

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））
総括研究報告書

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科・准教授
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・准教授
城 謙輔 仙台社会保険病院・病理部・主任部長
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
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
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
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
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科・教授
奴田原 紀久雄 杏林大学医学部・泌尿器科・教授
横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学・腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授
長田 道夫 筑波大学医学医療系・腎・血管病理学・教授
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・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
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部・腎内科・教授
有村 義宏 杏林大学・第一内科・教授
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・腎・血液浄化センター・特命教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授
横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科・教授
佐藤 和一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・講師

研究要旨

我が国の透析医療費の総額は1兆数千億円に達する。最大の原因は進行性腎障害であり、中でも本研究課題が対象とする4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）と糖尿病性腎症が重要である。対象4疾患の標準的な治療法を確立し、それを普及させることが喫緊の課題である。我々はこれまでに、ウェブを活用した腎疾患登録システムを日本腎臓学会との連携で立ち上げ、前向き観察研究（二次研究）を進めてきた。

本研究の目的は、対象4疾患について、これまでの研究で確立したウェブ疾患登録のシステムの強化と精緻化、Mindsの作成手順に則った形での診療ガイドラインの公表と臨床現場への還元、二次研究の（中間）解析結果公表、病因・病態の解明に関する研究成果の臨床応用、遺伝子試料の収集と有効利用の促進、を行うとともに、研究成果を、社会・患者と双方向的に共有するための啓発活動（ホームページの充実など）を行い、過去3年間の研究から得られた研究成果をもとに国際的なベンチマーキングを通じて、リサーチクエストの立案と政策提言を行うことである。以上の目的を達成するために効率的な研究組織を構築して運営し、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を通して社会に還元しようとする、我が国では極めて独創性の高い特色ある研究と言える。

現在までに、腎臓病総合レジストリー（J-KDR）の登録患者数は22,000例を超えている。本年度は、特にこのレジストリーを基にした前向き観察研究（二次研究）が大きく進展した。IgA腎症における腎生検病理所見と予後との関連に関する前向き観察研究、急速進行性糸球体腎炎の治療後の再燃に関する研究、難治性ネフローゼの治療法と腎機能の予後に関する前向き観察研究、多発性嚢胞腎に関しては予後に関する要因分析のための前向き観察研究を推進した。また、診療ガイドラインの改訂に向けて多分野の専門家を交えた形での作成体制を整え、日本腎臓学会のCKDガイドライン作成委員会と協力する形で、対象4疾患のガイドラインの作成が順調に進み、今年度末に刊行予定である。

以上のように、本調査研究は順調に進行し今年度末までには当初の目標はほぼ達成される見込みである。今後、本研究の成果により対象とする4疾患に関する診断法・治療法が確立され、その普及が図られることが期待される。

A. 研究目的

我が国は世界でも有数の腎不全大国であり、透析患者数は世界でもトップレベルである。透析医療に要する費用は国民総医療費の4%以上を占め、医療経済への影響も大きい。本研究班が対象とする進行性腎障害も透析に至る重要な原疾患となっている（日本透析医学会誌 2011）。これらは原因や治療法が確立されておらず、実態の把握、病態解明、診療ガイドラインの作成及び普及が喫緊の課題である。近年特に、各国における臨床研究が国際ネットワークとして編成され、世界的な規模での連携と治療ガイドライン作りが進められている。我が国もこのような潮流に遅れることなく、国際ベンチマークを通じてさらに臨床研究を推進する必要がある。

これまでに当研究班では日本腎臓学会との連携の下、ウェブによる疾患登録システム

（J-RBR/J-KDR）を構築した（H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012, H Yokoyama, Clin. Exp. Nephrol. 2012 in press, H Sugiyama, Clin. Exp. Nephrol. 2011）。これにより、当該4疾患に関して多施設共同前向き観察研究が可能になった。

平成25年度はIgA腎症における腎生検病理所見と予後との関連に関する前向き観察研究、急速進行性糸球体腎炎の治療後の再燃に関する研究、難治性ネフローゼの治療法と腎機能の予後に関する前向き観察研究、多発性嚢胞腎に関しては予後に関する要因分析のための前向き観察研究を推進した。

（倫理面への配慮）

研究課題毎に当該研究機関において、必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）臨床試験委員会（IRB）への申請・承認を得ることを研究開始の条件とした。研究の過程でプロトコル変更などがあった場合も、同様の手続きをおこなうことにした。これらのチェックは、組織図で記載し、「研究管理推進委員会」で事前に確認することとした。

病態解明のための基礎研究において動物実験を必要とする場合は、動物の愛護及び管理に関する法律（昭和48年法律第105号。以下「動物愛護法」という。）、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。）、各研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）を経て、安全に施行した。ヒト遺伝情報解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省、平成16

年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正）に沿って、倫理的配慮のもとに行った。十分なインフォームドコンセントを行った後に文書で同意を得て末梢血からDNAを抽出・保存した。これらのヒト由来試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、各大学内で定められた個人識別情報管理者が厳重に管理した。

B. 研究方法

< IgA 腎症分科会 >

IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究（J-IGACS）

対象は腎生検にて新たにIgA腎症と診断された症例で、10年以上の前向き研究で解析、新たな予後分類を図る。

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。

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ランダム化比較試験

腎生検でIgA腎症と診断され、尿蛋白1.0-3.5g/日かつ血清Cr 1.5mg/dl以下の患者を対象としA群（扁桃摘出術・ステロイドパルス併用群）とB群（ステロイド単独群）に割り付けた。1次評価項目は、1日尿蛋白排泄量の変化率、顕微鏡的血尿の改善度、尿所見（尿蛋白/尿潜血）の正常化（臨床的寛解）率とし、治療開始後12ヶ月の時点で、上記項目を2群間で比較した。

IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

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ため、312施設へのアンケートをもとに、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。

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

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歳以上を対象とした、後ろ向き研究。現在1103例の登録がある。主要エンドポイントは血清Crの1.5倍化と末期腎不全、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、死亡とし順次解析をする。

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

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。

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

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、治療による変化を検証する。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

前向き観察研究

前向き観察研究として、急速進行性糸球体腎炎の発症率および予後に関する観察研究 (JRPGN-CS)、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)、JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析を実施している。

MPO-ANCA 関連血管炎の再発抑制へのミゾリピンの有効性検討の前向き試験 (MARPGN Study)

ANCA 関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリピンの臨床試験を実施している。

GBM 抗体型 RPGN の疫学調査

RPGN の腎予後・生命予後の改善を目的とし、抗 GBM 抗体型 RPGN の疫学二次調査 (平成 21, 22 年度一次調査分 92 例) を実施している。

<難治性ネフローゼ症候群分科会>

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)

平成 22 年 12 月に症例登録 (416 例) が完了している。今回は平成 24 年 12 月までにデータ収集が完了した症例 (57 施設における 396 名の一次性ネフローゼ症候群) について調査し、各病型における治療法の実態と予後を解析する。

我が国における特発性膜性腎症患者における抗ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) 自己抗体の保有率と膜性腎症モデルマウスの構築

膜性腎症の原因として国際的に注目される抗 PLA2 受容体抗体が特発性膜性腎症のバイオマーカーとして使用できる環境を創るとともに、膜性腎症の病態を解明することを目的に、日本の特発性膜性腎症での陽性率の決定と、ヒト PLA2R トランスジェニックマウスによる膜性腎症モデルマウスの構築を行った。

膜性腎症関連遺伝子の探索

膜性腎症患者および健常人の検体を採取し、PLA2R および HLA-DQ、DR 抗原遺伝子の SNP を中心とした遺伝子解析を行う。

特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法 (HIGHNESS)

特発性膜性腎症に対するガンマグロブリン治療研究 (RCT) を実施する。

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

血清 suPAR を測定し、巣状糸球体硬化症 (FSGS) のバイオマーカーとしての意義を検討する。

<多発性嚢胞腎分科会>

肝嚢胞に関する QOL 調査

巨大肝嚢胞を有する 44 例を対象に、QOL 低下の実態を把握することを目的に調査した。

ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験

ADPKD における TAE のエビデンスに基づく治療方法の確立およびガイドラインへの収載を目的に、マイクロコイル、エタノール、液状塞栓物

質、血管塞栓ピーズを用いた治療を検討した。

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

ADPKD における基礎研究

ADPKD に対するレニン阻害薬 (DRI) の効果の検討及び、脳動脈瘤合併 ADPKD 症例の血管内皮で特異的に発現する分子の検索を行った。

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するために、MDCT を用いた腎測定専用画像認識エンジンを開発する。

ADPKD における 150-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 150-water PET を用いて評価する。

<疫学・疾患登録分科会>

高齢者腎臓病の調査研究

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。

全国疫学アンケートと DPC データベースを利用した患者数調査

日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の属する 516 診療科、それ以外に腎臓専門医が在籍する 82 診療科、小児腎臓病学会評議員が在籍する 44 診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する 794 診療科の合計 1747 診療科を対象にアンケート調査を行い、進行性腎障害、長期治療依存 NS の実態把握を行った。

<診療ガイドライン作成分科会>

日本腎臓学会で改訂作業が進行中の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」と連動して、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。

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

<生体試料活用分科会>

家族性 IgA 腎症のゲノム解析

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。

<腎臓再生・病態解明分科会>

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。

C. 研究結果

<IgA腎症分科会>

前向きコホート研究(J-IGACS)

平成26年2月18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926例である。

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(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 $P < 0.05$)。

扁摘とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

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)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($p=0.001$)。

IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

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0.2g/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。

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

全国40施設より1119症例が登録された時点で、十分なデータの揃った1082症例を解析した。

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、扁摘パルスに比してパルス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。

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

全国12施設から登録目標症例数500例を上回る677例が登録された。現在データを解析中である。

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

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る。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

前向き観察研究

RemIT-JAV-RPGNは平成23年度より症例登録を開始し、平成25年12月31日で登録症例326例であり、登録目標に到達した(目標登録症例250例)。現在、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RPGN25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RPGN49.0%、PR3-ANCA陽性RPGN2.5%、抗GBM抗体型RPGN4.4%と3疾患で55.9%を占めていた。

MPO-ANCA関連血管炎の再発抑制へのミゾリピンの有効性検討の前向き試験(MARPGN Study)

MARPGN 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、ミゾリピン投与・非投与による再発率に差は認めなかったが、ミゾリピ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ピン投与量が示された。

GBM抗体型RPGNの疫学調査

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(肺病変、肺異常陰影症例の予後不良)を明らかにした。

<難治性ネフローゼ症候群>

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) 412 例のネフローゼ症候群患者が登録され追跡調査が行われた。途中解析の結果では、微小変化型ネフローゼ症候群は2か月以内に完全寛解に至る症例が多いが、再発率も高いことが確認された。膜性腎症は治療に反応するのに時間がかかり、6ヶ月では47%しか寛解しなかったが、1年後においても70%しか寛解しなかった。FSGSは海外においては難治性であるといわれるが、わが国では1年で69%が完全寛解に至り、治療反応性は比較的良好であった。

H25年度は、疾患別に寛解に至る期間を解析した。その結果、MCNSが最も短く、次いでFSGS、その次にMNという結果になった。ただし、2年経過時点ではMNとFSGSの寛解率はほぼ同等となっていた。

我が国における特発性膜性腎症患者における抗ホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)自己抗体の保有率と膜性腎症モデルマウスの構築

日本人特発性膜性腎症患者の抗PLA2R自己抗体保有率は、腎系球体ライセートを抗原として測定した場合は49%で、HEK293細胞で調製したリコンビナントPLA2Rを抗原として測定した場合は44%であった(n=102)。日本人における抗PLA2R抗体陽性率は世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。

またヒトPLA2Rをポドサイト特異的に発現するトランスジェニックマウスの作成に成功し、特発性膜性腎症の病態形成機序の解明に向けた基盤ツールが整備された。

膜性腎症関連遺伝子の探索

総計90例のIMN患者からDNA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。

特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法(HIGHNESS)

12施設で倫理委員会の承認を得て研究が開始され、これまでに4症例が登録されている。現在は、登録を中止し、プロトコルを再検討中である。すでに登録された症例については観察を続行している。

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

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。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と結論した。

<多発性嚢胞腎分科会>

肝嚢胞に関するQOL調査

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。

ADPKDに対する動脈塞栓療法の臨床試験

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。

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)

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。

ADPKDにおける基礎研究

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。

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

MDCTより3D再構築モデルを作成した。

ADPKDにおける150-water PETを用いた血管

内皮機能障害の検討

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。

<疫学・疾患登録分科会>

高齢者腎臓病の調査研究

1. 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。

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。

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%)、微小変化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。

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。

全国疫学アンケートとDPCデータベースを利用した患者数調査

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。

<診療ガイドライン>

Mindsの推奨する手順に従いガイドラインを作成した。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。簡略版の英文化も鋭意進めている。

現在、当該4疾患のガイドラインの最終稿を調整中である。平成26年3月には公表予定である。下記に概要を記す。

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

また、H25年度には日本腎臓学会、KDIGOとの共催でKDIGOカンファレンスを開催し、ネフローゼ症候群ガイドラインの国際比較を行った。日本と海外との診療方針の違いが浮き彫りになった。

<生体試料活用分科会>

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。

<腎臓再生・病態解明分科会>

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系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。

D. 考察

<IgA腎症分科会>

前向きコホート研究(J-IGACS)

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。

扁桃とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

治療12ヶ月後の臨床的寛解に関してHG以上では扁桃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桃+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・再燃に関する意識調査

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。

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

IgA腎症の治療法として扁桃パルスの優位性が示唆された。今後、現在登録されている1175例について、多数の因子を加味した詳細な検討を行

っていく必要がある。

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

登録された 670 例のデータを解析中であり、その結果を用いて非侵襲的 IgA 腎症診断スコアリングを確立し、バリデーションの必要がある。

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

210 症例（登録目標症例数 250 例）のデータを解析中し、IgA 腎症の活動性評価に向けた基礎研究を行う必要がある。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

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ピ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。

<難治性ネフローゼ症候群>

<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、および国際ベンチマーキングの一環として開催した KDIGO カンファレンスでの議論を通して、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。

<多発性嚢胞腎分科会>

肝嚢胞に関する QOL 調査

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。

ADPKD に対する動脈塞栓療法の臨床試験

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。

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）

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。

ADPKD における基礎研究

ADPKD の嚢胞容積増大に腎内 RAS 系の関与が示唆された。

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

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。

ADPKD における 150-water PET を用いた血管内皮機能障害の検討

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。

<疫学・疾患登録分科会>

高齢者腎臓病の調査研究

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。

全国疫学アンケートと DPC データベースを利用した患者数調査

DPC データベースを利用した患者数調査においては、退院患者数のカバー率などからの入院患者数推定は可能であるが、病名抽出条件の設定は難しいことがわかった。入院日数、血液浄化療法、併発症などの情報から難治例や重症例などの診療実態把握が可能と考えられた。

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。

<診療ガイドライン作成>

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、順調に当該 4 疾患の診療ガイドライン作成を進行させることができた。

<生体試料活用分科会>

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。

<腎臓再生・病態解明分科会>

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。

E . 結論

本研究では、対象4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）に関して、診断法・治療法を確立し、その普及を図ることを目的として研究計画を立案したが、概ね計画通りに進行した。特に、J-KDR/J-RBRの二次研究である前向き観察研究、さらに前向き介入研究は概ね順調に進んでいる。今後有意義な結果が得られることが大いに期待される。得られた知見をもとに今後国際ベンチマーキングを行うことで、さらなる課題が抽出されるものとする。また、診療ガイドラインの作成過程を通して現在の診療における課題が浮き彫りにされ、今後の研究の方向性を定めるうえで有用な道標になると期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y; The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 in press.
2. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int*. 2014;85(3):641-8.
3. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; The Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
4. Nagaya H, Kosugi T, Maeda-Hori M, Maeda K, Sato Y, Kojima H, Hayashi H, Kato N, Ishimoto T, Sato W, Yuzawa Y, Matsuo S, Kadomatsu K, Maruyama S. CD147/basigin reflects renal dysfunction in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
5. Shinjo H, Sato W, Imai E, Kosugi T, Hayashi H, Nishimura K, Nishiwaki K, Yuzawa Y, Matsuo S, Maruyama S. Comparison of Kidney Disease: Improving Global Outcomes and Acute Kidney Injury Network criteria for assessing patients in intensive care units. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
6. Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Imai E. A ray of light in the dark: alternative approaches to the assessment and treatment of ischemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 29(2):228-31.
7. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
8. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
9. Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(6):827-33.
10. Furuhashi K, Tsuboi N, Shimizu A, Katsuno T, Kim H, Saka Y, Ozaki T, Sado Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S. Serum-starved

adipose-derived stromal cells ameliorate crescentic GN by promoting immunoregulatory macrophages. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(4):587-603.

11. 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; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(2):155-73.
12. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y; Study Group Special IgA Nephropathy. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2013;26(2):350-7.

2. 学会発表

1. 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究：松尾 清一. 第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京） 2013 年 5 月 12 日
2. CD147 はループス腎炎の重症度を反映する：前田 麻友子. 第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京） 2013 年 5 月 10 日
3. 日本の膜性腎症患者における抗 PLA2R 自己抗体の陽性率：秋山 真一. 第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京） 2013 年 5 月 11 日
4. 膜性腎症の抗 PLA2R 抗体と予後規定因子が寛解導入に与える影響：武藤 玲子. 第 56 回日本腎臓学会学術総会（東京） 2013 年 5 月 11 日
5. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA Nephropathy in Japan: Takashi Yasuda, PhD, Yoshinari Yasuda, PhD, Sachiko Ohde, Osamu Takahashi, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013
6. Adverse Events Associated with Immunosuppressive Therapy and

Tonsillectomy in IgAN: The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgAN in Japan: Yoshinari Yasuda, Takashi Yasuda, Sachiko Ohde, Osamu Takahashi, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013

7. Serum Beta-2 Microglobulin Significantly Predicts Survival in Association with the Residual Renal Function in Japanese Patients on Peritoneal Dialysis - A Prospective Multicenter Cohort Study (PDR-CS): Hiroshi Morinaga, Hitoshi Sugiyama, Yasuhiko Ito, Kazuhiko Tsuruya, Hisako Yoshida, Hiroki Maruyama, Shin Goto, Tomoya Nishino, Hiroyuki Terawaki, Masaaki Nakayama, Hidetomo Nakamoto, Seiichi Matsuo, Hirofumi Makino. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013
8. CD147 Ameliorates Lupus Nephritis through the Regulation of Helper T Cell 17 Differentiation: Kayaho Maeda, Tomoki Kosugi, Waichi Sato, Hiroshi Kojima, Yuka Sato, Mayuko Maeda, Shoichi Maruyama, Seiichi Matsuo. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013
9. Resistance to Immunosuppressive Therapy in Patients with Primary Nephrotic Syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS): Ryohei Yamamoto, Shoichi Maruyama, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013
10. Molecular Characteristics of Anti-PLA2R IgG in Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: Shin'ichi Akiyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013
11. Circulating suPAR in Japanese Patients with Glomerular Diseases: A Multicenter Cross-Sectional Study: Takehiko Wada, Masaomi Nangaku, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Kumi Shoji, Sawako Kato, Tomomi Endo, Eri Muso, Kouju Kamata, Hitoshi Yokoyama, Keiji Fujimoto, Yoko Obata, Tomoya Nishino, Hideki Kato, Shunya Uchida, Yoshie Sasatomi, Takao Saito, Seiichi Matsuo. *KidneyWeek2013.* Atlanta, U.S.A., November 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1.特許第 4502570 号：2010.4.30～2022.9.24
名称：遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット
権利者：(株)東洋紡ジーンアナリス、下条文武
発明者：下条文武、成田一衛

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

