

各個研究

「FROM-J参加患者の地域特性」

筑波大学 甲斐 平康
斎藤 知栄
大久保麗子
京都大学 土井麻理子
筑波大学 岡田 昌史
高橋 秀人
山縣 邦弘

【背景・目的】

FROM-Jは、かかりつけ医／非腎臓専門医の連携や診療ガイドの遵守、さらには管理栄養士による生活・食事指導などによる介入がCKD進展や心血管疾患発症の抑制効果が期待される研究である。FROM-J研究においては、医師会単位のクラスターが形成され介入A群あるいは介入B群にランダムに割り付けされている。一方で、Usamiらによって全国の透析導入患者の増加率が地域によって異なることが報告されており（Usami et al. JAMA 2000；284：2622-24）、FROM-Jのクラスターランダム化が行われる際に考慮されているが、地域差によるアウトカムの差は明らかでない。さらには、社会的背景の相違によって生じるCKD患者の予後についても十分に検討されていない。そこで、本研究では各地域ブロック間でFROM-Jにおける主要評価項目や副次評価項目に差が認められるか、さらには社会的要因によって研究結果の差異が生じるか否かを検討することを目的とした。

【方法】

- 透析導入の高いブロック（ブロック1）、低いブロック（ブロック2）、標準的なブロック（ブロック3、4）の各地区ブロックにおける以下の項目に関して、介入A群および介入B群間の差の検討を行った。
- 登録時の患者基本属性（年齢、性別、体重、BMI、血圧、血清Cre、eGFR、Hb、HbA1c、LDL-C、CKDステージの分布）
- 主要評価項目（受診継続率、かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成率および併診率、CKDステージ進行率）
- 副次評価項目（禁煙実施率、BMI変化、血圧変化、HbA1c変化、LDL-C変化、血清Cre2倍化、50% eGFR低下率、心血管病発症率、新規透析導入率）

【結果】

- 各ブロックにおける登録時の患者基本属性に介入A群、介入B群間に有意な差は認められなかった。
- 主要評価項目に関しては、受診継続率に介入A群、介入B群間に有意な差を認めなかった。かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成率ではブロック1（介入A群17.7%、介入B群38.4%（ $p = 0.006$ ））、ブロック3（介入A群15.7%、介入B群38.7%（ $p = 0.0001$ ））、ブロック4（介入A群17.1%、介入B群36.6%（ $p = 0.0001$ ））において、介入A群、介入B群間に有意な差を認めた。併診率に関しては、ブロック2（介入A群4.6%、介入B群14.2%（ $p = 0.035$ ））、ブロック3（介入A群14.2%、介入B群30.8%（ $p = 0.034$ ））において有意な差を認めた。ステージ進行率に関してはブロック1（ $p = 0.02$ ）、ブロック3（ $p = 0.04$ ）において介入A群、介入B群間に有意な差が認められた。
- 副次評価項目においては介入A群、介入B群間に有意な差は認められなかった。

【考察】

評価項目における介入A群、介入B群の差は、各地域ブロックにおいて若干の差があり、その背景にある因子を今後検討していく必要がある。

各個研究

「かかりつけ医と腎臓専門医の連携の実際とCKD進展との関連について」

筑波大学 斎藤 知栄
甲斐 平康
大久保麗子
京都大学 土井麻理子
筑波大学 岡田 昌史
高橋 秀人
山縣 邦弘

【背景・目的】

日本腎臓学会「CKD診療ガイド」では腎臓専門医への紹介基準が策定されているが、実臨床においてかかりつけ医から腎臓専門医への紹介がガイドに準拠して実施されているかは検証されていない。本研究では、FROM-J研究におけるかかりつけ医と腎臓専門医の紹介・逆紹介の実際を検証し、紹介・逆紹介が腎予後に与える影響について検討する。

【方法】

対象はFROM-J研究に参加した、かかりつけ医通院中のCKD患者（介入A群：通常診療群1,195名、介入B群：強化診療群1,184名）。2008年10月～2012年3月までの3.5年間の、かかりつけ医と腎臓専門医の間の紹介・逆紹介の詳細を検証した。腎臓専門医への紹介基準は、①尿蛋白2+以上または尿蛋白が0.5g/gCr以上、②尿蛋白1+以上かつ尿潜血1+以上、③推算GFR<50ml/min/1.73m²、④その他専門医へ紹介が必要な場合、とした。

【結果】

腎臓専門医への紹介基準に該当するCKD患者のうち、実際に腎臓専門医へ紹介されたのは、介入A群：介入B群でそれぞれ、①のみ9.6%：24.4%（P<0.0001）、②のみ1.5%：20.0%（P=0.0010）、③のみ13.8%：42.5%（P<0.0001）、①+②10.8%：15.2%（P=0.2753）、①+③28.6%：38.5%（P=0.0483）、②+③13.0%：33.3%（P=0.0941）、①+②+③32.2%：37.7%（P<0.0001）であり、紹介基準の遵守率は、①+②、②+③では症例数が比較的少なく有意差は無かったが、その他はいずれも介入B群で有意に高かった。

④のみで紹介された患者は介入A群で14名、介入B群で71名であった。

【考察】

FROM-Jにおける強化診療群はCKD診療ガイドに沿った紹介がより実施されており、逆紹介率の上昇にも貢献したと考えられた。一方、全体的に腎機能低下に比べて尿異常による紹介率は低く、かかりつけ医における尿異常の意義を今後さらに啓発する必要があると考えられた。今後は紹介・逆紹介前後の腎機能低下速度の比較解析を併せて行う予定である。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

疫学・疾患登録分科会

【研究課題名】 高齢者腎臓病の調査研究：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 横山 仁 金沢医科大学（疾患登録調査）、渡辺 毅 福島県立医科大学（疫学調査）、
長田道夫 筑波大学（腎病理診断調査）

研究協力者 疾患登録 腎病理診断調査：佐藤 博 東北大学、他39名
疫学調査：旭 浩一 福島県立医科大学、他3名

【背景・目的】 今回、腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）およびアンケートを用いて、高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患の疫学を若年者および非高齢成人と比較調査した。

【方法】 腎臓病総合レジストリーに2007年より2013年5月までに登録された22,000例より20,913例を抽出し、高齢者（65歳以上）および年齢層別（20歳未満、20歳-65歳未満）の疾病構成とその臨床指標を検討した。さらに登録における臨床病理学所見と重点疾患の疫学調査を実施した。

【結果】 I. レジストリー登録例の検討：年齢層別内訳および腎生検実施率をみると若年2,851例（腎生検施行89.6%）、非高齢者成人13,030例（腎生検施行91.9%）、高齢者5,023例（腎生検施行88.2%）と高齢者は全体の24.1%を占めた。主な臨床症候群の内訳は、慢性腎炎症候群9,648例（47.8%）、ネフローゼ症候群4,648例（23.0%）、急速進行性腎炎症候群（RPGN）1,176例（5.8%）であった。また、IgA腎症が5,678例（28.1%）であり、重点疾患が約55%を占めた。

II. 腎生検例における重点疾患の頻度：非高齢者では慢性腎炎症候群が腎生検例の約55%を占め、特に重点疾患であるIgA腎症が35.7%であった。一方、高齢者では、この比率が11.2%へ低下するとともにネフローゼ症候群とRPGNが腎生検例でもそれぞれ34.2%、14.5%を占めていた。

III. 重点疾患別の検討：1) IgA腎症5,678例では、年齢層が進むほど腎機能低下とともに尿蛋白の増加と血清アルブミン値の低下が示された。2) RPGN 1,176例：高齢者が709例（60.3%）であり、非腎生検例では、腎機能低下、特にG5ステージが63%を占めた。3) ネフローゼ症候群4,648例：膜性腎症（MN）1,441例（34.6%）、微小変換型ネフローゼ症候群（MCNS）1,234例（29.7%）、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）657例（15.8%）、膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）418例（10.1%）であった。高齢者の占める割合は、MN 762例（52.9%）、MCNS 229例（18.6%）、FSGS 159例（24.2%）、MPGN 175例（41.9%）であり、どの病型でも高齢者では、尿蛋白量の増加と低アルブミン血症が著明であった。

IV. 高齢者ネフローゼ症候群の予後調査：65歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群主要3疾患54例（MN 29例、MCNS 19例、FSGS 6例）の予後は、完全寛解39例（72.2%）、不完全寛解I型42例（77.8%）と良好であったが、死亡2例（3.7%）、入院を必要とする感染症4例（7.4%）、新規糖尿病薬10例（18.5%）、悪性腫瘍2例（3.7%）を認めた。

V. 重点疾患の疫学アンケート調査：日本腎臓学会研修施設における2007-2012年度の新規受療患者推計数の経年推移はIgA腎症の減少傾向が示唆される一方、RPGNの増加傾向が持続していた。

【考察とまとめ】 高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態を把握する事により、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。さらに、疫学調査から示唆された患者数動向とその要因をJ-RBR/J-KDR、DPC等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

IgA 腎症分科会

【研究課題名】 IgA腎症における多施設共同研究

【研究分担者・研究協力者】

分担研究者	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	鈴木 祐介	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
	城 謙輔	仙台社会保険病院病理部
研究協力者	石村 栄治	大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
	伊藤 孝史	島根大学医学部腎臓内科
	内田 俊也	帝京大学医学部内科
	遠藤 正之	東海大学医学部腎代謝内科
	小倉 誠	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	香美 祥二	徳島大学医学部小児科
	片渕 律子	福岡東医療センター内科
	木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	坂本なほ子	国立成育医療センター研究所成育社会医学研究所成育疫学研究所
	佐藤 光博	仙台社会保険病院腎センター内科
	柴田 孝則	昭和大学医学部腎臓内科
	清水 章	日本医科大学解析人体病理学
	白井小百合	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	鈴木 仁	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
	坪井 伸夫	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科
	橋口 明典	慶應義塾大学医学部病理学
	幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター腎臓内科
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科
	久野 敏	福岡大学医学部病理学
	堀越 哲	順天堂大学医学部腎臓内科
	西野 友哉	長崎大学医学部第二内科
	松島 雅人	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室
	宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	安田 宜成	名古屋大学腎臓内科CKD地域連携システム寄附講座
	安田 隆	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	横尾 隆	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科
	吉村 光弘	公立能登総合病院内科

【IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究（J-IGACS）】

1. 背景・目的

新たな予後分類（組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化）の妥当性を検証し、これをさらにブラッシュアップするため、新規IgA腎症患者の臨床病理所見と腎機能予後や各種治療に対する反応性との関連を、可能な限り長期間（10年以上）の前向き研究により明らかにする。

2. 方法

腎生検にて新たにIgA腎症と診断され、本研究への同意が得られた症例を、Web上で腎臓病総合レジストリ（J-KDR）の2次研究サイトから登録する。

1次評価項目は透析導入および血清Crの100%増（但し、20歳未満ではeGFRの50%減*）の複合エンドポイントとするが、中間解析にあたっては、透析導入または血清Crの50%増（小児ではeGFRの25%減）をサロゲートマーカーとする解析も行うこととする。

2次評価項目はeGFRのスロープ、血清Crの50%増、尿蛋白0.3g/日（g/gCr）未満かつ/または尿沈渣中赤血球5個/hpf未満の頻度、尿蛋白0.5g/日（g/gCr）または1.0/日（g/gCr）以下の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。上記評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較し、また各リスク群および重症度について各種治療（ステロイド薬、扁桃摘、RA系阻害薬）の有無により上記項目を比較する。

解析方法はLogistic解析およびCox解析を用いる。

3. 結果

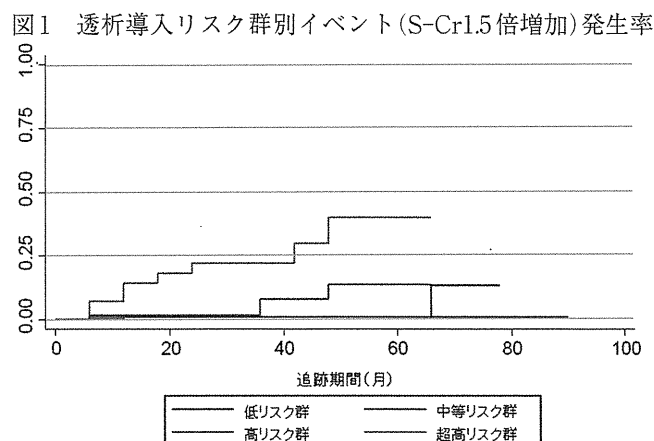
平成25年11月28日現在で、倫理委員会または治験審査委員会（IRB）による本研究のプロトコルの承認を得た施設は50施設、登録症例は897例であり、臨床データのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ843例（94.0%）および537例（59.9%）である。897例の腎生検時の男女比は1:1、年齢の中央値は36歳で、20歳未満の小児例は105例（12%）であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は0.54g/日、血清CrおよびeGFRの平均値はそれぞれ1.0mg/dlおよび76ml/分/1.73m²であった。臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった366例では、低リスク群138例（38%）、中等リスク群132例（36%）、高リスク群67例（18%）、超高リスク群29例（8%）であった。各群の腎生検時臨床的背景を表1に示す。

表1. 各リスク群における腎生検時臨床的背景の比較（366例）

	低リスク群	中等リスク群	高リスク群	超高リスク群	P値
男女比	74:64	60:72	33:34	20:9	ns
年齢（歳）	30.2	34.6	47.8	46.2	<0.0001
血圧（mmHg）	114/70	120/73	127/80	142/87	<0.0001
尿蛋白（g/day）	0.2 ± 0.2	1.3 ± 2.2	2.3 ± 4.8	3.1 ± 3.3	<0.0001
eGFR（ml/min）	93 ± 27	86 ± 26	54 ± 18	37 ± 15	<0.0001
平均経過観察期間（月）	30.6	33.4	33.9	33.9	

各リスク群別にみた治療内容の比較では、扁桃摘+ステロイドパルス療法およびパルスを含むステロイド単独療法は低リスク群で25%と16%、中等リスク群で30%と30%、高リスク群で28%と30%、超高リスク群で34%と31%に施行されていた。RA系阻害薬は低リスク群で30%、中等リスク群で61%、高リスク群で79%、超高リスク群で93%に施行されていた。

1次評価項目である血清Crの1.5倍は、低リスク群で2例（2%）、中等リスク群で1例（1%）、高リスク群で4例（6%）、超高リスク群で8例（29%）であった。血清Crの1.5倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には4群間で有意差が認められた（図1、Log-rank test, $P < 0.0001$ ）。血清Crが基礎値の2倍に達した症例は低、中等、高リスク群には無く、超高リスク群で4例（14%）であった。



2次評価項目である、蛋白尿寛解〔尿蛋白0.3g/日（g/gCr）未満〕および臨床的寛解〔尿蛋白0.3g/日（g/gCr）未満かつ尿沈渣中赤血球5個/hpf未満〕の発生率は、それぞれ低リスク群で38例（84%）と20例（48%）、中等リスク群で76例（72%）と43例（44%）、高リスク群で33例（55%）と24例（44%）、超高リスク群で5例（19%）と3例（13%）であった。蛋白尿寛解および臨床的寛解をエンドポイントとした累積イベント発生率には、いずれも4群間で有意差が認められた（Log-rank test、それぞれ $P < 0.0001$ および $P < 0.05$ ）。

4. 考察

平均31~34ヶ月の追跡期間において、血清Cr値の50%増加の発生率、蛋白尿寛解および臨床的寛解の発生率には、いずれも4つのリスク群の間で有意差がみられたことから、本リスク分類の妥当性が示唆された。今後、症例登録数の増加及び追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明らかにできるものと思われる。

【IgA腎症における扁桃摘出術/ステロイドパルス療法の有効性と腎病理所見との関連に関する研究】

1. 背景・目的

IgA腎症の多彩な腎病理所見のうち、いかなる腎病変が扁桃摘+ステロイドパルス療法に対する有効性の高さや低さと関連するかを検討し、本治療法の適応と限界を明らかにする。

2. 方法

先に行われた「IgA腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究（RCT）」に登録された患者のうち、試験開始前1年以内に腎生検を受けた患者を対象に、腎病理所見を詳細に解析することにより、扁桃・ステロイドパルス併用群およびステロイドパルス単

独群のそれぞれにおいて、寛解例と非寛解例の間で腎生検組織所見を比較する。これにより、各種腎病変の存在、またはその程度や拡がりなどから、扁摘とステロイドパルス療法の併用またはステロイドパルス単独療法のいずれの治療が適しているかを予測できるかについて検討を加える。

3. 結果ならびに考案

前記の扁摘パルス RCT の対象症例のうち、腎生検組織標本および治療後12ヶ月目の尿所見の評価が可能であった59例（扁摘パルス群26例、パルス単独群33例）を対象とした。臨床的寛解を示した症例は、組織学低重症度（HG）IではA群14例中5例（36%）、B群16例中7例（44%）と有意差はなかったがHG II以上ではA群13例中8例（62%）、B群16例中1例（6%）と両群に有意差を認めた（ $p=0.001$ ）。治療12ヶ月後の臨床的寛解に関してHG II以上では扁摘パルス群がパルス単独群に比べ有意に治療効果が良好であったことから、組織学的障害度の高い症例における扁摘+ステロイドパルス併用療法の優位性が示唆された。

【IgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査】

1. 背景・目的

本邦ではIgA腎症に関し多くの臨床試験が行われ、治療効果指標として臨床的寛解・再燃が用いられるが、その基準は試験により様々である。IgA腎症の寛解・再燃についての意識調査を行い、定義づけを検討する。

2. 方法

2011年、日本腎臓学会研修施設311施設を対象に行った「IgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査」（以下「寛解アンケート」）の結果をもとに、「IgA腎症の寛解基準の提唱」を作成し、日本腎臓学会評議員よりパブリックコメントを収集した。その結果からIgA腎症の寛解基準を提唱した。

3. 結果ならびに考察

寛解アンケートでは、184施設（59.2%）から有効回答が得られた。血尿については潜血（-）もしくは沈渣赤血球が5未満／視野、蛋白尿は蛋白定性（-）～（±）もしくは蛋白定量0.2 g/day以下／未満が、それぞれ6ヶ月間で連続3回認めた場合をそれぞれの寛解基準とするべきという回答が最も多かった。

蛋白尿の寛解に関する従来の報告として、Reichら、およびHwangらはIgA腎症患者において尿蛋白が0.3g/日未満にコントロールされた場合長期腎予後が良好であったことを明らかにしている。また、本邦のネフローゼ症候群診療指針においては、尿蛋白0.3g/日未満が「完全寛解」の定義として定められているが、諸外国で行われている臨床試験における完全寛解の基準は試験によって異なり、尿蛋白0.2g/日以下としている試験と0.3g/日（アルブミン200mg/日）未満としている試験とがある。これらを考えると、本邦において「蛋白尿の陰性化基準」のコンセンサスは形成されていないものの、他疾患との整合性も考慮し、良好な腎予後を予想できる最小レベルの尿蛋白量という点でカットオフ値を0.3g/日未満と定義する。しかし、このカットオフ値については、今後予定している大規模コホート研究において検証する必要がある。

上記を踏まえ、下記のように寛解基準を提唱する。

血尿の寛解：尿潜血反応（-）～（±）もしくは尿沈渣赤血球：5／HPF 未満注1

蛋白尿の寛解：尿蛋白定性反応（-）～（±）もしくは0.3g/日（g/g・Cr）未満

以上の基準を満たした初回の日（寛解日）より6ヶ月以上にわたり2回以上（計3回以上）の検査で基準を満たし続けた場合を、それぞれ「血尿の寛解」、「蛋白尿の寛解」と定義し、血尿・蛋白尿共に寛解した場合を「臨床的寛解」と定義する。

尚、基準を満たした初回の日時を寛解日とする。

^{注1} 非糸球体血尿が疑われる場合及びthin basement membrane disease（菲薄基底膜病）の合併を認める場合は、その存在を考慮し判定を行う。

【IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究】

1. 背景・目的

IgA腎症診療指針－第3版－では、約300例の後ろ向き研究結果に基づく新たな臨床ならびに病理スコアから、透析導入リスクを評価することが推奨されている。本邦ではIgA腎症患者に対しステロイドパルスを中心とした各種の免疫抑制療法や扁桃摘除術が行われているが、これらの治療法が各重症度におけるIgA腎症患者の長期的腎予後に与える影響は明らかではない。またこれらの免疫抑制療法や扁桃摘除術による重篤な副作用の実態も不明である。現在、約1,000例のIgA腎症患者の前向き観察研究が進行中だが、その結果には比較的長期の観察期間が必要である。

一方、後向き研究においても、症例選択と解析法の工夫により、ある程度質の高いエビデンスが得られ、短期間で日常臨床に活用可能な有用な情報を得ることができる。そこで前向き研究と並行して、「IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」が2012年1月より開始された。

2. 方法

2002年より2004年までの3年間に初回腎生検によりIgA腎症と診断された18歳以上の参加施設での全症例の臨床データを収集した。治療方法を腎生検前後1年以内の扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法（扁桃摘パルス）、ステロイドパルス単独療法（パルス）、経口ステロイド療法（経口PSL）、保存的療法（保存治療）の4群に区分し、主要エンドポイントを血清Crの1.5倍化と末期腎不全（透析導入・腎移植）、副次的エンドポイントを血清Crの2倍化、心血管系疾患による入院、末期腎不全（透析導入・腎移植）、死亡として解析を行った。

3. 結果ならびに考察

全国40施設より1,119症例が登録された時点で、十分なデータの揃った1,082症例を解析した。治療方法は、扁桃摘パルス153例（14.1%）、パルス124例（11.5%）、経口PSL213例（19.7%）、保存治療592例（54.7%）であった。観察期間の中央値は6.3年で、この期間に血清Crの1.5倍化は114例（10.5%）に見られ、扁桃摘パルス5例（3.3%）、パルス19例（15.3%）、経口PSL16例（7.5%）、そして保存治療74例（12.5%）であった。既知の予後規定因子で調整したCox比例ハザードモデルでは、扁桃摘パルスに比してパルス3.14（ $P = 0.25$ ）、経口PSL2.01（ $P = 0.174$ ）、そして保存治療5.42（ < 0.001 ）のハザード比であった。以上より、IgA腎症の治療法として扁桃摘パルスの優位性が示唆された。今後、現在登録されている1,175例について、多数の因子を加味した詳細な検討を行っていく予定である。

【腎生検によらない非侵襲的IgA腎症診断スコアリングシステムの構築に向けた研究】

1. 背景・目的

腎生検患者を対象とし、糖鎖異常IgA1、糖鎖異常IgA1免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgAを用いた、腎生検によらない新たなIgA腎症診断スコアリングシステムを開発する。

2. 方法

腎生検を施行された患者から血清1.5mlを採取し、患者の臨床情報とともに研究事務局へ送付する。到着後事務局において、糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgA測定を行う。研究終了時に事務局より送付された腎生検結果報告シートに組織学的診断名を記載し、事務局へ送付する。上記の血中バイオマーカーを用いたスコアリングシステムを検証し、IgA腎症のより精度の高い非侵襲的診断法を開発する。

3. 結果ならびに考察

平成25年10月31日時点で、全国12施設から登録目標症例数500例を上回る670例が登録された。現在データを解析中であり、本発表会でその一部を報告できる予定である。

【最適な治療法選択のためのIgA腎症の活動性評価に向けた基礎研究】

1. 背景・目的

IgA腎症患者に対するステロイドパルス治療前後における糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgAの測定を行い、治療による変化を臨床データと併せて検討し活動性評価指標としての有用性を検討する。

2. 方法

ステロイドパルス治療を施行された患者から治療前後の血清1.5mlを採取し、患者の臨床情報とともに研究事務局へ送付する。到着後事務局において、糖鎖異常IgA1、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1特異的IgA測定を行う。上記の血中バイオマーカーおよび臨床的指標を用いたスコアリングシステムが疾患活動性指標として有用かどうかを検討する。

3. 結果ならびに考察

平成25年10月31日時点で、全国12施設から210症例（登録目標症例数250例）が登録された。現在データを解析中であり、本年度中に成績を公表できる予定である。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 分科会

- 【分担責任者】 山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
- 【分担研究者】 杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学 教授
- 【研究協力者】
- 要 伸也 杏林大学第一内科 准教授
- 武曾 惠理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長
- 新田 孝作 東京女子医科大学第四内科 教授
- 和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
- 田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長
- 小林 正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授
- 堀越 哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
- 細谷 龍男 東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学 教授
- 川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科 准教授
- 湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授
- 渡辺 毅 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 教授
- 中島 衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
- 藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授
- 平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授
- 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授
- 湯村 和子 国際医療福祉大学予防医学センター 教授
- 伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授
- 田部井 薫 自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓科 教授
- 稲熊 大城 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター腎臓内科 部長
- 小倉 誠 東京慈恵会医科大学附属柏病院腎臓・高血圧内科 准教授
- 安永 親生 福岡県済生会八幡総合病院腎センター 部長
- 片渕 律子 福岡東医療センター内科 部長
- 鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授
- 中川 直樹 旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野 特任助教
- 吉田 雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授
- 岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 教授
- 平山 浩一 成田赤十字病院腎臓内科 副部長

【背景・目的】

本分科会では、急速進行性糸球体腎炎（以下RPGN）の実態把握、診療指針作成を目的として、平成8年度よりRPGN症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。過去に「RPGNの診療指針

初版」(平成12年度時点登録症例715例、平成13年度公表)、「RPGNの診療指針第二版」(平成18年度調査時点での登録症例1,772例、平成22年度公表)を作成した。診療指針作成を通し予後改善のための課題を抽出し、エビデンスレベルの向上(前向き観察研究、JKDR/JRBR研究)、再燃抑制(ミゾリビン介入研究)、予後不良稀少疾患の対策(抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査)等、解決に取り組んでいる。

【方法】

①前向き研究を計画、実施している(ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎コホート研究(RemIT-JAV-RPGN)、急速進行性糸球体腎炎レジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究(JRPGN-CS))。JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理所見の解析を実施している。②ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験(MARPGN study)を実施している。③抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査(発症頻度、治療内容、予後)の実施および全国多施設アンケート調査から肺病変と予後との関連性を解析した。

【結果】

①RemIT-JAV-RPGNは平成23年度より症例登録を開始し、平成25年11月30日時点で登録症例313例であり、すでに登録目標に到達している(目標登録症例250例)。登録時データ、腎組織所見の解析を進めている。JRPGN-CS(登録29例中のANCA陽性RPGN 25例)は5年間の経過観察を継続している。JKDR/JRBRで平成19-24年度に登録されたRPGN症例の臨床病理所見の解析を行った。登録15,297例中996例、6.5%がRPGNであり、うち60.8%が病理所見として半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈し、MPO-ANCA陽性RPGN 49.0%、PR3-ANCA陽性RPGN 2.5%、抗GBM抗体型RPGN 4.4%と3疾患で55.9%を占めていた。原疾患別に臨床所見(腎機能、尿蛋白等)を比較検討している。②MARPGN studyは平成23年12月末に58例(投与群29例、非投与群29例)の登録が終了し、平成24年12月で全登録症例の追跡が終了した。結果として、ミゾリビン投与・非投与による再発率に差は認めなかったが、ミゾリビン投与群の臨床背景としてステロイド投与量が少量の傾向が示された。また、腎機能障害時における安全なミゾリビン投与量が示された。③本邦の抗GBM抗体型RPGNにおいて、その疾患発症は稀であること(全国年間新規受療者数推定100例前後)、腎予後は依然として不良であること(初期治療中の腎死頻度80%)、肺病変と生命予後との関連性があること(肺胞出血、肺異常陰影症例の予後不良)を明らかにした。

【考察】

RPGNの診療指針の作成・検証の結果、わが国のRPGN診療は確実な進歩を遂げていることが判明する一方、診療指針のエビデンスレベル、寛解維持療法の確立、抗GBM抗体型RPGNの予後改善等幾つかの課題が浮き彫りとなっている。

RPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究(RemIT-JAV-RPGN)の登録が平成25年12月で終了した(平成25年12月16日現在、すでに目標登録症例数を達成している)。RemIT-JAV-RPGNとJRPGN-CSの追跡結果から、全国アンケート調査結果を元に作成した「RPGNの診療指針」の妥当性を前向きに検証するとともに、初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する予定であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。

JKDR／JRBRは本邦初の全国規模の腎生検レジストリーであり、JKDR／JRBRを用いたRPGN症例の解析は、本邦のRPGN症例の病理像を明らかとする貴重な検討である。

本邦でのRPGNの特徴に合わせた独自の有効かつ安全な寛解維持療法の開発は急務である。MARPGN studyの成果に基づき、わが国のRPGN症例で使用頻度の高い免疫抑制薬ミゾリビンの腎機能障害症例に対する安全かつ有効な投与方法の確立が期待され、高い社会的貢献に値すると思われる。

【参考文献】

1. Yamagata K, et al. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. Clin Exp Nephrol 17 : 646-649, 2013
Sugiyama H, et al. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry : Committee Report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol 17 : 155-173, 2013

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

難治性ネフローゼ症候群分科会

【研究分担者】

分担責任者 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科
分担研究者 南学 正臣 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

【研究分担者】

研究協力者 横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科
今井 圓裕 中山寺いまいクリニック
斉藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓総合医学研究センター
笹富 佳江 福岡大学医学部腎臓膠原病内科学
今田 恒夫 山形大学医学部附属病院第一内科
佐藤 壽伸 仙台社会保険病院腎センター
佐藤 博 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野
槇野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
杉山 齊 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
奥田 誠也 久留米大学医学部腎臓内科
鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学
成田 一衛 新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学
西野 友哉 長崎大学病院第二内科
藤元 昭一 宮崎大学医学部第一内科
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学
鈴木 洋通 埼玉医科大学腎臓内科
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
石村 栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科
武曾 恵理 田附興風会北野病院腎臓内科
新田 孝作 東京女子医科大学病院第四内科
岩野 正之 福井大学腎臓内科
赤井 靖宏 奈良県立医科大学附属病院第一内科
椿原 美治 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
森 典子 静岡県立総合病院腎臓内科
両角 國男 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター腎臓内科
福永 恵 市立豊中病院腎臓内科
柴田 孝則 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

黒木 亜紀	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
山本 陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室
和田 健彦	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
内田 俊也	帝京大学医学部内科
伊藤 孝史	島根大学医学部内科学講座第四
土井 俊夫	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部腎臓内科学
西 慎一	神戸大学大学院腎臓内科腎・血液浄化センター
西尾 妙織	北海道大学第二内科
井ノ上逸朗	国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門
秋澤 忠男	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
安藤 昌彦	名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター
秋山 真一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

【背景・目的】

ネフローゼ症候群（NS）は腎障害の中でも最も治療が困難で、腎予後のみならず生命予後を脅かす重要な疾患群である。しかし、その原因は十分解明されておらず、治療法も確立していない。また日本におけるNSの実態も明らかでなかった。最近になって膜性腎症や巣状分節性糸球体硬化症に関して新たな知見が報告されているが、その結果が日本人にも適合するか否かは明らかでない。本分科会では、こうした課題をひとつひとつ解決する目的で調査研究を進めてきた。

【方法】

1. 日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）
2010年12月末までに57施設から400名の患者登録を終了した。うち、396症例につき経時的にデータを収集し、診療実態や予後を前向きに追跡検討した。
2. 特発性膜性腎症（IMN）における phospholipase A2 受容体（PLA2R）抗体研究
PLA2RがIMNの主たる抗原であることが欧米や中国から報告されている。日本人における陽性率を検討した。
3. IMN患者における遺伝子研究
IMNからDNAを採取し、PLA2RおよびHLA遺伝子におけるSNP解析を行った。
4. 巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）における可溶性ウロキナーゼ受容体（suPAR）測定の意義に関する研究
FSGSおよびその他の腎炎症例から血清および尿を採取し、suPARをELISAで測定し、その臨床的意義につき解析した。

【結果】

1. 日本における診療実態が明らかになった。微小変化型NS（MCD）163例は世界最大のコホートである。感染症が臨床的に重要なアウトカムの一つかもしれない。ステロイド治療開始後の完全寛解予測因子は腎機能である。IMN 159例は世界第3位の規模のコホート研究である。他国に比較して年齢が高い。ステロイド・免疫抑制薬の投与率（約85%）が高い。FSGS 37例の完全寛解率は他国に比較して非常に高い。また、尿蛋白が3.5g/日未満に減少するまでの期間を病型毎に解析し、免疫抑制治療抵抗性と判断される治療期間を推定した。
2. 日本人では抗PLA2R抗体陽性率は約50%と諸外国と比較し低い結果となっている。

3. 総計90例のIMN患者からNDAを採取し解析した。罹患者92サンプルで1,346のSNVが認められ、そのうち73は新規変異であった。これら新規変異のうち、6カ所は92サンプルで10%以上の頻度を有していた。日本人集団を用いたcase-control studyで既報のrs2187668に有意差は認められなかった。弱いLD ($R^2 = 0.33-0.75$)にある複数のSNPで有意差が認められた。
4. 血清suPAR濃度はeGFRと逆相関を示した。正常腎機能の糸球体疾患患者において疾患群間にsuPAR濃度の差は認められなかった。血清suPAR値は、FSGSとMCDを鑑別するために有用なマーカーとは言えない。

【考察】

わが国のNSの診療実態が明らかとなった。同時に新たな課題が見えてきた。今後は病型別に新規前向きおよび後ろ向きコホートを立ち上げることを検討する。また海外の報告との比較を通して、日本のNSの治療における課題も明らかになってきた。それを解決するために、介入試験が必要である。NSの病因は依然明らかではない。PLA2ARやsuPARを含め、病因に関しては更なる研究を要する。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」
多発性嚢胞腎分科会

【研究分担者】

堀江重郎・(順天堂大学泌尿器科)、奴田原紀久雄・(杏林大学泌尿器科)

【研究協力者】

石村栄治・(大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学)、鶴屋和彦・(九州大学大学院包括的腎不全治療学)、長船健二・(京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門)、福田 敬・(国立保健医療科学院研究情報支援研究センター)、香村衡一・(千葉東病院泌尿器科)、武藤 智・(帝京大学泌尿器科)、花岡一成・(東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)、土谷 健、望月 俊雄・(東京女子医科大学腎臓内科)、乳原善文・(虎ノ門病院分院腎センター)、安藤昌彦・(名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター)、成田一衛・(新潟大学第二内科内部環境医学)、西尾妙織・(北海道大学第二内科)、の村信介・(三重大学医学部附属病院血液浄化療法部)、中西浩一・(和歌山県立医科大学小児科)

【背景・目的】

1. ADPKDによる肝嚢胞患者を対象としたQOL調査：ADPKD患者では肝臓が著しく腫大しQOLを損なうが、未だそれを示した論文はない。肝嚢胞を有するADPKD症例におけるQOL低下の実態調査を目的とする。
2. ADPKDに対する動脈塞栓療法の臨床試験（多発性肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療の安全性および有効性の検討）：新規球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓療法の有効性を評価する。
3. 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究（J-PKDレジストリー研究）：PKD症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
4. マルチスライスCT（MDCT）画像を用いたADPKDの腎容積および嚢胞容量に関する臨床研究：客観的および定量的な腎容積および腎嚢胞容積測定方法の確立を目的とする。
5. ADPKDにおける¹⁵O-water PETを用いた血管内皮機能障害の検討：血圧・腎機能正常のADPKD患者における血管内皮および平滑筋の機能を¹⁵O-water PETを用いて評価する。
6. ADPKDモデルマウスを用いた降圧薬投与実験及び腎内RAS関与についての解析：ADPKDモデル動物に対するDRIの腎嚢胞抑制効果を検討する。

【方法】

1. 肝特異的QOL（FACT-Hep）及び包括的QOL（FANLTC調査票）を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率25%以上の群のQOL低下を25%以下の群と3年間比較する。
2. 男性1例、女性4例に対して新規球状塞栓物質Embosphere®を用いた肝動脈塞栓療法を行い3か月後の総肝容積、肝嚢胞容積、QOLを術前と比較した。

3. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり2.5年の登録期間が2012年6月に終了し、登録された271名の追跡調査を行っている。
4. MDCTを用いた腎測定専用画像認識エンジンを開発する。
5. ADPKD患者に対して¹⁵O-water PETを用いて血管内皮機能障害を検討した。
6. Pkd1コンディショナルノックアウトマウスに対してARB、CCB、DRIを投与し、血圧、腎嚢胞、腎機能、肝嚢胞に対する効果を比較した。

【結果】

1. 対象群54例、コントロール群57例の登録が終了した。登録時QOL調査では、包括的QOL ($p = 0.0018$)、肝特異的QOL ($p < 0.0001$)ともに肝嚢胞割合が大きくなるとQOLが有意に低下した。
2. 5例全例に安全に施行できた。総肝容積、肝嚢胞容積、腹部膨満感は5例中3例で著明に低下した。
3. 年齢中央値52歳。合併症では肝嚢胞は230例(91.3%)、脳動脈瘤47例(19.1%)に認めた。平均血圧126.1/77.4mmHg、平均s-Cr1.70mg/dl、平均eGFR49.3ml/min/1.73m²、平均腎容積1503.6mlであった。
4. MDCTより3D再構築モデルを作成した。
5. ADPKD患者において安静時心筋血流量(MBF)が有意に高い。またADPKD患者において寒冷昇圧試験に差がなく冠血流予備能の低下を認めた。
6. 肝嚢胞に対しては降圧剤によって差を認めなかったが、腎嚢胞はDRIのみがコントロールと比べて有意に縮小し、腎機能もDRIのみが有意に改善した。

【考察】

1. 登録時調査では、肝嚢胞増大とともに包括的および肝特異的QOLが低下した。今後3年間の追跡調査で肝嚢胞増大に伴う個々の症例でのQOLの変化を明らかにしていく。
2. 今回の新規塞栓物質も含めて、肝・腎それぞれのTAEに対して標準化が必要である。
3. 今後J-PKD登録症例の追跡調査とともに、QALY評価による治療に対する費用効用分析も行っていく。
4. 今後ソフトの開発を進め、簡便正確に腎容積および腎嚢胞容積測定を可能にする。
5. ADPKD患者において安静時心筋血流量(MBF)が有意に高いことから交感神経の活性化が示唆された。
6. ADPKDの嚢胞容積増大に腎内RAS系の関与が示唆された。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」
診療ガイドライン作成分科会

【研究分担者・研究協力者】

分科会責任者	木村健二郎	聖マリアンナ医科大学大学	腎臓・高血圧内科
研究分担者	湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学	腎臓内科
研究分担者	西 慎一	神戸大学	腎臓内科
研究分担者	有村 義宏	杏林大学	腎臓・リウマチ・膠原病内科
研究分担者	堀江 重郎	順天堂大学	泌尿器科

【背景・目的】

現時点での各疾患における診療のエビデンスを明らかにし診療の質の均てん化をはかるために診療ガイドラインが各領域で作られている。本分科会では、IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎の4疾患の診療ガイドラインを作成することを目的に活動してきた。

【方法】

日本腎臓学会で改訂された「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」(平成25年10月4日に冊子体として刊行)と連動して各疾患の診療ガイドラインを作成した。そのため、「CKD診療ガイドライン」の改訂責任者である木村健二郎が診療ガイドライン分科会の責任者となった。また、「CKD診療ガイドライン」の4疾患の章の責任者はガイドライン分科会の4疾患の責任者を同一とした。このように、日本腎臓学会編「CKD診療ガイドライン」と分科会の4疾患ガイドラインは完全に内容は齟齬のない形で作成することを意図した。

しかし、「CKD診療ガイドライン」は主として治療に重点を絞って作成するのに対して、分科会のガイドラインは疫学や診断を含めて幅広く疾患についてとりあげ、それぞれの疾患ごとに独立した冊子体として作成した点が異なる。

【結果】

4疾患の共通の章立：

1. 疾患概念・定義(病因・病態生理)：記述式
2. 診断(症候学・症状・検査所見)：記述式
3. 疫学・予後(発生率・有病率・治療成績)：記述式
4. 治療・合併症対策：CQ形式

治療に関してはアルゴリズムも作成を試みた。平成25年9月9日～10月13日の間に査読(指定査読者と指定学会)意見とパブリックコメントを得た。10月27日に分科会を開催し、査読意見とパブリックコメントへの回答とガイドラインの修正案を検討した。12月14日を最終稿締め切りとした。期日内に当該4疾患のガイドラインと簡略版の作成を終了させることができた。簡略版の英文化も鋭意進めているところである。

【考察】

当初の予定より数ヶ月遅れたが、日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂作業と連動する形で、順調に診療ガイドライン作成が進行させることができた。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

生体試料分科会

【研究課題名】 家族性IgA腎症の疾患感受性遺伝子の同定と診療への応用

【研究分担者・研究協力者】

分担研究者 成田 一衛 新潟大学 医歯学系 腎・膠原病内科
研究協力者 後藤 眞 新潟大学医歯学系・遺伝子解析研究協力者
金子 佳賢 新潟大学医歯学系・検体収集研究協力者
塚口 裕康 関西医科大学・検体収集研究協力者
細道 一善 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析研究協力者
井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析

【背景・目的】

本研究の目的は、家族性IgA腎症の疾患感受性遺伝子を同定し、それを通して本症の発症機序をより詳細に理解することである。腎生検で確定診断したIgA腎症患者において、一見孤発例と思われる症例でも5～10%に尿異常や腎不全の家族歴が観察され、IgA腎症には家族集積性が存在すると考えられる。近年、高速シーケンサーによる大量の遺伝子配列情報により遺伝性稀少疾患を中心に原因遺伝子が同定されており、私たちは家族性IgA腎症の感受性遺伝子を同定するために全エクソン配列解析を試みた。

【方法】

腎生検でIgA腎症と診断された複数の症例を含む28家系を対象とした。中規模の3家系(N_001、N_025、T_001)については、Affymetrix SNP Array 6.0を用いてSNPタイピングを行い、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。また、家系内の罹患者および非罹患者を対象としてエクソーム解析を行った。次世代シーケンサーで得られた配列情報からフィルタリング(アレル頻度が0.3～0.7、1000 genome DBでの頻度が1%以下、アミノ酸が非同義置換となる)を行い、IgA腎症の発症に関連する変異を選別した。日本人エクソームDBのHGVDにおける変異の頻度と比較した。

【結果】

連鎖解析を行った3家系のエクソーム解析では、共通する候補遺伝子は認められなかった。N_025家系では全エクソンの配列情報からフィルタリングを行い、IgA腎症患者にのみ共通して認められた13個のvariantが選別された。この中で家系内co-segregationが認められるvariantはEEA1に存在し、さらにEEA1 p. F161Yは連鎖解析でLODスコアが最も高い領域内に認められた。EEA1遺伝子は全28家系で7家系に複数の変異が検出された。HGVDと比較し、家族性IgA腎症ではEEA1変異の頻度が有意に多く認められた。

【考察】

家族性IgA腎症を対象とした連鎖解析から候補遺伝子座として4領域が報告されているが、責任遺伝子は未だ同定されていない。家族性IgA腎症には遺伝的異質性が指摘されており、複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されているが、今回の家族性IgA腎症のエクソーム解析により、EEA1は家族性IgA腎症の発症に関与する感受性遺伝子の一つであると考えられた。

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

病因・病態解明分科会

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者	猪阪 善隆	大阪大学 老年・腎臓内科学内科学
研究分担者	横尾 隆	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
研究協力者	河内 裕	新潟大学 分子病態学
研究協力者	前嶋 明人	群馬大学 生体統御内科学
研究協力者	貝森 淳哉	大阪大学 先端移植基盤医療学
研究協力者	坪井 直毅	名古屋大学 腎臓内科学
研究協力者	長船 健二	京都大学 iPS細胞研究所

【背景・目的】 進行性腎障害に関する調査研究班では、IgA腎症、急速進行性腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎に関し、主に臨床面からの研究を推進してきたが、腎臓再生・病態解明分科会では、これらの疾患の進行の分子メカニズムを解明するとともに、将来の治療の礎とするとともに腎臓再生医療を目指している。

【方法】 ネフローゼ症候群や多発性嚢胞腎の原因遺伝子のノックアウトマウスなどを用いて、各疾患における病因・病態を解明し、新規治療法を探るとともに、腎線維化における上皮間葉形質転換の定量的評価モデルの作成や脂肪由来幹細胞を用いた急速進行性糸球体腎炎への治療法の開発を行った。また、間葉系幹細胞を用いた腎臓再生法が、長期透析患者由来成体幹細胞でも、再性能を維持しているか確認した。さらに、疾患とエピゲノムの関係を検討し、病態の新しい側面を創出する。加えてiPS細胞を用いた再生医療を開発するために発生過程を再現した腎細胞への分化誘導法の確立を検討した。

【結果】 シナプス小胞分子であるSV2Bのノックアウトマウスを作成し、機能解析を行い、スリット膜分子の発現低下・局在変化、蛋白尿増加などを確認した。BrdUの長期ラベリング法により近位尿細管のほとんどがBrdU標識され、腎線維化を誘導するとその一部は間質へ移行し、 α -SMA陽性の筋線維芽細胞へ形質転換することを確認した。多発性嚢胞腎の原因遺伝子フィブロシチンのKOマウス等を用いて、嚢胞形成・線維化・高血圧という症候がSmurf1, 2, などのE3 ligase familyを介したvesicle traffickingの異常という概念で説明できることを確認した。進行性腎障害のモデルである抗GBM型腎炎に低血清培養脂肪組織由来幹細胞(LASC)を経静脈的投与し、腎機能、尿蛋白量および病変糸球体での半月体形成率に有意な改善効果が認められ、そのメカニズムとして、LASCはIL-10を高頻度に分泌する免疫抑制性マクロファージを誘導することが確認できた。透析患者由来幹細胞は健常者由来細胞と比較し分化能、増殖能、老化進行度は同等であったが、PCAFが明らかに低下しており低酸素刺激に対する反応性も障害されていることが判明し、腎臓再性能が劣っていることが示唆された。H4K20アセチル化は糖尿病性腎症や片腎摘モデルにおいても観察されること、H4K20がアセチル化されると、多くの転写因子の結合を阻害するが、唯一NRSFのみ結合が促進され、細胞肥大との関連が示唆された。ヒトiPS細胞から腎臓を派生させる胎生組織である中間中胚葉の高効率分化誘導法を確立した。さらに、それらの中胚葉細胞から尿細管細胞や尿細管様構造を形成させることが可能であった。

【考察】 本研究で観察された進行性腎障害における病態メカニズムの解明とともに、新規治療薬の開発につながると考えられた。