

E. 結論

急性病変、慢性病変が高度の症例において尿蛋白寛解については扁摘＋ステロイドパルス併用療法がステロイド単独療法に比べより効果的である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Katafuchi R, Kawamura T, Sakamoto N, et al. Pathological sub-analysis of randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 13th international symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China. June, 2013.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【IgA腎症の寛解基準に関する提言】

A. 研究目的

IgA腎症分科会において扁摘パルス療法の有効性に関する多施設共同研究などが行われているが、IgA腎症の「臨床的寛解」についての明確な定義はなされていない。そこで、IgA腎症の寛解に対し専門医の意識調査を詳細に行い、IgA腎症の寛解の定義づけを検討することとした。

B. 研究方法

2008年に当分科会が行った「IgA腎の治療に関するアンケート」の回答施設（日本腎臓学会研修施設）を中心とした計312施設（内科：226施設、小児科86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。

C. 結果および考案

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。なお、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。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, et al. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. Clin Exp Nephrol. 2013 Mar 22. [Epub ahead of print]
2. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, et al. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013 Aug 4. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 松崎慶一、鈴木祐介、鈴木仁、ほか. 我が国におけるIgA腎症の寛解・再燃に対する意識調査 ～厚労省腎障害研究班IgA腎症分科会. 第55回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2012年6月.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【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】

A. 研究目的

IgA腎症診療指針—第3版—では、約300例の後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1000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。

B. 研究方法

本研究の対象は2002年より2004年までの3年間に参加施設において初回の腎生検によりIgA腎症と診断された18歳以上の全症例であり、主要エンドポイントは血清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は血清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）、死亡である。加えて腎生検時より半年毎の尿所見の推移（尿所見の寛解と再燃）、最終観察時の血清Cr、副作用発症率、各臨床的重症度における治療法の選択状況とその地域差などが検討される。

（倫理面への配慮）

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 結果および考案

全国49施設の協力の下、合計1174症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った1082症例を解析した。治療方法は、扁桃摘除術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、扁桃摘除術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、扁桃摘除術に比してパルス3.14（ $P=0.025$ ）、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除術の優位性が示唆された。

本研究の成果により、IgA腎症治療に関するエビデンスの確立が期待されるが、後方視的研究で得られた知見は、現在進行中の前向き研究において検証される必要がある。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. The nationwide retrospective cohort study in IgA nephropathy in Japan. Annual Meeting of American Society of Nephrology in 2013, Atlanta, USA.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【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】

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 結果および考案

全国10施設が参加し、平成24年10月までに全施設において倫理委員会の承認が完了し、登録が開始された。最終的に677例の登録があり、順次血中バイオマーカーの測定を行い、logistic modelを用いたスコアリング判定を開始している。平成26年1月31日現在、323例の測定を終了している。年齢は平均47.2歳で、男女比は、1.0:1.1であった。すべての測定・スコアリングが終了し

た時点で、各施設より組織学的診断名を送付いただき、診断スコアリングシステムを検証する。

D. 研究発表

論文発表および学会発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【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】

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

ステロイドパルス治療が施行された IgA 腎症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。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 結果および考案

全国 10 施設が参加し、平成 24 年 10 月までに全施設において倫理委員会の承認が完了し、登録が開始されている。平成 26 年 1 月 31 日現在で、治療前後の検体が揃っているケースは 156 例であるが、今後、収集予定である治療後の検体が滞りなく収集できれば、200 症例に達するものと予想される。平成 26 年 1 月 31 日現在までに 59 例の血中バイオマーカーの測定を終了している。平均年齢 36.8 歳、男女比は 1.2:1.0 であった。すべての検体の測定終了後に、臨床情報（尿蛋白量、血尿、等）の変化とバイオマーカーの変化を解析し、活動性評価指標としての有用性の検証と、各バイオマーカーの変化の病勢に応じた鋭敏性を検証していく。

D. 研究発表

論文発表および学会発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

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））
分担研究報告書

IgA 腎症分科会病理班

研究分担者

城 謙輔 仙台社会保険病院病理部 部長

研究協力者

片瀨 律子 福岡東医療センター内科 部長
清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教
久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授

研究要旨

IgA 腎症分科会病理班の目的は、後ろ向き研究で得られた組織学的重症度分類を 前向きコホートにおいて検証すること、Oxford 国際分類ならびに我が国の組織学的重症度分類（日本分類）の 2 重の基準をどのように扱うかについて、それぞれの分類の特徴に関するエビデンスを出すことであった。さらに、上記の 2 つ分類と分類を構成する病変に関して、病理医間の診断の再現性、病変と臨床データとの相関性、病変の治療による反応性に関するエビデンスをも求めた。まず、前向きコホート研究に登録された 411 症例（観察期間：6-90 ヶ月）について検討したところ、Oxford 研究や後ろ向き研究のコホートと比較して、追跡期間が短かく（36 ヶ月；6-66 ヶ月）、臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多く、病理像としては 管外病変（半月体）（EX）、分節性硬化（SS）、間質線維化（T）において軽症例が多いという特徴があった。それ故、エンドポイントを、腎機能予後に関して血清 Cr 値 1.5 倍、蛋白尿寛解に関して一日尿蛋白排泄量 0.3g 未満、血尿寛解では赤血球沈渣 5 未満を用い、Cox 比例ハザードモデルおよび線形回帰にて検討を行った。

その結果、Oxford 分類は、病変の有無で腎機能予後を予測する病理診断法であり、T のみが腎機能予後に有意な関連があった。日本分類は活動性半月体（EX）、SS、糸球体硬化（GS）を定量化し、それらの糸球体病変の組み合わせによる定量的病理分類であり、比較的早期の IgA 腎症の腎機能予後を予測するのに適していた（橋口、城）。5 名の病理医間での再現性では、Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定した日本分類は Oxford 分類より再現性が高かった（久野）。臨床病理に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサングウム細胞増多スコア（MS）、SS、EX に軽度の相関があった。蛋白尿は、MS、管内性細胞増多（EN）、EX、GS、SS、T に弱い相関が認められた（清水）。病変の治療反応性に関する研究では、尿蛋白非寛解は病変の頻度と密接な関係を示した。すなわち、EX は 10%以上、GS あるいは SS は 20%以上で、尿蛋白非寛解のリスクであった。さらに、これらはステロイド使用群では尿蛋白非寛解の有意なリスクとはならなかったため、EX が 10%以上、GS あるいは SS が 20%以上認められる症例に対してもステロイド治療によって尿蛋白寛解が期待できる可能性が考えられた。無作為前向き研究における扁桃摘出＋ステロイドパルス療法群とステロイドパルス単独療法群の尿蛋白寛解に関する比較については、日本分類 grade 2 以上において扁桃摘出＋ステロイドパルス併用療法がステロイド単独療法に比べより効果的であった。

【日本分類と Oxford 分類の比較】（橋口、城）

A. 研究目的

後ろ向き研究で得られたわが国の組織学的重症度（H-Grade）分類の妥当性を前向きコホートにおいて検証するとともに、Oxford 分類およびわが国の H-Grade 分類のダブルスタンダードについて、それぞれの分類の特徴を明らかにし、わが国の IgA 腎症患者の予後予測にどちらが適しているかを検討する。

B. 研究方法

IgA 腎症前向きコホート研究に登録された 411 症例について検討した。組織学的評価項目としては、日本分類である組織学的重症度分類（H-Grade I / II / III / IV）、急性病変の有無（係蹄壊死、細胞/線維細胞半月体：EX）、Oxford 分類（MEST）を用いた。臨床データについては、eGFR、一日蛋白尿、平均動脈圧（MAP）、治療の有無（ステロイド、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬、扁桃摘出）を使用した。エンドポイントとして、Cr 値

1.5倍、蛋白尿寛解(一日尿蛋白排泄量0.3g未満)、血尿寛解(尿沈渣赤血球5個/HPF未満)を用い、Cox 比例ハザードモデルにて検討を行った。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 研究結果

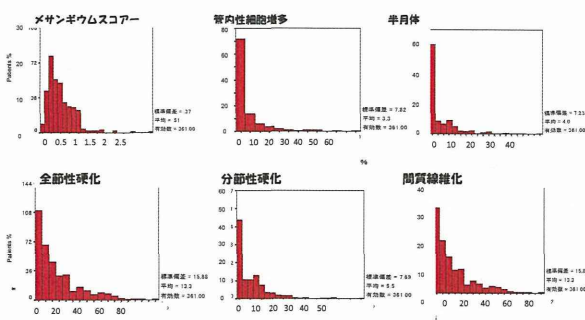
Oxford 研究ならびに後ろ向き研究のコホートと比較して、追跡期間が短く(36ヶ月; 6-66ヶ月)、臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多く、病理像としては管外病変(半月体)(EX)、分節性硬化(SS)、間質線維化(T)において軽症例が多いという特徴があった(図1, 2)

図1

臨床的背景			
腎生検時の臨床像	オックスフォード研究	我が国後ろ向き研究	我が国前向き研究
コホート	265	233	413
年齢中間値(歳)	30(4-73)	36(18-70)	35(4-5)
女性症例	28%	49%	51%
小児症例(腎生検時)(<18歳)	22%	0%	14%
人種(白人/アフリカン/アジア人/その他)	66.3/27.4%	日本人	日本人
平均血圧(mmHg)	98 ± 17	94 ± 14	89 ± 14
e-GFR (ml/min/1.73m ²)	83 ± 36	78 ± 25	79 ± 30
蛋白尿 (g/day)	1.7 (0.5-18.5)	0.8 (0.0-7.6)	0.7 (0-20.9)
追跡期間(月)	69 (12-268)	110 (17-602)	36(6-66)
平均血圧(mmHg)	95 ± 10	91 ± 13	89 ± 14
RAS阻害薬の服用(ACEI/ARB)	74% (68%/22%)	77%	58%
ステロイド	29%	34%	48%
腎機能低下の傾き (ml/min/1.73m ² /y)	3.5 ± 8.4	-2.9 ± 3.8	-1.0 ± 7.9

図2

病理的背景 1 (前向き研究)



IgA腎症の日本分類とOxford分類は、その対象とする病変やスコア化の方法が異なっている(図3)。

図3. 日本分類とOxford分類の比較

	日本分類	オックスフォード分類
根拠となる研究	ロジスティック回帰解析 (5年以内の透析導入) (5年から10年以後の透析導入)	重回帰分析(eGFR slope) Cox解析(透析導入およびeGFR半減)
対象病変	急性病変 細胞性半月体(係蹄壊死も含む) 線維細胞性半月体 慢性病変 全節性糸球体硬化 分節性糸球体硬化 線維性半月体	メサンギウム細胞増多 分節性硬化あるいは癒着 管内細胞増多 尿細管萎縮・間質線維化
染色切片の規定	PAS, PAM染色 (糸球体病変)	基本的にPAS染色
評価法	H-Grade I~IV (A, A/C, O) 塊状システム、病変の量	M, S, E, T 分割システム、病変の質
	臨床的重症度分類と併せて評価	

今回、各分類が臨床情報との関連において、どのような特徴を有しているか、Cox 比例ハザードモデルにて検討を行った。

蛋白尿寛解では、組織学的重症度分類 H-Grade IIIは、MAP、ステロイド投与とともにモデルに採用された。Oxford分類(MEST)では、Tが単変量では有意差を認めるものの、臨床データを加えるとモデルに採用されなかった(図4)。

図4. Cox 比例ハザードモデル(蛋白尿寛解とH-Grade)

	偏回帰係数	有意確率(p)	ハザード比	95%信頼区間	
				下限	上限
H-grade 2	-0.298	0.122	0.742	0.509	1.083
H-grade 3	-1.016	0.002	0.362	0.190	0.691
H-grade 4	-0.856	0.149	0.425	0.133	1.357
Steroid	0.681	0.001	1.975	1.325	2.944
MAP	-0.013	0.049	0.987	0.974	1.000

腎機能予後(Cr1.5倍増)では、組織学的重症度分類は、1日蛋白尿量およびステロイド投与とともにモデルに採用された(図5)。Oxford分類では、Tと1日尿蛋白量がモデルに採用された(図6)。

図5. Cox 比例ハザードモデル(Cr1.5倍増とH-Grade)

	偏回帰係数	有意確率(p)	ハザード比	95%信頼区間	
				下限	上限
H-grade 2	1.708	0.061	5.516	0.921	33.025
H-grade 3	2.265	0.011	9.635	1.668	55.652
H-grade 4	3.541	0.000	34.499	5.339	222.92
Steroid	-1.413	0.022	0.243	0.072	0.817
蛋白尿	0.123	0.010	1.131	1.029	1.242

図 6. Cox 比例ハザードモデル (Cr1.5 倍増と Oxford 分類)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	95%信頼区間	
				下限	上限
T1	0.742	0.326	2.100	.477	9.246
T2	3.445	<0.001	31.340	7.607	129.108
一日蛋白尿	0.089	0.017	1.093	1.016	1.177

日本分類の「急性病変の有無」、Oxford 分類の MS、SS、EN は、いずれにおいても採用されなかった。

血尿寛解を予測するモデルは作成できなかった。

D. 考察

日本分類と Oxford 分類は、いずれも腎機能予後予測を目的として作成されたが、スコアの対象とする病変や、スコアシステムが異なる。今回の前向き研究の症例を用いた短期の予後解析では、日本分類の組織学的重症度分類および Oxford 分類の T が有用である可能性が示された。いずれも定量・半定量的なスコア法であり、日本の cohort で短期予後を予測するには、日本分類による糸球体の定量的な評価法が必要である可能性がある。

Oxford 分類作成のために使用された study set は、蛋白尿 0.5 g/日未満や、CKD のステージ 4、5 が含まれておらず、これら除外症例を多く含む本邦の前向きコホート症例でも不適応の可能性はある。

今回、日本分類において、急性病変の有無は、予後モデルの因子として採用されなかった。急性病変の定義に関する統計学的根拠は示されておらず、今後更なる解析により、急性病変の意義についての正当性の評価が必要と考えられる。

E. 結論

軽症例を多く含む日本の cohort において、短期予後を予測するには、組織学的重症度分類や Oxford 分類の T のような定量的な分類が有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 橋口明典, 城 謙輔, 小此木 英男, 宇都宮 保典, 清水 章, 片渕 律子, 久野 敏, 宮崎 陽一, 川村 哲也. 臨床情報との関連から見た IgA 腎症組織学的重症度分類と Oxford 分類の比較前向き研究 118 例の検証. 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (2011 年)

2. 橋口明典, 城 謙輔. Disease of the year – IgA 腎症 – 班会議分類と Oxford 分類の対比とこ

れからの課題. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 (2012 年)

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【Oxford 分類および組織学的重症度分類の診断の再現性について】(久野)

A. 研究目的

5 名の病理医間における Oxford 分類およびその構成病変の診断、およびわが国の組織学的重症度分類の診断の再現性を検証する。

B. 研究方法

2006 年-2012 年までに 50 施設より提出された厚労省研究班 IgA 腎症コホート研究症例 411 例 (男 204 例、女 207 例、平均年齢: 36.5 歳) を対象として、Oxford 分類の病変定義、日本分類組織学的重症度分類および Oxford 分類の MEST の再現性を検証した。5 名の病理医間の診断の再現性を級内相関係数 (ICC) およびカッパ係数で統計学的に判定した。0.40 以上を示す時に再現性がよいと判定した。

(倫理面への配慮)

患者に十分な説明をした後、文書による同意を得る。症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮する。さらに、組織標本はバーチャルスライド化し、患者名の匿名化を行った。

C. 研究結果

病変の ICC は全節性硬化糸球体 (GS)、分節性硬化 (SS)、管内細胞増多 (EN)、メサングウム細胞増多スコア (MS)、細胞性半月体 (EX)、間質線維化 (T)、間質細胞浸潤 (I) の占める比率ではそれぞれ、0.89、0.67、0.57、0.47、0.53、0.72、0.62 を示し、線維細胞性半月体 (FCr)、線維性半月体 (FCr)、癒着 (AD) の占める比率および動脈硬化スコアでは 0.24、0.37、0.35、0.35 と不合格であった。

日本分類の組織学的重症度分類および急性あるいは慢性病変の ICC はそれぞれ、0.80、0.64 と合格であった。

Oxford 分類の MSET のカッパ係数はよくなかった。

D. 考察

5 名の病理医間で検証した Oxford 分類の病変定義の再現性は、Oxford で行われた 23 人の病理間の再現性に比較して良好であった。Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、

Oxford 分類の MEST は再現性が低かった。

E. 結論

Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford 分類の MEST は再現性が低い。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【臨床病理相関に関する横断的研究】(清水、鎌野)

A. 研究目的

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする。

B. 研究方法

IgA 腎症前向きコホート登録症例 361 例を解析した。半月体(細胞性+線維細胞性 C+FCCr、線維性 FCr)、Mesangial Score (MS)、管内細胞増多(EN)、分節性硬化(SS)、全節性硬化(GS)、尿細管萎縮(T)を評価した。腎生検時 1 日尿蛋白量(UP)と eGFR と病変との相関の有無を調べた(Spearman 順位相関係数)。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 研究結果

eGFR と GS ならびに T には中等度の相関があり(それぞれ $r=-0.534$ および $r=-0.629$)、MS、SS、FCr とは弱い相関がみられた(それぞれ $r=-0.321$ 、 $r=-0.199$ および $r=-0.134$)。UP とは、MS、EN、CCr+FCCr、GS、SS、T と弱い相関が認められた(それぞれ $r=0.355$ 、 $r=0.239$ 、 $r=0.304$ 、 $r=0.365$ 、 $r=0.338$ および $r=0.397$)。

Age Sexの影響を除いた偏相関

病理所見		eGFR (ml/min/1.73 ²)		MAP (mmHg)	
		相関係数(r)			
急性	病変	-0.416	**	0.255	**
	Mes. Score	-0.321	**	0.170	**
	管内細胞増多	-0.057		0.129	**
	半月体+係蹄壊死 (細胞性+線維細胞性+線維細胞性)	-0.170	**	0.170	**
慢性	全節性硬化	-0.534	**	0.171	**
	分節性硬化	-0.199	**	0.156	**
	線維性半月体	-0.136	*	0.149	**
	尿細管間質線維化の%	-0.433	**	0.264	**
	炎症細胞浸潤の%	-0.424	**	0.264	**
	癒着	-0.119	*	0.105	*

**P<0.01 *P<0.05

D. 結論

eGFR は MS とも弱い相関があったが、主に GS、T、S、FCr の慢性病変と有意な相関がみられた。UP では急性、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【病変の治療反応性に関する研究】(片淵)

A. 研究目的

IgA 腎症における病変と治療反応性の関係を明らかにすること。

B. 研究方法

IgA 腎症前向きコホート研究に登録され、病理解析が可能であった 411 例のうち観察 12 ヶ月時点の尿所見の Data が得られた 343 例を対象とした。組織重症度分類(HG)、細胞性半月体(CCr)、線維細胞性半月体(FCCr)、線維性半月体(FCr)、メサンギウム細胞増多スコア(MS)、管内細胞増多(EN)、分節性硬化(SS)、全節性硬化(GS)、間質線維化/尿細管萎縮(T)を解析。急性病変(AL)を Ccr+FCCr+係蹄壊死、慢性病変(CL)を FCr+S+GS とした。評価項目は観察 12 ヶ月時点の尿蛋白寛解(1 日尿蛋白量または尿蛋白/クレアチニン比<0.3)、尿潜血寛解(尿中赤血球<5/HPF)とした。病変と尿所見寛解の関係にはロジスティック回帰分析を用い、年齢、性、治療(ステロイド、扁桃摘、RAS 阻害薬)の有無で調整した。またステロイド使用の有無別解析も行った。p<0.05 を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、

患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 研究結果

年齢の中央値は38歳、男女比は1:1、1日尿蛋白、eGFRの中央値はそれぞれ0.8g、75ml/min/1.73m²であった。HG1、HG2、HG3+4はそれぞれ60、27、17%、Oxford分類はM1 29%、S1 82%、E1 34%、T0 70%、T1+2 30%であった。ステロイドは132例72%に、RAS阻害薬は110例57%に使用され、扁桃摘出は78例66%に施行されていた。尿蛋白寛解、尿潜血寛解はそれぞれ65、46%にみられた。年齢、性、治療(ステロイド、扁桃摘出、RAS阻害薬)の有無からなるロジスティックモデルではステロイド使用が尿蛋白、尿潜血の有意な因子であった(Odds比はそれぞれ2.30、2.38)。病変と尿所見の寛解の解析では全例を対象にするとM1、S>10%、T1+2、Ccr+CFcr>10%、GS>25%、CL>20%、HG3+4が有意に尿蛋白非寛解と関係していた。非ステロイド群では上記の病変に加え、FCr>0%、AL>10%も有意に尿蛋白の非寛解と関係していた。一方、ステロイド群では病変と尿蛋白寛解との間に有意の関係はみられなかった。尿潜血寛解と糸球体病変との関係はみられなかった。

D. 考察

今回の解析で、ステロイド使用が尿蛋白、尿潜血寛解に効果的であることが示された。また尿蛋白寛解は組織病変の程度と密接な関係を示した。すなわち、病変が高度であると尿蛋白が寛解しにくいという結果であった。このような関係はステロイド非使用例にのみみられ、ステロイド使用例でみられなかったことはステロイドの効果を示唆するものではないかと思われた。

E. 結論

1. 尿蛋白非寛解と病変の関係は密接であり、有意な非寛解のリスクとなる病変に閾値がある。急性病変10%より大、慢性病変20%より大は尿蛋白非寛解のリスクの閾値であると思われた。
2. ステロイド使用により尿蛋白非寛解と病変との関係が消失したことはステロイドの効果を示唆するものではないかと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【扁桃摘出+ステロイドパルス療法対ステロイ

ドパルス単独療法の無作為前向き研究における病理解析】(片淵)

A. 研究目的

扁桃摘出+ステロイドパルス療法(A群)対ステロイドパルス単独療法(B群)の無作為前向き研究(RCT)では、A群における尿蛋白減少効果が証明された(NDT, in press)。このRCTには病理解析がProtocolに入っていなかった。

両群における尿蛋白寛解と病理所見の関係を明らかにすることを目的にこのRCTにおける病理解析のサブ解析を行った。

B. 研究方法

RCTの対象症例のうち、腎生検腎生検組織が入手できた59例(A群27例、B群32例)を対象とした。解析に際してはPer protocol based methodを採用。主要評価項目を12ヶ月後の尿蛋白の寛解とし、尿蛋白寛解の定義は1日尿蛋白または尿蛋白/クレアチニン比<0.3とした。解析した病理パラメーターは、IgA腎症分科会組織学的重症度分類、急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体)、慢性病変(線維性半月体、分節性あるいは全節性糸球体硬化)の全糸球体にしめる割合、Oxford分類(M, E, S, T)である。急性病変については0%、0.1-5%、5.1%以上、慢性病変については20%以下、20.1-40%、40.1%以上にカテゴリー分類した。全例、A群、B群のそれぞれにおいて、尿蛋白寛解と病理パラメーターの関係をロジスティックモデルで解析した。解析に際しては年齢と性で調整した。年齢と性に加えモデルに入れた変数は全例の場合は一つの病変と群、それぞれの群での解析には一つの病変のみである。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 研究結果

1. 両群における治療前の臨床所見は両群に有意差はなかった。
2. 両群におけるIgA腎症分科会組織学的重症度分類、急性病変カテゴリー分類、Oxford分類(MS, EN, SS, T)には有意差はなかった。
3. 慢性病変カテゴリー分類では40%以上はA群44%、B群28%で両群に有意差がみられた(p=0.04)。
4. 急性病変5%より大は0%に比べ、全例、A群の解析において有意に尿蛋白寛解と正の関係がみられた(Odds比(OR)、95%信頼区間(CI)はそれぞれ5.0, 1.21-20.6, 15.9, 1.08-235)。
5. B群では慢性病変20.1-40%、40.1%以上では20%以下に比べ、有意に尿蛋白非寛解のリスクが高かった(OR、95%CIはそれぞれ0.13。

0.02-0.85, 0.04, 0.0-0.56)。これに対し、A 群では慢性病変と尿蛋白寛解の間に有意の関係はみられなかった。

D. 考察

今回の解析で、A 群での急性病変の多い症例での優勢、B 群では慢性病変の強い症例での劣勢がみられた。この結果は IgA 腎症の扁桃摘み+ステロイドパルス療法の適応を判断する上で有用であると思われた。この研究の限界は今回の病理サブ解析では RCT 全例の腎生検標本を収集することができなかった点である。よって、厳密には RCT を 100%反映するものではない。

E. 結論

急性病変、慢性病変が高度の症例において尿蛋白寛解については扁桃摘み+ステロイドパルス併用療法がステロイド単独療法に比べより効果的である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Katafuchi R, Kawamura T, Sakamoto N, et al. Pathological sub-analysis of randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 13th international symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China. June, 2013.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

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））
分担研究報告書

急速進行性糸球体腎炎分科会

責任研究分担者

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

研究分担者

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 教授

武曾恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長

新田孝作 東京女子医科大学第四内科 教授

和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授

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講座 教授

川村哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター 副センター長

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 講師

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

平山浩一 成田赤十字病院腎臓内科 副部長

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：臼井丈一、樋渡昭、加瀬田幸司、森山憲明、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯 同社会医学系疫学：高橋秀人

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：槇野博史、佐田憲映、森永裕士

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学 坪井直毅

研究要旨

厚生労働省「進行性腎障害研究班」急速進行性腎炎分科会では、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 1772 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 RemIT-JAV-RPGN、JKDR/JRBR 研究：JRPNG-CS、臨床病理学的検討）、予後不良な稀少腎疾患である抗 GBM 抗体型 RPGN の対策（疫学二次調査、肺病変別予後の解析）、再燃抑制（ANCA 関連腎炎寛解維持療法におけるミゾリビン介入研究）等の問題点の解決に取り組んでいる。

A. 研究目的

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 1772 例、平成 22 年度公表)を作成した。また、平成 22 年度には血管炎に関する厚生労働省 3 研究班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を発表した。これらの診療指針作成を通し RPGN の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)、予後不良稀少疾患の対策(抗 GBM 抗体型 RPGN の全例調査、肺病変別予後)、再燃抑制(ミゾリビン介入研究)等の複数の研究課題を計画立案および実施している(図 1)。

B. 研究方法

①RPGN の診療指針のエビデンスレベルの向上を目的とし、前向き研究を計画、実施した。

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)」

進行性腎障害研究班、難治性血管炎研究班(岡山大学榎野博史班長)と共同で作成した RPGN の約 60%を占める ANCA 関連血管炎を対象とした各施設全例登録の前向き観察研究である。両研究班に所属する全国 48 施設が参加し、平成 23 年春~平成 25 年 12 月の期間に症例登録を進めた(目標登録症例数 250 例)。本研究の特徴として、生体試料を含む各サンプルをバンク化している(血清、尿、RNA、腎生検バーチャルスライド、呼吸器画像)。

「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 二次研究として、JKDR/JRBR 登録システムを活用した RPGN 症例の前向き観察研究を行った。平成 21 年秋~平成 22 年 12 月の期間に症例登録を行い、現在 5 年間予定の観察を継続している。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」平成 19~23 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

②RPGN の腎予後・生命予後の改善を目的とし、抗 GBM 抗体型 RPGN に関する検討を行った。

「抗 GBM 抗体型 RPGN の疫学二次調査(平成 21、22 年度一次調査分)」

疫学分科会(福島県立医科大学 渡辺毅、旭浩一先生と共同)の一次調査の結果、平成 21、22 年

度発症の抗 GBM 抗体型 RPGN は 92 例であり、臨床所見、治療内容、予後に関する全例二次調査を実施した。

「全国アンケート調査二次研究、肺病変別の予後解析」

RPGN の予後リスク因子の一つである肺病変に関して、肺病変の内容と予後との関連性を検討する。今回、全国アンケート調査二次研究として、抗 GBM 抗体型 RPGN 141 例に関して、各肺病変と関連する臨床パラメーターを明らかにするとともに、肺病変別の生命予後を Kaplan-Mayer 法、Cox 比例 hazard モデルを用い解析した。

③RPGN の再燃抑制による腎予後の改善を目的とした介入研究を実施した。

「ANCA 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)」

本介入試験は、寛解維持期にある ANCA 関連血管炎に対する免疫抑制薬ミゾリビン投与群・非投与群の 2 群に割り付け、1 年間の経過観察を行い、再発を主要エンドポイントとした(図 2)。RPGN 分科会研究協力施設全国 16 施設が参加し、平成 19 年 3 月~平成 23 年 12 月の期間に症例登録を進めた(目標登録症例数 126 例)。

(倫理面への配慮)

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会にて承認を受けた(平成 15 年 9 月 29 日付通知番号 6 号)。「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)」に関しては、岡山大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を受けた(平成 23 年 3 月 23 日付)。「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(前向きコホートスタディー:JRPGN-CS)」に関しては、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けた(平成 21 年 8 月 28 日付)。JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析に関しては、日本腎臓学会腎病理標準化委員会・腎臓病総合レジストリー小委員会の承認を受けた(平成 23 年 6 月 16 日付)。ミゾリビン前向き研究に当たっては、各研究協力施設において臨床研究に関する倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)」

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 326 例の ANCA 関連血管炎が

登録された。登録 326 例の疾患の内訳は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 28 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 49 例、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 242 例、分類不能型 7 例であった (データ未固定症例を含む)。登録時データ固定した 252 例のうち、129 例が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、EGPA 19 例中 0 例、GPA 45 例中 14 例、MPA 180 例中 113 例、分類不能型 8 例中 2 例であった。RPGN129 例の RPGN 臨床重症度は、平均スコア 4.6 ± 1.8 、grade I 17 例、grade II 69 例、grade III 38 例、grade IV 5 例であり、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。サンプル収集に関しては、血清 161 例、尿 143 例、腎生検バーチャルスライド 47 例、呼吸器画像 161 例をバンク化している (平成 25 年 10 月 31 日時点)

「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)」

全国 5 施設から合計 29 例の登録があり、うち 25 例が ANCA 陽性 RPGN であった。ANCA 陽性 RPGN 例に限定し前向き観察を継続し、今後、RemIT-JAV-RPGN 等他の前向き観察研究と共同で腎・生命予後に関する解析を行う予定である。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

JKDR/JRBR で登録された患者の中で RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.5% (1,193/18,479 例) の頻度を占め (図 3)、RPGN の 49.8% (594 例) を MPO-ANCA 陽性腎炎、5.0% を抗 GBM 抗体型腎炎、2.8% を PR3-ANCA 陽性腎炎が占め (3 疾患で 57.6%)、62.4% が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された (図 4, 5)。2013 年度登録症例の疾患別分類では、抗 GBM 抗体型腎炎の 80.9%、MPO-ANCA 陽性腎炎の 100%、PR3-ANCA 陽性腎炎の 100% が RPGN を呈し、3 疾患は半月体形成性壊死性 GN の割合が高く (約 90%)、抗 GBM 抗体型腎炎、MPO-ANCA 陽性腎炎は腎機能低下例が多い。MPO-ANCA 陽性腎炎では高齢者の割合が多く (65 歳以上 69.8%)、抗 GBM 抗体型腎炎は腎機能高度低下例の割合が高い (90.0%) こと等が明らかとなった。

「抗 GBM 抗体型 RPGN の疫学二次調査 (平成 21, 22 年度一次調査分)」

疫学分科会による一次調査の結果、RPGN 症例の全国年間新規発症数予測、平成 21 年度 1,500-1,800、平成 22 年度 1,600-1,800 と算出された。また、抗 GBM 抗体型 RPGN 症例の全国年間新規発症予測は、平成 21 年度 112-137、平成 22 年度 94-102 であり、その稀少性があらためて明らかとなった。2 年間の一次調査で回答のあった抗 GBM 抗体型 RPGN92 例に二次調査を実施し、55

例の回答が得られた (アンケート回収率 59.8%)。初期治療退院時点で、腎死 44 例 80%、死亡 7 例 13% と、近年においても依然として高率に腎死に至っている実態が明らかとなった (図 6)。

「全国アンケート調査二次研究、肺病変別の予後解析」

抗 GBM 抗体型 RPGN 141 例のうち、肺病変を有した症例は 61 例 44% であった。肺病変の内容は、肺胞出血 29 例 48%、間質性肺炎 22 例 36%、肺異常陰影 44 例 72% であった。治療開始早期の生命予後 (2 年予後) には間質性肺炎の関与は低く、肺胞出血 (HR = 2.46) と肺異常陰影 (HR = 2.34) が有意であり、一方、長期生命予後 (5 年予後) に関しては、いずれの肺病変も不良であった (図 7)。

「ANCA 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)」

登録症例数は 58 例 (投与群 29 例、非投与群 29 例) であり、平成 24 年 12 月末で全例の経過観察期間が終了した。58 例のうち、基準不適合 3 例、同意撤回 2 例、脱落 1 例があり、52 例 (投与群 25 例、非投与群 27 例) が解析対象となった。主要エンドポイントである再発は、ミゾリビン投与群 7 例 28%、非投与群 5 例 23% であり、有意差を認めなかった (図 8)。その他、ミゾリビン投与に伴う血清 MPO-ANCA 値、血清 CPR 値、腎機能も有意差がみられなかった。

D. 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、抗 GBM 抗体型 RPGN の予後改善、寛解維持療法の確立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) を計画、開始した。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連 2 研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心の RPGN 側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA 関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、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研究内容であり、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。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診

療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

平成 19 年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されている JKDR/JRBR は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症例群である。登録された RPGN 症例の臨床病理所見結果から J-RBR 臨床診断に RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ 3 番目の頻度を占め、MPO-ANCA 陽性腎炎、PR3-ANCA 陽性腎炎、抗 GBM 抗体型腎炎で約 60% を占めることが示された。さらに臨床病理像の関連性 (RPGN の頻度、半月体形成性腎炎の頻度) を明確にし、高齢者に好発している現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、今後の診療指針作成の基礎資料となることが期待される。今後は JKDR/JRBR の予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。

抗 GBM 抗体型 RPGN は近年においても腎予後の改善が思わしくなく、RPGN 全体の腎予後の改善のためには抗 GBM 抗体型 RPGN の予後の改善は不可欠である。疫学二次調査では、その稀少性および不良な腎予後を再確認した。肺病変別の生命予後の検討からは、肺病変に内容と生命予後の関連性を初めて明らかにした。今後も本疾患に対する疫学調査を継続し、腎・生命予後の改善の施策提言へつなげるためのデータの蓄積を行う予定である。わが国における 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。今回の MARPGN study の成果から、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるミゾリビンの有効性を示すことはできなかった。免疫抑制薬ミゾリピンはネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチ等の適応症を持ち、今回研究で用いた腎機能別投与量の設定法をこれら疾患における腎機能障害例での投与計画に活用することが可能であり、腎機能障害症例での安全なミゾリピン投与法を確立できた点は注目に値する。今後わが国の RPGN 症例に適する寛解維持療法の検討を継続する必要がある。高齢化社会を背景に近年増加傾向にある RPGN 症例の治療プロトコールが確立されれば、高い社会的貢献に値すると思われる。

E. 結論

平成 22 年度に発表した「RPGN の診療指針第二版」と血管炎に関する 3 班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の 2 つの診療指針の作成に基づき複数の課題を抽出し、他分科会や他研究班と共同で RPGN の予後改善のための方策を見出すべく研究に取り組んできた。本分科会で明らかとした成果は、将来の RPGN、ANCA 関連血管炎の

診断指針・診療指針の改定の着実な進展をもたらす重要な成果である。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 17(5): 646-649, 2013
2. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S; JMAAV. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One* 8(5): e63182, 2013
3. Kawamura T, Usui J, Kaseda K, Takada K, Ebihara I, Ishizu T, Iitsuka T, Sakai K, Takemura K, Kobayashi M, Koyama A, Kanemoto K, Sumazaki R, Uesugi N, Noguchi M, Nagata M, Suka M, Yamagata K. Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s in Japan. *Clin Exp Nephrol* 17(2): 248-254, 2013
4. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 17(2): 155-173, 2013

和文論文

1. 山縣邦弘. 抗 GBM 病診療の実際. 医学のあゆみ. 2013; 246(1): 59-64
2. 山縣邦弘. 主な原発性糸球体腎炎 1. 溶連菌感染後急性糸球体腎炎. 内科学書改訂第 8 版. 中山書店 (東京). p453-455. 2013 年 10 月
3. 山縣邦弘. 主な原発性糸球体腎炎 2. 急速進行性糸球体腎炎. 内科学書改訂第 8 版. 中山書店 (東京). p455-459. 2013 年 10 月

4. 山縣邦弘. 2. 急速進行性糸球体腎炎症候群. 腎臓病薬物療法実践ガイド. 中山書店(東京). p203-214. 2013年10月
5. 臼井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 腎と透析. 2014; 76(1): 51-54
6. 臼井丈一, 山縣邦弘. 半月体形成性(急速進行性)糸球体腎炎. 日本内科学会雑誌. 2013; 102(5): 1128-1135
7. 臼井丈一, 山縣邦弘. 第6章7 半月体形成性糸球体腎炎とANCA関連腎炎. 臨床腎臓内科学. 南山堂(東京). p386-393. 2013年5月
8. 臼井丈一, 山縣邦弘. 第6章15 感染に伴う腎疾患. 臨床腎臓内科学. 南山堂(東京). p448-456. 2013年5月
- 34回日本アフェレシス学会学術大会. 軽井沢. 2013年11月3日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2. 学会発表

1. 臼井丈一, 山縣邦弘, 逆井健一. シンポジウム3 アフェレシスの応用と課題 腎疾患に対するサイタフェレシス. 日本医工学治療学会第29回学術大会. 横浜. 平成25年4月21日
2. 平山浩一, 小林正貴, 臼井丈一, 有村義宏, 杉山斉, 新田孝作, 武曾恵理, 和田隆志, 山縣邦弘. 抗GBM抗体型RPGNにおける肺病変の検討. 第56回日本腎臓学会学術総会. 東京. 2013年5月12日
3. 岩瀬菜未子, 臼井丈一, 甲斐平康, 森戸直記, 齋藤知栄, 楊景堯, 山縣邦弘. 抗GBM抗体試薬MEBLuxテストの臨床的有用性の検討. 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡. 2013年6月21日
4. 森山憲明, 臼井丈一, 樋渡昭, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 齋藤知栄, 楊景堯, 上杉憲子, 長田道夫, 山縣邦弘. 関節リウマチに合併したMPO-ANCA陽性RPGN3例の臨床病理学的検討. 第43回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2013年10月5日
5. 国府田恵, 郡司真誠, 大久保裕希, 片山泰輔, 佐藤ちひろ, 海老原至, 臼井丈一, 平山浩一, 山縣邦弘, 小林正貴. 橋本甲状腺炎経過中に発症したMPO-ANCA関連腎炎の一例. 第43回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2013年10月4日
6. 山縣邦弘. シンポジウム7 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)に対する血漿交換の適応と効果 RPGNに対する血漿交換療法の位置づけ. 第34回日本アフェレシス学会学術大会. 軽井沢. 2013年11月2日
7. 臼井丈一, 山縣邦弘. シンポジウム12 腎疾患に対するアフェレシス療法の効果の検証 RPGNに対するアフェレシスの日本の現況、厚生労働省進行性腎障害研究班からの検討. 第

図1. 「急速進行性腎炎症候群診療指針第二版」の評価と作成後の課題

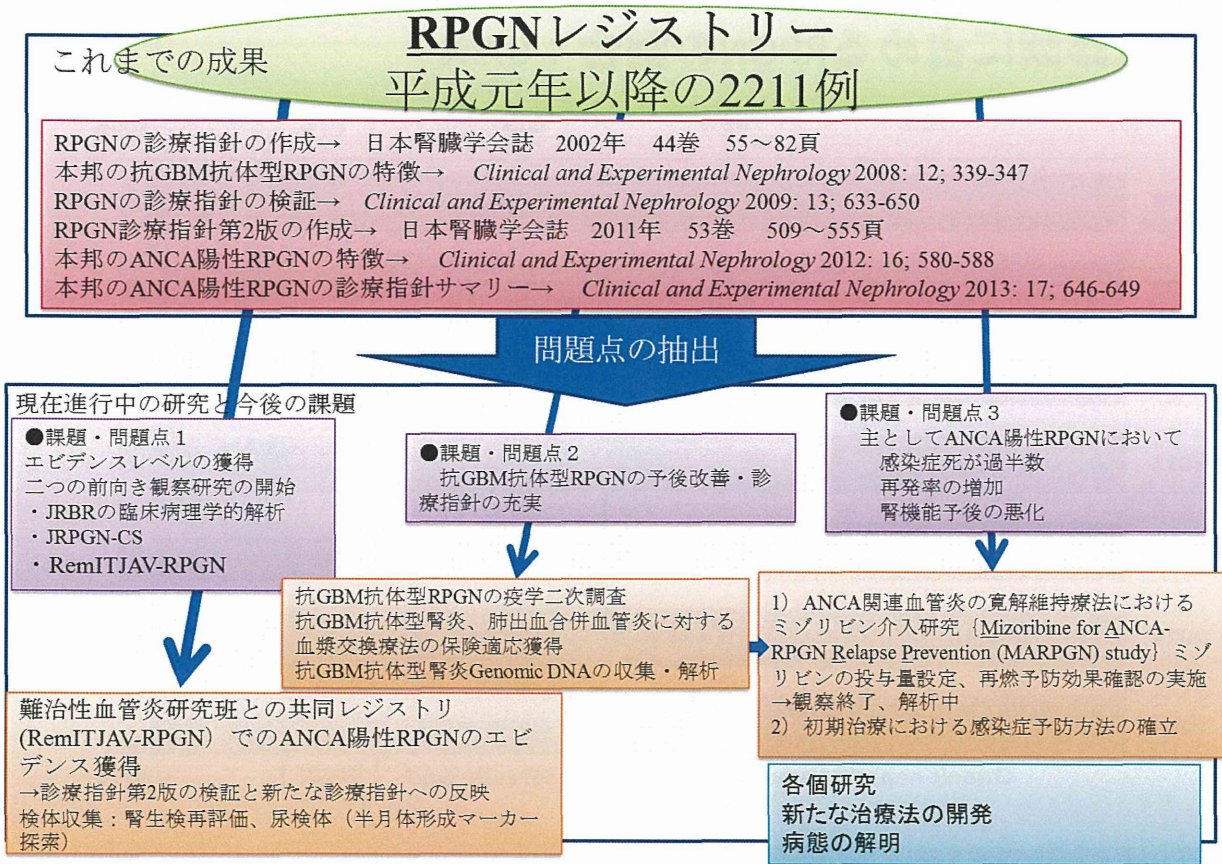
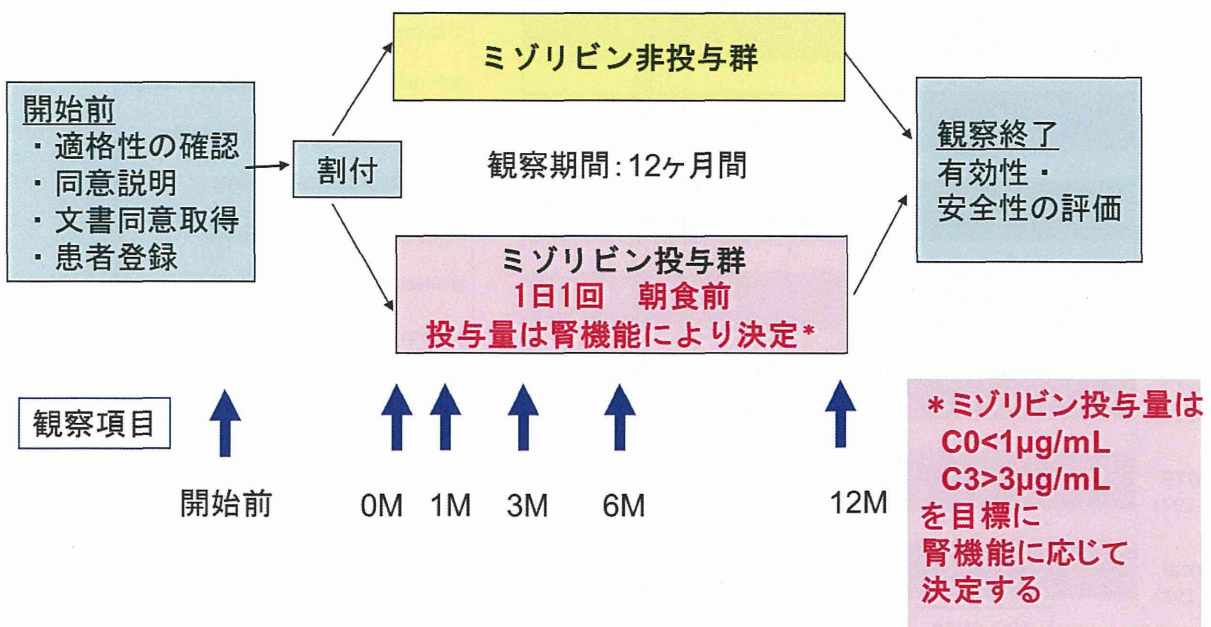
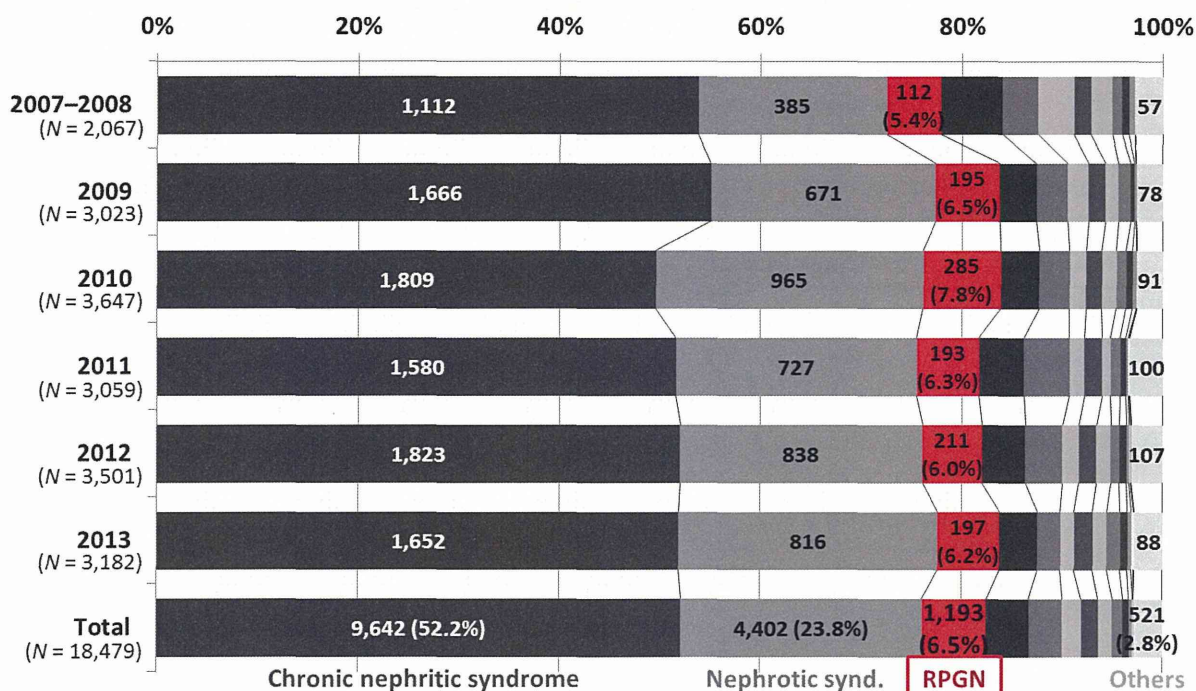


図2. ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験研究の概略



2013 J-RBR

図3. JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析
臨床診断に占めるRPGNの割合：6.5%



2013 J-RBR

図4. JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析
RPGN>病理診断1:約半数(49.8%)がMPO-ANCA陽性例

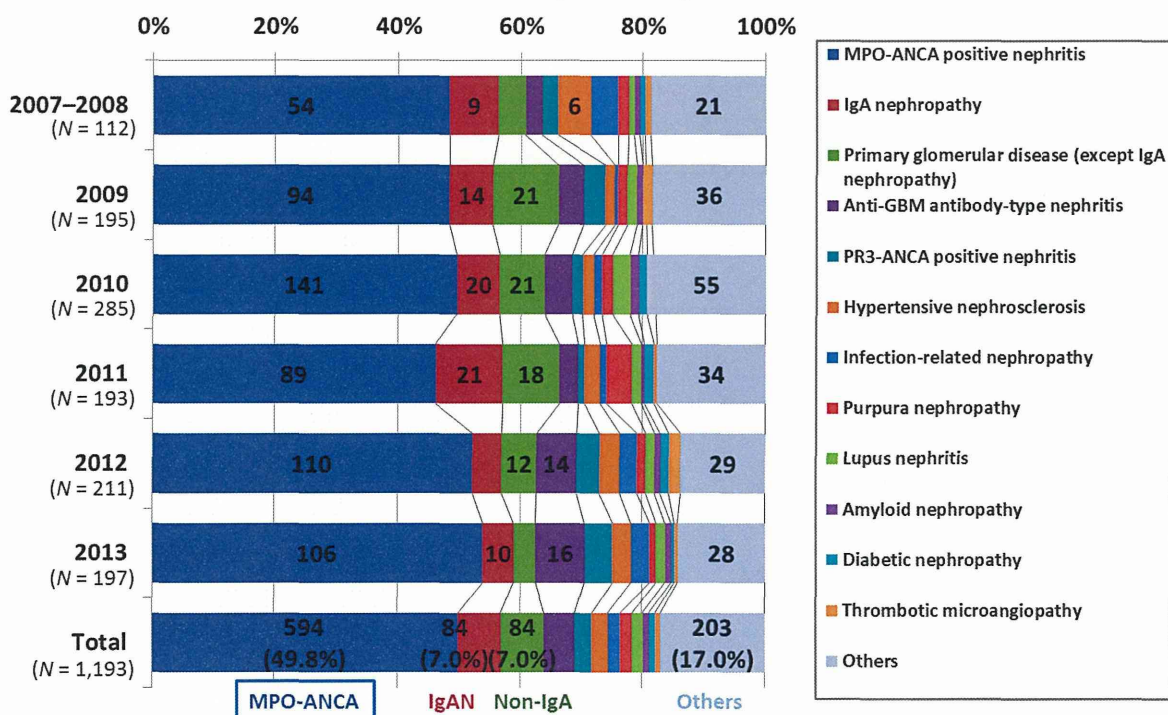


図5. JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析
RPGN>病理診断2: 62.4%が半月体形成性壊死性糸球体腎炎

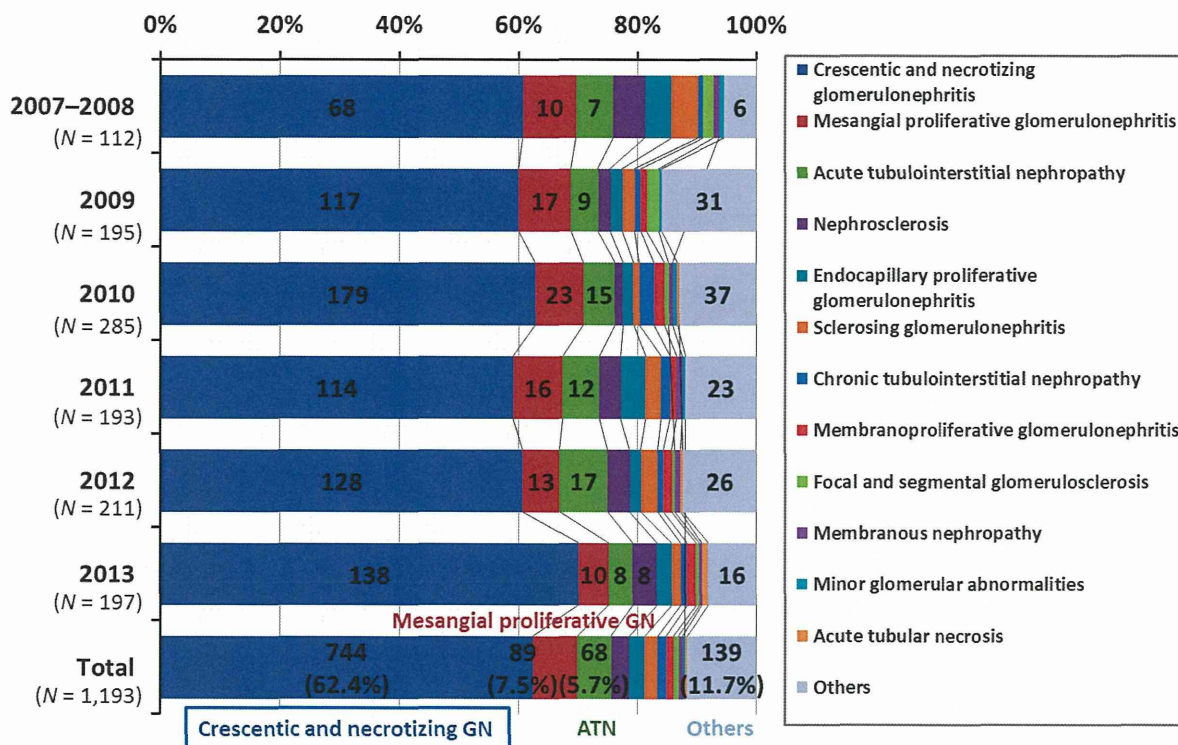
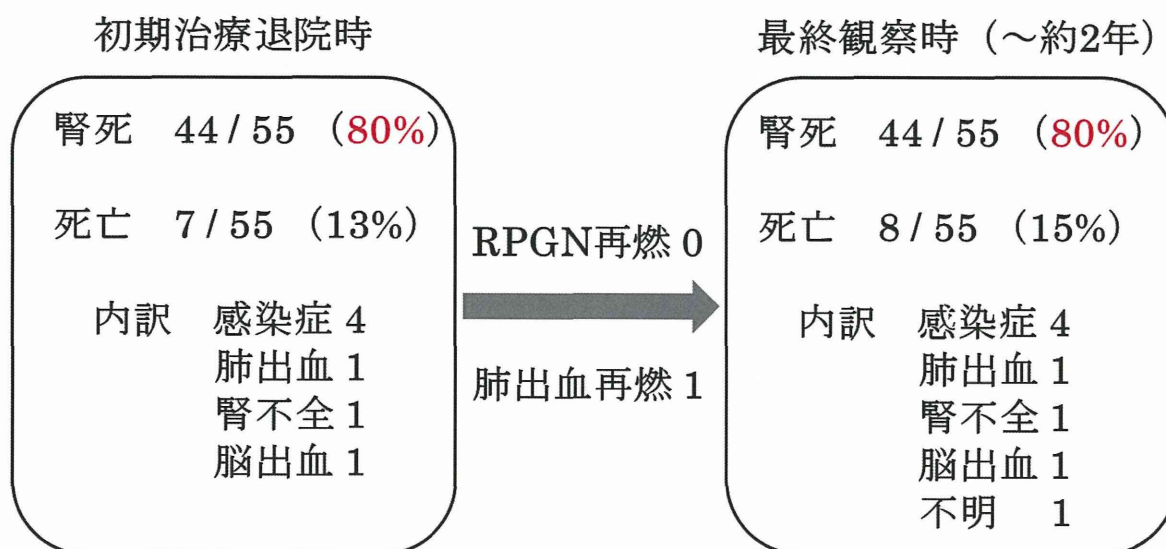


図6. 抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査（平成21，22年度）



厚生労働省進行性腎障害研究班疫学分科会の疫学一次調査に基づく2年間の調査で55例の情報確認にとどまる稀少腎疾患である。近年でも依然として腎予後が不良であり，早急な対策が望まれる。

図7. 全国アンケート調査二次研究、肺病変別の予後解析
各肺病変と生命予後 (A-GBM)

短期 (2年) 予後

長期 (5年) 予後

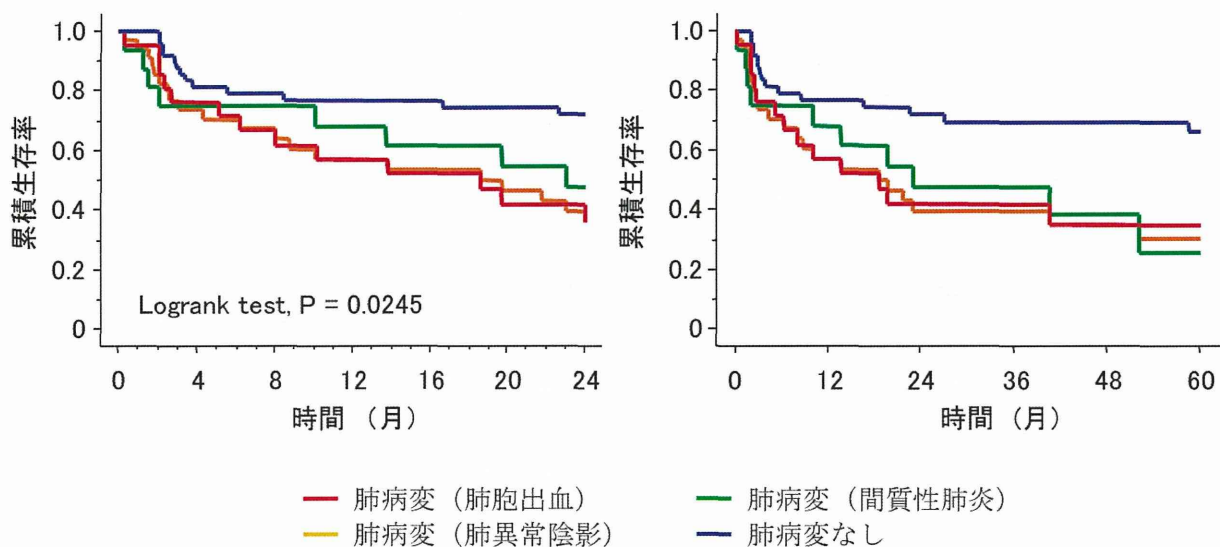
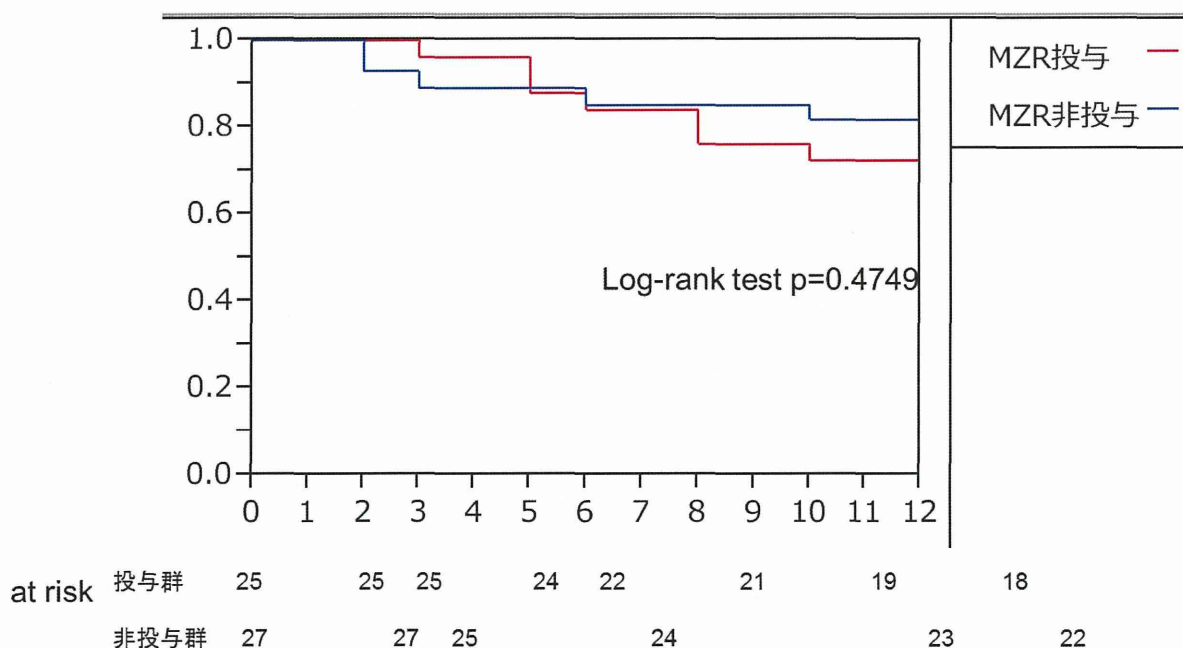


図8. ANCA関連血管炎寛解維持療法に対する
ミゾリビンの臨床試験： 観察期間中の累積寛解維持率



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））
分担研究報告書

難治性ネフローゼ症候群分科会

責任研究分担者

丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授

研究分担者

南学正臣 東京大学大学院医学系研究科・腎臓内科学分野・教授

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
榎野博史 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 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
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

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群は、腎疾患の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。また、本研究を進める中で、本邦のネフローゼ症候群には海外からの報告とは違う臨床的特徴があることがわかってきた。本研究では、ネフローゼ症候群の診断および治療をより確実かつ安全なものにするために疫学調査、原因解明、新規バイオマーカー開発、治療法の開発に関する検討を行った。

従来、本邦におけるネフローゼ症候群の疫学情報（寛解率、再発率、腎機能低下、発症原因、治療法の有効性）の検討は十分でなかった。厚生労働省平成 22 年度進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を行った。JNSCS には有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録された。JNSCS は、微小変化型ネフローゼ症候群の前向きコホートとしては世界最大である。また、日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大である。本年度は治療抵抗性を判断する時期を確定する目的で、治療に反応するまでの期間を病型別に解析した。90%の症例が不完全寛解 II 型に至るのに要する期間は、微小変化型ネフローゼ症候群で 29 日、膜性腎症で 207 日、巣状分節性糸球体硬化症で 66 日であった。治療抵抗性と判断する時期は病型により異なるべきだと考えられた。

ホスホリパーゼ A2 受容体（PLA2R）はネフローゼ症候群の約 40%を占める膜性腎症の原因抗原として注目されている。韓国や中国を含む海外からの報告では抗 PLA2R 自己抗体保有率は 70~80%と高値であるが、我々が日本人で調べたところ、陽性率は 50%弱と低い傾向を示すことが明らかとなった。また、糸球体上皮特異的ヒト PLA2R トランスジェニックマウスの作成に成功した。このマウスは、特発性膜性腎症の病態形成機序に対する hPLA2R-抗 hPLA2R 自己抗体の役割を明らかにするための有力なツールとして期待される。

膜性腎症に関連する SNP を明らかにするための遺伝子解析研究を行っている。本年度は 92 症例の DNA の一次解析を行った。その結果、欧州で報告されている HLA-DQA1 の rs2187668 とその近傍の SNP には、本研究では関連性が見られなかった。現在、さらなる解析のために検体収集を続けている。

特発性膜性腎症に対する治療は十分確立できていない。特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法の有効性を確認する試験（HIGHNESS）を実施した。平成 25 年には 4 例が登録され、計 8 症例となった時点で新規登録を休止した。現在、経過観察を続けている。

可溶性ウロキナーゼ受容体（suPAR）は難治性ネフローゼ症候群の代表的原因疾患である巣状分節性糸球体硬化症の病態に関与する液性因子および有用な診断マーカーとして海外で注目されている。今回、本邦ネフローゼ症候群患者の診断における血清 suPAR 濃度測定の有用性について検討した。本年度は、血清 suPAR 濃度は年齢と正相関、腎機能とは逆相関することを見出し報告した。結果として、血清 suPAR 濃度の診断マーカーとしての有用性は確認されなかった。

難治性ネフローゼ症候群分科会では、ネフローゼ症候群の寛解率、再発率、腎機能低下、治療法の有効性を検討するための疫学調査、さらには原因解明、診断および治療法開発のための研究として、1. 日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）2. 特発性膜性腎症の抗原ホスホリパーゼ A2 受容体（PLA2R）の精製と PLA2R 抗体測定法の確立と日本人の膜性腎症における抗 PLA2R 抗体陽性率の検討、3. 膜性腎症関連遺伝子の探索、4. 特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法（HIGHNESS）5. 巣状分節性糸球体硬化症

における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究を行った。

研究ごとにまとめて記載する。

1. 日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）

A. 研究目的

平成 6 年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約 20%、微小変化群約 30%、巣状糸球体硬化症約 10%、膜性増殖性糸球体腎炎約 10%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎約 10%といわれる。ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を 6 カ月使用しても