

黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・兼任講師  
 森 泰清 大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科・部長  
 満生浩司 福岡赤十字病院 血液浄化療法内科・部長  
 寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学・教授  
 旭 浩一 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・講師  
 井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部・部長  
 橋本英樹 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学分野・教授  
 康永秀生 東京大学大学院医学系研究科 医療経営政策学講座・特任准教授

## 研究要旨

わが国において高齢者の増加とともに高齢者腎臓病の増加が予測されるが、その実態は未だ不明な点が多い。腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）の臨床病理学的背景と疫学を調査した。20,913例を対象に、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比較した。年齢層別と腎生検実施率は、若年2,851例（腎生検施行89.6%）、非高齢者成人13,030例（91.9%）、高齢者5,023例（88.2%）と高齢者が24.1%を占めた。高齢者の主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群1,693例（33.7%）と急速進行性腎炎症候群709例（14.1%）であり、その半数を占めた。IgA腎症では、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。急速進行性腎炎症候群（以下、RPGN）では、高齢者が60.3%を占め、非腎生検例でより腎機能低下がみられG5ステージが63%を占めた。ネフローゼ症候群における高齢者の割合は、膜性腎症762例（52.9%）、微小変化型ネフローゼ症候群229例（18.6%）、巣状分節性糸球体硬化症159例（24.2%）、膜性増殖性腎炎100例（46.1%）であり、いずれの病型においても進行していたが、その予後調査では、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、死亡や重症感染症の合併を認めた。さらに、80歳以上の超高齢者409例（2.8%；うち男206例、50.4%）では、277例（67.7%）に腎生検が実施されていた。その臨床診断は、ネフローゼ症候群164例（41.1%）、RPGN71例（17.3%）、慢性腎炎症候群58例（14.1%）であった。病因分類では、IgA腎症を除く原発性疾患105例（37.9%）、ANCA陽性腎炎34例（12.3%）、アミロイド腎20例（7.2%）、IgA腎症19例（6.9%）の比率が高かった。超高齢者でも重点疾患（ネフローゼ症候群、RPGN）が約6割を占めるとともにこの年齢でもIgA腎症が診断されていた。また、尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との比(A/B)および体表面積補正を行なわないGFRとの比でみると、比(A/B)は、20歳～60歳未満では、各年齢層で1.26～1.29であり、女性で高かった。さらに、男女ともに60歳以後にその乖離が拡大する一方、体表面積補正を行なわないGFRとの比は、高齢者では20歳台に比し2.5～5倍の蛋白尿状態（より高度の障害）で登録されている事が示された。高齢者における重点疾患は、より進行した状態で登録されており、今後、その早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。

### A. 研究目的

わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2009年には22.8%を記録し、2030年には31.6%になると推測されており、今後も高齢者腎臓病が増加することが予測される。しかし、わが国における高齢者腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。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。さらにJ-RBRデータの病理診断としての精度管理のために、入力の実在性を調査した。

### B. 研究方法

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21,781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（表1）。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。

### （倫理面への配慮）

レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

### C. 研究結果

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%を占めるとともに腎生検実施率が低かった（表2）。

登録例全体の臨床診断における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 1,176 例 (5.8%)、良性血尿症候群 578 例 (2.9%)、急性腎炎症候群 308 例 (1.5%) であり、病理診断において IgA 腎症が 5,678 例 (28.1%) であった。重点疾患が、登録例の約 57% を占めた。さらに、臨床症候群において、若年者では慢性腎炎症候群 1,463 例 (51.3%) とネフローゼ症候群 764 例 (26.8%) が主体である一方、高齢者ではネフローゼ症候群 1,693 例 (33.7%) と急速進行性腎炎症候群 709 例 (14.1%) が半数を占めた (表 3)。

腎生検例と非腎生検例の登録時腎機能を CKD ステージで比較すると、いずれの年齢層でも非腎生検例登録において CKD 分類は進んでおり、ステージ G4 以上の割合は、それぞれ若年者 2.6% vs. 4.5%、非高齢成人 12.9% vs. 27.0%、高齢者 30.9% vs. 50.3% であった。また、高齢者は、より進行したステージで対応されている事が確認された (表 4)。

## 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急速進行性腎炎症候群が腎生検例でもそれぞれ 34.2%、14.5% を占めていた (表 5)。以上より、腎生検実施の有無にかかわらず年齢層による重点疾患への対応を考慮する必要性が示された。

## III. 重点疾患別の検討：

1) IgA 腎症 5,678 例：若年 912 例、非高齢者成人 4,269 例、高齢者 497 例が登録され、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 (表 6)。

2) 急速進行性腎炎症候群 1,176 例：高齢者が 709 例 (60.3%) であり、腎生検実施 1,063 例と非実施 36 例と登録例の 96.7% が腎生検実施例であった (表 7-1)。その比較において、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。また、血清アルブミン・コレステロール低値を示し、臨床的により進行した状態を示した (表 7-2)。この成績ならびに疫学調査から、実際にはレジストリーに登録されないより進行した本症候群例が推測された。

3) ネフローゼ症候群 4,648 例：腎生検は 4,159 例 (89.5%) に実施されており、組織診断された病型は、膜性腎症 1,441 例 (34.6%)、微小変化型ネフローゼ症候群 1,234 例 (29.7%)、巣状分節性糸球体硬化症 657 例 (15.8%)、膜性増殖性糸球体腎

炎 217 例 (5.2%) であった (表 8)。それぞれで高齢者の占める割合は、膜性腎症 762 例 (52.9%)、微小変化型ネフローゼ症候群 229 例 (18.6%)、巣状分節性糸球体硬化症 159 例 (24.2%)、膜性増殖性糸球体腎炎 100 例 (46.1%) であり、膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎で高率であった。非ネフローゼ症候群例を含めた解析では、いずれの病型においても、高齢者において尿蛋白の増加と低アルブミン血症が著明である一方、コレステロールの増加は非高齢成人と同等もしくは低値より、栄養面からも考慮する必要性が示唆された (表 8-2 ~ 8-5)。

## IV. 超高齢者腎臓病の特徴：

平成 24 年度調査の超高齢者 409 例 (2.8%；うち男 206 例 (50.4%)、腎生検 277 例 (67.7%)) における臨床診断は、ネフローゼ症候群 164 例 (41.1%)、急速進行性腎炎症候群 71 例 (17.3%)、慢性腎炎症候群 58 例 (14.1%)、高血圧に伴う腎障害 29 例 (7.1%) であった。

腎生検例において、ネフローゼ症候群と急速進行性腎炎症候群の比率が上昇し (表 9-1)、その病因分類では、IgA 腎症を除く原発性疾患 105 例 (37.9%)、ANCA 陽性腎炎 34 例 (12.3%)、アミロイド腎 20 例 (7.2%)、IgA 腎症 19 例 (6.9%) の比率が高かった (表 9-2)。重点疾患であるネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群が約 6 割を占めるとともにこの年齢でも IgA 腎症が診断されていた。さらに、超高齢者腎臓病の臨床的背景をみると、CKDG3b 以上が 65.2%、尿蛋白 1g/日もしくは 1g・gCr 以上が、それぞれ 79.8%、80.7%、尿潜血 1+ 以上は 59.4% であった。

ネフローゼ症候群の定義で抽出した超高齢者ネフローゼ症候群 196 例 (うち男 91 例、46.4%；腎生検診断 160 例、81.6%) では、IgA 腎症を含む一次性が 48.5% (膜性腎症 25.0%、微小変化型 10.7%、巣状分節性糸球体硬化症 7.7%)、次いでアミロイド腎 (9.7%)、糖尿病性腎症 (5.1%) と難治性疾患の比率が高かった。この内、腎生検で組織診断が確定した 160 例では、膜性腎症 28.1%、微小変化型 11.9%、アミロイド腎 11.9% とこの 3 疾患で半数を占めた (表 9-3)。なお、超高齢者ネフローゼ症候群の臨床指標 (138 例) では、65 歳未満 (1370 例)、65-79 歳 (893 例) と比較して、g・gCr 尿蛋白は最も大きい、一日定量尿蛋白は少なく、血清アルブミン値に差はなかった (Kruskal Wallis 検定、それぞれ  $p=0.019$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.483$ )。

また、臨床成績が解析可能であった超高齢者 RPGN48 例 (うち男 22 例、45.8%；腎生検診断 38 例、79.2%) では、ANCA 陽性腎炎が 31 例 (64.6%) であり、77.1% が CKDG4 以上であった。

#### V. 尿蛋白指標の年齢層別検討：

平成 24 年度調査の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比 (A) と一日尿蛋白量 (B) との比 (A/B) および体表面積補正を行なわない GFR との比でみると、比 (A/B) は、20 歳～60 歳未満では、各年齢層で 1.26～1.29 であり、女性で高かった (図 1)。さらに、男女ともに 60 歳以後にその乖離が拡大した。また、体表面積補正を行なわない糸球体濾過率 (GFR) との比は、20 歳以後 80 歳台まで男女ともに直線的に増加し、高齢者では単位濾過率あたり 20 歳台に比し 2.5～5 倍の蛋白尿状態 (より高度の障害) で登録されている事が示された (図 2, 3)。

#### VI. 高齢者ネフローゼ症候群の予後調査：

平成 19～22 年度に登録された 65 歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群 438 例の後ろ向き調査により、回答が得られた 61 例 (回収率 13.9%) について主要 3 疾患 54 例 (膜性腎症 29 例、微小変化型ネフローゼ症候群 19 例、巣状分節性糸球体硬化症 6 例) を解析した (表 10-1)。その予後は、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。とくに微小変化型ネフローゼ症候群では全例が完全寛解し、巣状分節性糸球体硬化症 5 例 (83.3%) が不完全寛解 I 型へと改善した。一方、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 (表 10-2)。

#### VII. 病理診断標準化の問題点：

腎病理診断調査からは高齢者に高頻度にみられる腎硬化症は、原発性あるいは続発性腎疾患に併発することが多く、現在のレジストリシステムではその頻度が必ずしも正確には把握できない。今後は、腎硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、病型診断、病因診断の区分けについて再度検討する必要があると考えられた。そのための登録診断・病名 (案) を示す (図 4)。

#### VIII. 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 (別添報告参照)。

#### D. 考察

今回の検討では、各施設の腎生検適応など種々のバイアスがあり、その解釈に注意を要するが、高齢者腎臓病における重点疾患を中心とする腎生検は、より重度の症例に実施されていることが明らかとなった。さらに、非腎生検例では、腎機能低下がより進行した状態で登録されていた。

高齢者ネフローゼ症候群において、いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示したが、治療反応性は保たれていた。一方、寛解に至る期間の遅延とともに感染症などの死亡に至る重篤な合併症に留意する必要がある。

さらに、糸球体からの蛋白漏出を評価する上で、高齢者において尿蛋白・クレアチニン比は、一日尿蛋白量と乖離することが判明した。これは筋肉量低下に伴う尿中クレアチニン量の低下により尿蛋白・クレアチニン比が過大評価された結果であると考えられる。一方、個々の糸球体からの蛋白漏出を考えた場合、これまでの指標では、腎機能低下 (ネフロン数低下) あるいは尿管管よりのクレアチニン分泌の影響等による過小評価を考慮する必要がある。平成 24 年度に検討した体表面積を補正しない GFR 当たりの尿蛋白量は、年齢とともに増加した状態で腎生検が実施されていることが判明した。これまで生理的にもネフロン数が減少している (超) 高齢者において、尿蛋白量を非高齢者と同じレベルで評価し、より糸球体係蹄障害が進行した状態で診断している可能性が改めて示唆された。今後、この点をより明確にすることにより、重点疾患を中心に高齢者腎臓病のより早期発見と治療が可能になると考えられる。

以上より高齢者は、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 IgA 腎症の減少傾向および RPGN の増加傾向といっ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。

#### E. 結論

今後、重点疾患を中心に (超) 高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いたわが国の (超) 高齢者腎臓病診断・診療指針の作成が求められる。

#### G. 研究発表

発表誌名巻号・頁・発行年なども記入

##### 1. 論文発表

- 1) 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, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara

- Y, Joh K, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:493-503.
- 2) Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, Sato H; Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology: Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(4):557-563.
  - 3) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H.: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16(6):903-920.
  - 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; 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.
  - 5) 横山仁：高齢者ネフローゼ症候群 日本内科学会雑誌 102：1172-1179, 2013.
  - 6) 杉山齊, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：患の疫

学 (レジストリーから) 日本内科学会雑誌 102：1183-1191, 2013.

その他の文献は別紙添付参照

## 2. 学会発表

- 1) 杉山齊, 横山仁, 田口尚：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2010年次報告. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 53(3):310, 2011. (学会報告抄録)
- 2) 横山仁, 杉山齊, 田口尚：腎臓病総合レジストリーの現状について. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 53(3):313, 2011. (学会報告抄録)
- 3) 横山仁, 杉山齊, 佐藤博, 今井圓裕：CKDステージ5(保存期)の実態. 第56回日本透析医学会学術集会(横浜, 2011.6)日本透析医学会誌 44 suppl1:343, 2011. (学会報告抄録)
- 4) 杉山齊, 横山仁, 田口尚：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2011年次報告と2012経過報告. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2012.6)日本腎臓学会誌 54(3):192, 2012. (学会報告抄録)
- 5) 佐藤博, 横山仁, 杉山齊, 田口尚：二次研究の進捗状況：高齢者腎臓病および急速進行性腎炎症候群(RPGN)に関する報告. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 54(3):193, 2012. (学会報告抄録)
- 6) 横山仁, 田口尚, 杉山齊, 榎野博史：腎臓病総合レジストリーの現状と今後の課題. 第42回日本腎臓学会西部学術大会 シンポジウム1「Registry研究の現状と課題」(2012年10月27日, 宜野湾市)日本腎臓学会誌 54(6):853, 2012. (学会報告抄録)
- 7) 横山仁：膜性腎症：診断と治療. 第42回日本腎臓学会東部学術大会「教育講演7」(2012年10月13日, 新潟市)日本腎臓学会誌 54(6):707, 2012. (学会報告抄録)
- 8) 横山仁：CKDとは何か-日本における課題. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬マッチング研究事業:第40回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー(2012年11月19日, 東京)
- 9) 杉山齊, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2012年次報告と経過報告. 日本腎臓学会学術総会・委員会報告:第56回日本腎臓学会学術総会,(東京, 2013.5), 日本腎臓学会誌,

55 : 272, 2013. (学会報告抄録)

- 10) 横山仁 : 教育講演・臨床試験の実際. 第 56 回日本腎臓学会学術総会, (東京, 2013. 5), 日本腎臓学会誌, 55 : 289, 2013. (学会報告抄録)
- 11) 横山仁 : 教育講演・高齢者腎臓病 : ネフローゼ症候群を中心に. 第 43 回日本腎臓学会西部学術大会, (松山, 2013. 10), 日本腎臓学会誌, 55 : 1172, 2013. (学会報告抄録)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

予定を含む

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

平成 23-25 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・疾患登録分科会報告書・図表

表 1：腎臓病総合レジストリー登録例の内訳

その内訳	例数	%
J-RBR	18,967	87.1
J-KDR	1,946	8.9
DM	401	1.8
CKD/CRF	466	2.1
AKI	1	.0
合計	21,781	100.0

J-RBR:腎生検登録, J-KDR:腎生検未施行の重点疾患登録, DM:糖尿病疫学調査登録, CKD/CRF:慢性腎臓病・腎不全調査登録, AKI:急性腎障害調査登録

表 2：解析対象症例：年齢層別分類

年齢層	腎生検別	例数	%
< 20	J-RBR	2554	89.6
	J-KDR	297	10.4
	合計	2851	100.0
20 - 64	J-RBR	11973	91.9
	J-KDR	1057	8.1
	合計	13030	100.0
65+	J-RBR	4438	88.2
	J-KDR	591	11.8
	合計	5029	100.0

J-RBR:腎生検登録, J-KDR:腎生検未施行の重点疾患登録

表 3：臨床症候群別解析症例：年齢層別分類

年齢層		ネフローゼ症候群	急速進行性腎炎症候群	急性腎炎症候群	慢性腎炎症候群	良性血尿症候群	IgA 腎症 (参考値)
< 20	例数	764	19	49	1463	120	912
	2,851 例	26.8%	0.7%	1.7%	51.3%	4.2%	32.0%
20 - 64	例数	2191	448	193	6729	400	4269
	13,030 例	16.8%	3.4%	1.5%	51.6%	3.1%	32.8%
65+	例数	1693	709	66	1456	58	497
	5,029 例	33.7%	14.1%	1.3%	29.0%	1.2%	9.9%
総計	例数	4648	1176	308	9648	578	5678
	20,910 例	23.0%	5.8%	1.5%	47.8%	2.9%	28.1%

表 4 : J-RBR/J-KDR における年齢層の腎機能分類 (慢性腎臓病ステージG分類)

	< 20				20 - 64				65+			
	J-RBR		J-KDR		J-RBR		J-KDR		J-RBR		J-KDR	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
CKD5	8	1.7	0	0	623	5.2	157	15.0	506	11.5	175	29.6
CKD4	4	.9	1	4.5	918	7.7	125	12.0	855	19.4	122	20.6
CKD3b	14	3.1	1	4.5	1587	13.4	122	11.7	945	21.4	123	20.8
CKD3a	25	5.5	1	4.5	2100	17.7	170	16.3	926	21.0	72	12.2
CKD2	63	13.8	2	9.1	4238	35.7	345	33.0	1018	23.1	93	15.7
CKD1	344	75.1	17	77.3	2406	20.3	125	12.0	160	3.6	6	1.0
合計	458	100.0	22	100.0	11872	100.0	1044	100.0	4410	100.0	591	100.0

J-RBR: 腎生検登録, J-KDR: 腎生検未施行の重点疾患登録

表 5 : 腎生検実施例における臨床症候群別解析症例 : 年齢層別分類

年齢層		ネフローゼ 症候群	急速進行性 腎炎症候群	慢性腎炎 症候群	IgA 腎症
< 20	例数	608	16	1397	912
	2,554 例	23.8%	0.6%	54.7%	35.7%
20 - 64	例数	2032	431	6562	4269
	11,973 例	17.0%	3.6%	54.8%	35.7%
65+	例数	1519	645	1377	497
	4,438 例	34.2%	14.5%	31.0%	11.2%
総計	例数	4159	1092	9336	5678
	18,965 例	21.9%	5.8%	49.2%	29.9%

表 6 : IgA 腎症の臨床指標 : 年齢層別分類

IgA 腎症	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	907	.66	.75	4260	1.01	.77	496	1.39	1.05	.000
eGFR 18 歳以上	230	109.07	22.16	4258	71.54	25.77	496	46.82	19.73	.000
血清総蛋白 (g/dl)	910	6.88	.66	4245	6.87	.67	492	6.72	.87	.013
血清 Alb (g/dl)	900	4.14	.55	4223	3.99	.52	492	3.57	.67	.000
尿蛋白定量 (g/日)	533	.68	1.46	3145	1.08	1.37	354	1.67	1.88	.000
尿蛋白/Cr 比	494	.79	1.32	2723	1.31	1.67	296	2.70	4.52	.000

表 7-1：急速進行性腎炎症候群の臨床指標：腎生検実施例と非実施例の比較

	J-RBR			J-KDR			p 値
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	
性別（男性，%）	1063	489 (46%)	—	36	16 (44%)	—	.649
身長 (cm)	1053	158.31	9.80	35	158.97	8.44	.857
体重 (kg)	1053	56.40	12.11	36	54.42	11.33	.283
BMI	1053	22.41	4.01	35	21.56	3.83	.056
尿蛋白定量 (g/日)	783	1.77	2.24	9	2.31	2.35	.193
尿蛋白/Cr 比	712	2.69	3.38	19	3.12	2.26	.917
血清 Cr (mg/dl)	1062	3.61	3.23	36	5.89	4.06	.001
eGFR18 歳以上	1051	23.46	19.69	36	13.35	11.71	.000
血清総蛋白 (g/dl)	1056	6.54	.95	36	6.23	.82	.728
血清 Alb (g/dl)	1053	3.03	.70	35	2.35	.41	.004
血清 Chol (mg/dl)	1004	184.21	53.06	36	158.75	49.52	.001
収縮期血圧	928	137.09	21.72	20	142.20	25.62	.700
拡張期血圧	928	76.53	13.68	20	77.00	13.94	.836
平均血圧	928	96.72	14.61	20	98.73	16.65	.801
HbA1c (NGSP)	627	6.00	.88	15	6.01	.80	.419

BMI:body mass index (kg/m<sup>2</sup>), Cr:クレアチニン, Alb:アルブミン, Chol:総コレステロール

表 7-2：急速進行性腎炎症候群における腎生検実施例と非実施例の CKD ステージ比較

	J-RBR		J-KDR	
	例数	%	例数	%
CKD5	445	41.2	51	63.0
CKD4	358	33.2	17	21.0
CKD3b	149	13.8	11	13.6
CKD3a	65	6.0	1	1.2
CKD2	48	4.4	0	.0
CKD1	14	1.3	1	1.2
合計	1079	100.0	81	100.0

表 8：ネフローゼ症候群における疾患別年齢層（一次性 4 疾患の頻度）

一次性疾患	MN	MCNS	FSGS	MPGN	
< 20	例数	41	407	104	44
	%	2.8%	33.0%	15.8%	20.3%
20 - 64	例数	638	598	394	73
	%	44.3%	48.5%	60.0%	33.6%
65+	例数	762	229	159	100
	%	52.9%	18.6%	24.2%	46.1%
4159	総計	1441	1234	657	217
	%	34.6%	29.7%	15.8%	5.2%



表 8-1：ネフローゼ症候群における疾患別年齢層（腎生検時ネフローゼ状態のみ）

一次性ネフローゼ症候群		MN	MCNS	FSGS	MPGN
< 20	例数	37	407	102	41
	%	2.6%	33.0%	15.8%	20.1%
20 - 64	例数	621	598	387	72
	%	44.5%	48.5%	60.0%	35.3%
65+	例数	739	229	156	91
	%	52.9%	18.6%	24.2%	44.6%
総計 (%)		1397	1234	645	204

表 8-2：膜性腎症（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

MN	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	64	.63	.99	888	.83	.52	890	.99	.67	.000
eGFR 18 歳以上	8	122.30	29.81	887	78.55	26.03	890	61.24	21.46	.000
血清総蛋白 (g/dl)	64	6.18	.92	884	5.65	1.08	890	5.49	.94	.000
血清 Alb (g/dl)	64	3.53	.89	882	2.75	.87	884	2.52	.76	.000
尿蛋白定量 (g/日)	35	1.65	2.49	684	3.66	3.28	701	4.10	3.32	.000
尿蛋白/Cr 比	36	4.12	8.86	617	4.89	4.31	609	6.32	4.73	.000
血清 Chol (mg/dl)	64	210.63	65.79	878	284.47	105.04	870	286.66	94.01	.000

表 8-3：微小変化型ネフローゼ症候群（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

MCNS	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	406	.54	.34	598	.96	.68	229	1.37	1.29	.000
eGFR 18 歳以上	57	102.52	26.02	597	77.29	28.16	229	49.93	22.23	.000
血清総蛋白 (g/dl)	405	5.69	1.22	595	4.65	.86	229	4.91	.87	.000
血清 Alb (g/dl)	405	3.06	1.20	593	1.95	.81	225	1.88	.70	.000
尿蛋白定量 (g/日)	188	4.62	5.64	480	7.21	5.30	186	6.45	4.05	.000
尿蛋白/Cr 比	229	6.32	9.13	402	7.78	5.06	174	9.15	7.19	.000
血清 Chol (mg/dl)	405	303.49	145.55	590	411.99	131.65	226	380.91	124.10	.000

表 8-4：巣状分節性糸球体硬化症（非ネフローゼ状態を含む一次性疾患）

FSGS	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	104	.66	.52	393	1.20	1.94	158	1.41	.71	.000
eGFR 18 歳以上	16	96.37	28.38	393	64.05	25.81	158	43.05	18.59	.000
血清総蛋白 (g/dl)	104	6.00	1.18	389	6.10	1.26	158	5.70	1.11	.000
血清 Alb (g/dl)	104	3.43	1.05	390	3.29	1.09	158	2.81	.95	.000
尿蛋白定量 (g/日)	43	4.39	7.57	298	3.11	3.05	133	4.30	3.82	.004
尿蛋白/Cr 比	70	8.16	15.86	255	3.46	3.34	97	6.77	5.51	.000
血清 Chol (mg/dl)	101	283.73	138.40	390	265.81	101.50	153	269.97	100.21	.788

表 8-5 : 膜性増殖性糸球体腎炎 (非ネフローゼ状態を含む一次性疾患)

一次性 MPGN	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	44	.83	1.43	73	1.27	.86	100	1.60	1.11	.000
eGFR 18 歳以上	2	105.25	5.87	73	59.46	27.48	100	39.00	17.81	.000
血清総蛋白 (g/dl)	44	5.91	.91	73	5.74	1.13	100	5.57	.83	.067
血清 Alb (g/dl)	43	3.39	.89	73	3.00	.79	100	2.75	.63	.000
尿蛋白定量 (g/日)	24	2.08	2.33	62	3.83	2.83	80	4.21	3.54	.000
尿蛋白/クレアチニン比	25	3.10	4.95	54	4.29	3.34	77	5.82	4.48	.000
血清 Chol (mg/dl)	44	224.05	80.98	72	236.31	80.35	96	227.46	67.56	.483

表 8-5 追加 : 膜性増殖性糸球体腎炎 (一次性および二次性疾患を含む病理診断例)

MPGN	< 20			20 - 64			65+			p 値
	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	例数	平均値	SD	
血清 Cr (mg/dl)	53	.79	1.30	190	1.24	.79	175	1.56	1.08	.000
eGFR 18 歳以上	3	99.57	10.68	190	60.08	28.35	174	40.00	18.09	.000
血清総蛋白 (g/dl)	53	5.96	.94	189	5.78	1.19	175	5.67	.94	.067
血清 Alb (g/dl)	52	3.37	.87	190	2.84	.79	175	2.79	.65	.000
尿蛋白定量 (g/日)	26	1.93	2.30	153	3.88	2.97	132	3.91	3.35	.000
尿蛋白/Cr 比	32	2.94	4.50	137	4.47	3.46	124	5.48	4.42	.000
血清 Chol (mg/dl)	52	222.15	79.05	184	229.57	77.09	167	223.86	63.95	.508

表9-1: 超高齢者 (80歳以上) における臨床診断

Frequency of classification of clinical diagnoses in the very elderly Japanese renal biopsied cases ( $\geq 80$  y.o., 277 cases, 136 males and 141 females)

Clinical classification	n	%
Nephrotic syndrome	140	50.5
Rapidly progressive nephritic syndrome (RPGN)	54	19.5
Chronic nephritic syndrome	48	17.3
Renal disorder with collagen disease or vasculitis	12	4.3
Acute kidney injury (AKI)	6	2.2
Renal disorder with metabolic syndrome	4	1.4
Inherited renal disease	2	0.7
Acute nephritic syndrome (AGN)	2	0.7
Recurrent or persistent hematuria	1	0.4
Hypertensive nephropathy	1	0.4
Drug-induced nephropathy	1	0.4
Others	6	2.2
Total	277	100.0

表9-2 : 超高齢者 (80歳以上) における病理組織診断

Frequency of pathological diagnoses as classified by pathogenesis in the very elderly Japanese renal biopsied cases (>= 80 y.o., 277 cases)

Pathological diagnosis	n	%
<i>Primary glomerular disease</i>	124	44.8
Primary glomerulonephritis (except for IgAGN)	105	37.9
IgA nephropathy (IgAGN)	19	6.9
<i>Secondary &amp; hereditary glomerular diseases</i>	100	36.1
MPO-ANCA-positive nephritis	31	11.2
Amyloid nephropathy	20	7.2
Diabetic nephropathy	16	5.8
Hypertensive nephropathy	14	5.1
Infection-related nephropathy	5	1.8
Purpura nephritis	4	1.4
Lupus nephritis	4	1.4
PR3-ANCA-positive nephritis	3	1.1
Dense deposit disease (MPGN type II)	2	0.7
Anti-GBM-type nephritis	1	0.4
<i>Tubulointerstitial diseases</i>	16	5.8
Chronic tubulointerstitial lesions	6	2.2
Acute tubulointerstitial lesions	9	3.2
Acute tubular necrosis	1	0.4
<i>Others</i>	37	13.4
Total	277	100.0

\*: glomerular basement membrane antibody

表9-3 : 超高齢者 (80歳以上) ネフローゼ症候群における病理組織診断

Etiology and pathology in the very elderly Japanese nephrotic syndrome cases (>= 80 y.o., 160 cases)

<i>Primary nephrotic syndrome</i>	n	%
MN	45	28.1
MCNS	19	11.9
Focal segmental glomerulosclerosis	12	7.5
IgA nephropathy	7	4.4
MPGN type (I/III)	4	2.5
Mesangial proliferative glomerulonephritis	4	2.5
Crescentic glomerulonephritis	2	1.3
Endocapillary proliferative glomerulonephritis	2	1.3
Subtotal cases	95	59.4
<i>Secondary nephrotic syndrome except for IgA nephropathy</i>		
Amyloidosis	19	11.9
Diabetic nephropathy	10	6.3
Nephrosclerosis	4	2.5
MPO-ANCA-positive nephritis	3	1.9
Infection-related nephropathy	3	1.9
Lupus nephritis	1	0.6
Others	25	15.6
Subtotal cases	65	40.6
Total	160	100.0

Gender: 70 males, 90 females; primary including IgA nephropathy 37 males, 58 females; secondary 33 males, 32 females)

MCNS, minimal change nephrotic syndrome; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis

表 10-1：高齢者ネフローゼ症候群後ろ向き調査対象

高齢者ネフローゼ症候群調査とJRBR登録例との比較

原疾患(IgA腎症を除く原発性疾患)	症例数 人(%)	性別(F:M), 年齢(範囲)
微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)	19 (31.1)	11:8 (65-86)
膜性腎症(MN)	29 (47.5)	16:13 (66-82)
巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)	6 (9.8)	2:4 (70-81)
膜性増殖性糸球体腎炎(I型とIII型)	4 (6.6)	2:2 (66-76)
調査対象(人(%))	61 (100)	女:男=31:30

日本腎臓学会の平成19~22年度のネフローゼ症候群症例の集積数は約2,500例。この内、1年以上の経過観察が可能と考えられる65歳以上の高齢者一次性ネフローゼが438例のデータを集積する。

原疾患(IgA腎症を除く原発性疾患)	症例数 人(%)	腎生検時年齢 (平均値(範囲))
微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)	85 (19.4)	73.8 (65-85)
膜性腎症(MN)	240 (54.8)	72.6 (65-88)
巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)	45 (10.3)	73.6 (65-83)
膜性増殖性糸球体腎炎(I型とIII型)	37 (8.4)	72.6 (65-84)
メサングウム増殖性糸球体腎炎	12 (2.7)	74.6 (65-87)
半月体形成性糸球体腎炎	9 (2.1)	72.9 (65-84)
管内増殖性糸球体腎炎	6 (1.4)	71.8 (65-87)
硬化性糸球体腎炎	1 (0.2)	77
その他	3 (0.7)	70.7 (66-77)
調査対象(人(%))	438 (100.0)	男:女=226:212

表 10-2：高齢者ネフローゼ症候群後ろ向き調査における予後

高齢者ネフローゼ症候群調査:主要3疾患の比較

腎生検時所見	MCNS	対象	MN	対象	FSGS	対象	合計	対象
	19例	(人)	29例	(人)	6例	(人)	54例	(人)
年齢(歳)	77 (65-86)	19	72 (66-82)	29	77 (70-81)	6	74 (65-86)	54
男性(人(%))	8 (42.1)	19	13 (44.8)	29	4 (66.7)	6	25 (46.3)	54
不完全寛解II型(尿蛋白<3.5)(人(%))	19 (100.0)	19	27 (93.1)	29	5 (83.3)	6	51 (94.4)	54
<b>不完全寛解I型(尿蛋白&lt;1.0)(人(%))</b>	<b>19 (100.0)</b>	<b>19</b>	<b>18 (62.1)</b>	<b>29</b>	<b>5 (83.3)</b>	<b>6</b>	<b>42 (77.8)</b>	<b>54</b>
<b>完全寛解(尿蛋白&lt;0.3)(人(%))</b>	<b>19 (100.0)</b>	<b>19</b>	<b>16 (55.2)</b>	<b>29</b>	<b>4 (66.7)</b>	<b>6</b>	<b>39 (72.2)</b>	<b>54</b>
再発(尿蛋白≥1.0)(人(%))	9 (47.4)	19	2 (6.9)	29	0 (0.0)	6	11 (20.4)	54
Cr1.5倍化あるいはESRD(人(%))	0 (0.0)	19	5 (7.2)	29	2 (33.3)	6	7 (13.0)	54
Cr2倍化あるいはESRD(人(%))	0 (0.0)	19	1 (3.4)	29	0 (0.0)	6	1 (1.9)	54
ESRD(人(%))	0 (0.0)	19	0 (0.0)	29	0 (0.0)	6	0 (0.0)	54
<b>死亡(人(%))</b>	<b>2 (10.5)</b>	<b>19</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>29</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>6</b>	<b>2 (3.7)</b>	<b>54</b>
死因: 感染症(人)	1							
その他(人):	1							
<b>入院を必要とする感染症(人(%))</b>	<b>2 (10.5)</b>	<b>19</b>	<b>2 (6.9)</b>	<b>29</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>6</b>	<b>4 (7.4)</b>	<b>54</b>
新規糖尿病に対して投薬加療の必要(人(%))	3 (15.8)	19	5 (7.2)	29	2 (33.3)	6	10 (18.5)	54
悪性腫瘍の診断(人(%))	1 (5.3)	19	1 (3.4)	29	0 (0.0)	6	2 (3.7)	54

図1

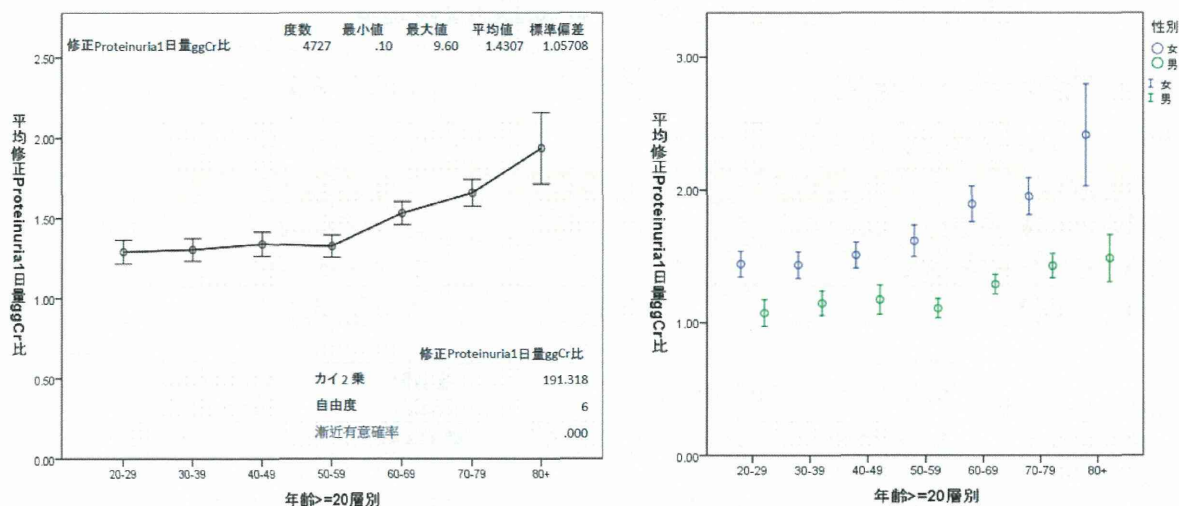


図1：尿蛋白・クレアチニン比と一日尿蛋白量の乖離  
 高齢者の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との比(A/B)で見ると、20歳～60歳未満では、1.26～1.29であったものが、60歳台1.46、70歳台1.61、80歳以後1.90とその乖離が拡大し、特に女性でこの乖離が大きい (Kruskal Wallis 検定,  $p < 0.001$ )。

図2

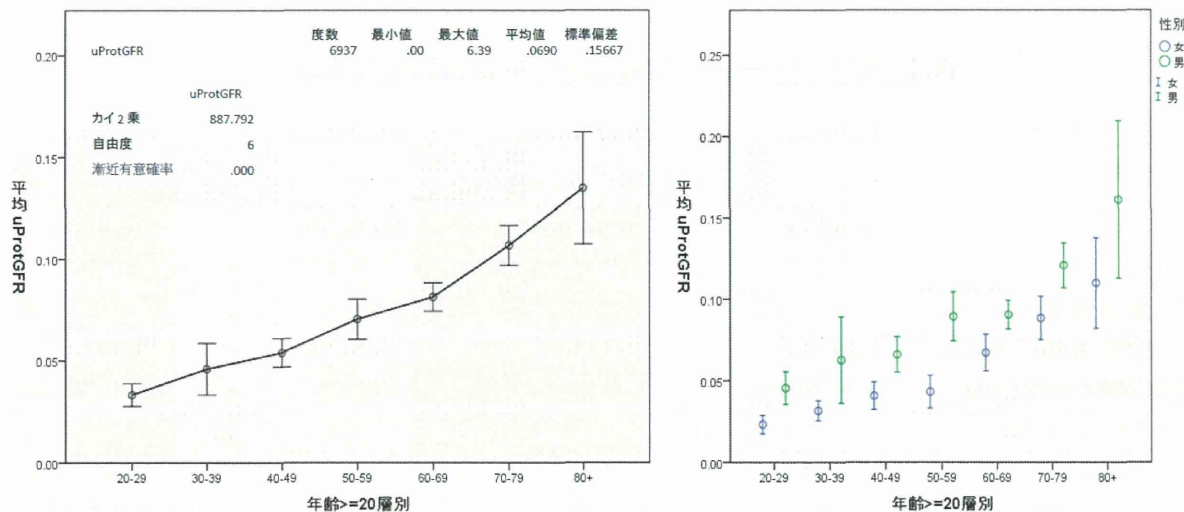


図2：糸球体濾過量当たりの蛋白漏出 (g/1440・mL)  
 GFR の低下している高齢者では、同じ尿蛋白量で評価すると糸球体濾過量当たりの蛋白漏出は、むしろ増加していることが推測される。一日定量 (g/日) と比較すると男女ともに年齢層が進むにつれてより増加した。これは、高齢者ではより高度の糸球体障害で腎生検が実施されていることを示唆している (Kruskal Wallis 検定,  $p < 0.001$ )。

図3

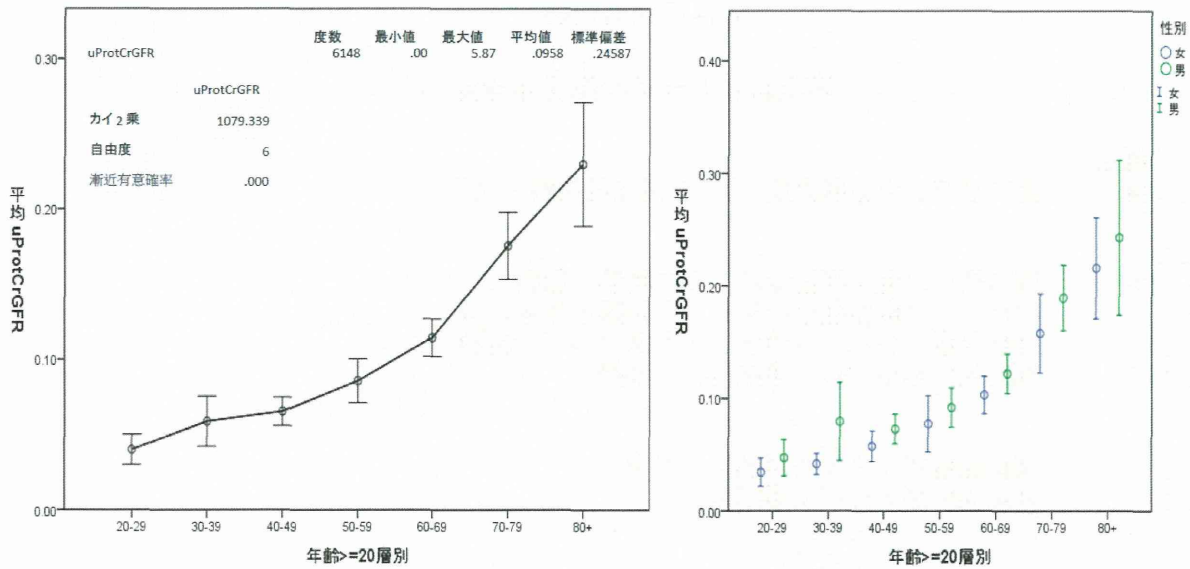


図3：糸球体濾過量当たりの蛋白漏出 (g・分/gCr・mL)  
 糸球体濾過量当たりの蛋白漏出を尿蛋白(g・gCr)と比較すると一日尿蛋白定量と同じく、男女ともに年齢層が進むにつれてより増加した (Kruskal Wallis 検定, p<0.001).

「進行性腎障害に関する調査研究」  
 疫学・レジストリ分科会報告  
 最終病理診断

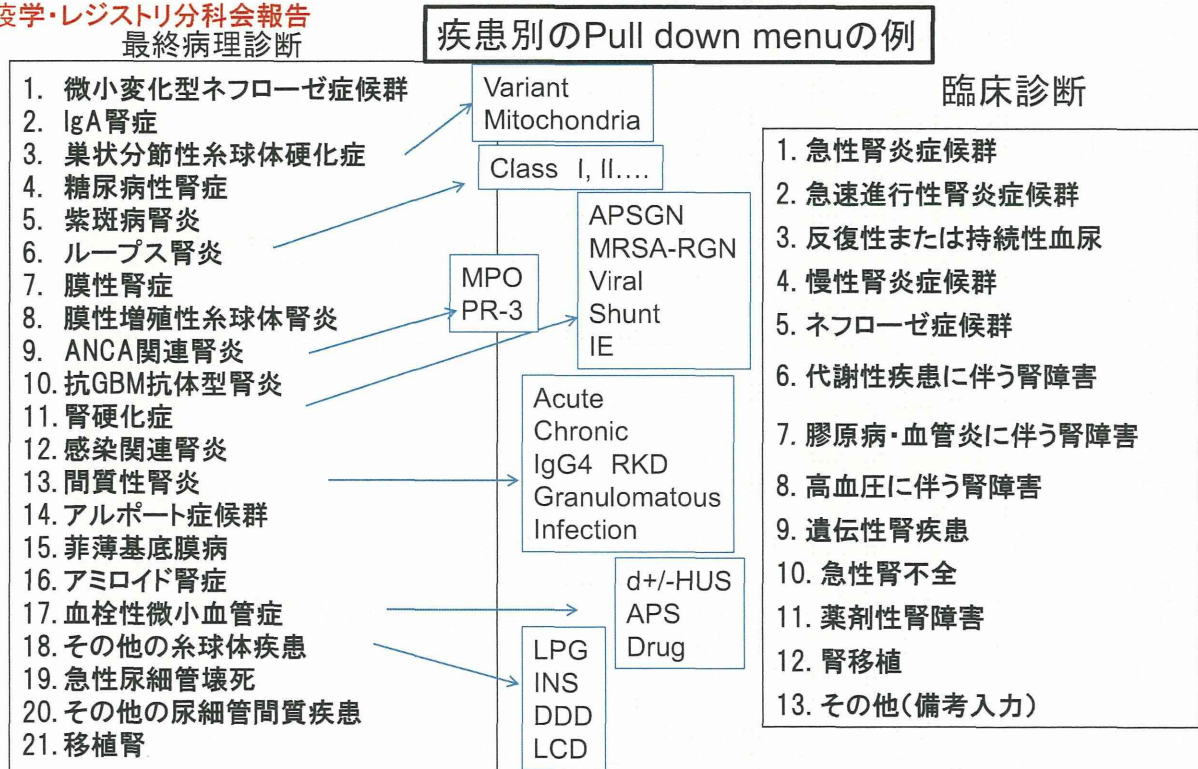


図4：病理診断標準化における登録診断・病名 (案)

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

診療ガイドライン作成分科会

責任研究分担者

木村 健二郎

聖マリアンナ医科大学・腎臓・高血圧内科・教授

研究分担者

湯澤 由紀夫

藤田保健衛生大学医学部・腎内科学・教授

西 慎一

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・特命教授

有村 義宏

杏林大学・腎臓・リウマチ・膠原病内科・教授

堀江 重郎

順天堂大学医学部・泌尿器科・教授

研究協力者

富田 亮

藤田保健衛生大学医学部腎内科学

藤垣 嘉秀

帝京大学医学部内科学講座

片淵 律子

国立病院機構福岡東医療センター内科

北村 博司

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研部

後藤 雅史

京都大学環境安全保健機構健康科学センター予防医療学

安田 隆

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

佐藤 光博

仙台社会保険病院腎センター

香美 祥二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野

漆原 真樹

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野

小松 弘幸

宮崎大学医学部医学教育改革推進センター

山本 陵平

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

安田 宜成

名古屋大学医学系研究科循環器・腎臓・糖尿病（CKD）先進診療システム学寄附講座

原淵 保明

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

高原 幹

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

高橋 和男

藤田保健衛生大学医学部腎内科学

武曾 恵理

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

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

長谷川 みどり

藤田保健衛生大学医学部腎内科

要 伸也

杏林大学医学部第一内科

臼井 丈一

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

猪原 登志子

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター・早期臨床試験部

小林 正貴

東京医科大学茨城医療センター・腎臓内科

板橋 美津世

東京女子医大第四内科

北川 清樹

独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科

平橋 淳一

東京大学医学部腎臓内科

宇都宮 保典

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

西野 友哉

長崎大学医学部第二内科

佐藤 壽伸

仙台社会保険病院 腎センター

今田 恒夫

山形大学医学部内科学第一

乳原 善文

虎ノ門病院 腎センター

岡田 浩一

埼玉医科大学病院腎臓病センター・腎臓内科

甲斐 平康

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

清元 秀泰

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 統合遠隔腎臓学分野

後藤 眞

新潟大学医歯学総合研究科腎膠原病内科

笹富 佳江

福岡大学医学部腎臓膠原病内科学

鶴屋 和彦

九州大学大学院包括的腎不全治療学

古市 賢吾

金沢大学附属病院・腎臓内科

渡辺 裕輔

埼玉医科大学病院腎臓病センター・腎臓内科

奴田原 紀久雄

杏林大学医学部泌尿器科学教室

花岡 一成

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

成田 一衛

新潟大学第二内科内部環境医学

土谷 健

東京女子医科大学腎臓内科

望月 俊雄

東京女子医科大学腎臓内科

香村 衡一

千葉東病院泌尿器科

中西 浩一

和歌山県立医科大学小児科

乳原 善文  
の村 信介  
西尾 妙織  
武藤 智  
石村 栄治  
鶴屋 和彦  
福岡 俊雄

虎ノ門病院分院腎センター  
三重大学医学部附属病院血液浄化療法部  
北海道大学医学部第二内科  
帝京大学医学部泌尿器科  
大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学  
九州大学大学院包括的腎不全治療学  
倉敷中央病院 総合診療科

## 研究要旨

本分科会は、日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」の改訂作業と連動して、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ことを目的に活動した。平成23年9月に第一回の分科会を開催した。そこで、作成方針として、本分科会で作成するガイドラインは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することとした。Mindsの推奨する手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、共通の章立てで原稿を作成するという特徴あるガイドラインとした。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日から10月13日に4疾患のガイドラインの査読とパブリックコメント募集を行った。査読意見とパブリックコメントに従い、修正の上、平成26年2月9日に最終版のゲラの確認を行った。同時に4疾患のダイジェスト版、とその英語版も作成し確認した。3月に4疾患のガイドライン、ダイジェスト版および英訳全てを出版した。

### A. 研究目的

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た。

### B. 研究方法

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」と連動して各疾患の診療ガイドラインを作成する。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ている。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、「CKD診療ガイドライン」と分科会のガイドラインは完全に内容は齟齬のない形で作成する。

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に対して、分科会のガイドラインは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する。

#### (倫理面への配慮)

診療ガイドラインの作成であり、個々の患者の臨床情報は扱わない。したがって、倫理的な問題は発生しない。

### C. 研究結果

Mindsの推奨する手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、ガイドライン作成委員を決定した。平成23年9月に第一回の分科会を開催した。日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン2013」は平成25年10月に出版された。それと連動する形で、本分科会のガイドラインも作成をすすめた。治療に関してはアルゴリズムも作成を試みた。9月9日から10月13日の間に査読（指定査読者および指定

学会）を依頼し、また、日本腎臓学会会員に対してパブリックコメントを求めた。平成26年2月9日第9回分科会にて最終版のゲラを確認した。同時に、ダイジェスト版とその英訳も作成した。

3月に4疾患のガイドライン、それぞれのダイジェスト版および英訳を出版した。

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

### D. 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の作成を行うことができた。

今後は、準備ができ次第、4疾患のガイドラインを日本腎臓学会の学会誌（JJN）とホームページに掲載する。また、ダイジェスト版の英訳は日本腎臓学会の欧文誌である Clinical Experimental Nephrologyに掲載する予定である。

### E. 結論

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の作成が日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」の改訂版作成と連動して順調に遂行された。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



生体試料活用分科会

責任研究分担者

成田一衛 新潟大学・医歯学系・教授

研究協力者

後藤真 新潟大学・医歯学系・講師

金子佳賢 新潟大学・医歯学系・助教

塚口裕康 関西医科大学・第二内科・講師

細道一善 国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・助教

井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・教授

**研究要旨**

IgA 腎症の発症機序に関する多くの研究により、IgA1 分子のヒンジ部糖鎖不全の関与など、徐々に明らかにされている点はあるが、その詳細は不明である。一方、IgA 腎症には家族内集積が認められ、発症には遺伝要因が関与していると考えられる。遺伝要因の関与が強いと考えられる家族性 IgA 腎症のゲノム解析により、効果サイズの大きいリスク遺伝子が同定され、IgA 腎症の疾患パスウェイが明らかになる可能性がある。

腎生検で IgA 腎症と確定診断された症例が 4 名存在する 1 家系（11 名の末梢血から DNA を抽出）を対象とした。ゲノムワイド SNP アレイにより SNP タイピングを行い、SNP HitLink を用いて全ゲノム領域の連鎖解析を行った。パラメトリック解析では、LOD スコア > 1.0 を示す複数の領域が検出された。エクソーム解析は IgA 腎症 4 名を含む 8 名を対象とした。ゲノムから全エクソン領域を濃縮し、高速シーケンサーを用いて全エクソン領域の塩基配列を決定した。得られた配列情報からフィルタリングを行い、IgA 腎症の発症に関連する 12 の variant を選別した。中でも EEA1 遺伝子における変異は連鎖解析の結果と一致した。他の家族性 IgA 腎症 27 家系における EEA1 遺伝子変異スクリーニングでは、4 家系に R1262W、1 家系に N1072K、1 家系に E1010G を認めた。日本人エクソームデータベース：HGVD と比較し、EEA1 変異は家族性 IgA 腎症で有意に多く認められた（オッズ比 2.9）。

遺伝学的アプローチから家族性 IgA 腎症の発症に関わる効果サイズの大きいリスク遺伝子が同定され、IgA 腎症の発症メカニズムの解明につながると期待される。

**A. 研究目的**

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約 5-10% に尿異常や腎不全の家族歴が観察され、IgA 腎症による腎不全で肉親をドナーとする腎移植を行うと、移植直前のドナー腎糸球体に 2-3 割ほどの頻度で IgA の糸球体沈着が観察される。IgA 腎症の発症に遺伝要因が関与していると考えられる根拠である。

家族性 IgA 腎症の原因を明らかにするために、多数の家系を対象とした連鎖解析が行われてきたが、現在までに責任遺伝子は同定されていない。近年、高速シーケンサーによる大量の遺伝子配列情報から家族性希少疾患を中心とした疾患遺伝子の解明が進んでいる。今回、家族性 IgA

腎症にもこの解析方法を試みた。

**B. 研究方法**

最初に腎生検で IgA 腎症と確定診断された症例が 4 名存在する 1 家系（11 名の末梢血から DNA を抽出）を対象とした。Affymetrix Human Genome-Wide SNP Array 6.0 により SNP タイピングを行い、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。エクソーム解析は IgA 腎症 4 名を含む 8 名を対象とした。SureSelect によりゲノムから全エクソン領域を濃縮し、次世代シーケンサー HiSeq 2000 (illumina) を用いて全エクソン領域の塩基配列を決定した。得られた配列情報からフィルタリング（アミノ酸が非同義置換となる、1000genomes での頻度が 1% 以下、観察されたアレル頻度が 0.3-0.7）を行い、IgA 腎症の発症に関連する variant を選別した。さらに選別された variant について、

アミノ酸機能予測プログラムで評価し、家系内の segregation を確認した。

次に他の家系での検証のため、27 家系を対象として *EEA1* 遺伝子の変異スクリーニングを行い、変異を有する家系においては segregation を検討した。

#### (倫理面への配慮)

上記研究計画については新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会で承認された(承認番号 554)。研究の対象となる方へはインフォームドコンセントを行い、同意を得た。検体は匿名化を行い、個人情報 は厳重に管理されている。

### C. 研究結果

全ゲノム連鎖解析では、パラメトリック解析で LOD スコア > 1.0 を示す 9 領域が検出された。エクソーム解析では、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 *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。また家系内の罹患者・非罹患者において co-segregation が完全に一致した。さらに他の 27 家系について *EEA1* 遺伝子変異スクリーニングを行い、F161Y とは異なる変異 (R1262W, N1072K, E1010G) を 6 家系に認め、これらは浸透率を考慮して co-segregation を認めた。日本人エクソームデータベースと比較し、*EEA1* 遺伝子変異は家族性 IgA 腎症に有意に多く認められた (オッズ比 2.9)。

### D. 考察

家族性 IgA 腎症を対象とした連鎖解析からいくつかの候補遺伝子座 (2q36、4q26-31、6q22-23、17q12-22) 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。

近年、全ゲノム関連解析により IgA 腎症の関連遺伝子として HLA 領域を含めたいくつかの遺伝子が報告されているが、家族性 IgA 腎症に関わる遺伝子のリスクはさらに大きいと思われる。

今回の家族性 IgA 腎症 1 家系の解析では候補遺伝子変異の中で *EEA1* p.F161Y が有力であると考えられ、さらに追加 27 家系のうち 6 家系に F161Y とは異なる変異を認めた。*EEA1* がコードする蛋白は early endosome antigen 1 であり、初期エンドソームに相互作用するコイルドコイル蛋白である。初期エンドサイトーシス小胞間の融合からソーティングに必須である。IgA 分子のトランス

サイトーシスにも関与しており、粘膜免疫異常から IgA 腎症の発症に関与する可能性がある。さらに機能解析を通じて、IgA 腎症の疾患感受性遺伝子の役割が明らかになることが期待される。

### E. 結論

家族性 IgA 腎症の発症に関与する疾患感受性遺伝子を検出した。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Masatomo Taniguchi, Atsushi Wada, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara, Ichiei Narita: Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 31:315-321, 2013
2. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Suguru Yamamoto, Kazuko Kawamura, Ichiei Narita: Cause-Specific Excess Mortality Among Dialysis Patients: Comparison With the General Population in Japan. *Ther Apher Dial* 17: 298-304, 2013
3. Hiroki Maruyama, Takuma Takata, Yutaka Tsubata, Ryushi Tazawa, Kiyoe Goto, Jun Tohyama, Ichiei Narita, Hidekatsu Yoshioka, Satoshi Ishii: Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 629-636, 2013
4. Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Yoko Wada, Hitoshi Nakashima, Noriyuki Homma, Yutaka Tsubata, Hiroki Takahashi, Tomoyuki Ito, Hajime Yamazaki, Takao Saito, Ichiei Narita: The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 84, 826-833, 2013
5. Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease among Japanese women. *Clin Exp Nephrol* 16: 259-268, 2012
6. Nozawa Y, Sato A, Piao H, Morioka T, Narita I, Oite T. The effect of renal administration of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor or stable prostaglandin I2 analog on the progression of sclerotic glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Nephrol* 16: 221-230, 2012

7. Takeyama A, Sato H, Soma-Nagae T, Kabasawa H, Suzuki A, Yamamoto-Kabasawa K, Hosojima M, Kaneko R, Higuchi F, Kaseda R, Ogasawara S, Narita I, Saito A. Megalin is downregulated via LPS-TNF- $\alpha$ -ERK1/2 signaling pathway in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Com* 407: 108-112, 2011
8. Miura T, Goto S, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Nishi S, Narita I: Membranoproliferative pattern of glomerular injury associated with complement component 9 deficiency due to Arg95Stop mutation. *Clin Exp Nephrol* 15: 86-91, 2011
9. Koda R, Zhao L, Yaoita E, Yoshida Y, Tsukita S, Tamura A, Nameta M, Zhang Y, Fujinaka H, Sameh Madeldin, Bo Xu, Narita I: Novel expression of claudin-5 in glomerular podocytes. *Cell and Tissue Res* 343: 637-648, 2011
10. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Yamada T, Imai N, Narita I, Kawachi H, Polkinghorne KR, Nikolic-Paterson DJ, Uchiyama M: Identification of alternatively activated macrophages in new-onset paediatric and adult immunoglobulin A nephropathy: potential role in mesangial matrix expansion. *Histopathol* 58: 198-210, 2011
11. Sakamaki Y, Sakatsume M, Wang X, Inomata S, Yamamoto T, Gejyo F, Narita I: Injured kidney cells express SM22 (transgelin): Unique features distinct from  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA). *Nephrology* 16: 211-218, 2011
12. Inomata S, Sakatsume M, Sakamaki Y, Wang X, Goto S, Yamamoto T, Gejyo F, Narita I: Expression of SM22 $\alpha$  (transgelin) in glomerular and interstitial renal injury. *Nephron Exper Nephrol* 117: e104-e113, 2011
13. Iguchi A, Kazama J, Komatsu M, Kaneko Y, Iino N, Goto S, Narita I: Three cases of gastric antral vascular ectasia in chronic renal failure. *Nephrol and Urol* :15-19, 2011
- 2012 Bone and Kidney. 2012.09.20-09.23, Copenhagen, Denmark.
2. Michihiro Hosojima, Hideyuki Kabasawa, Yoshiki Suzuki, Ichiei Narita, Akihiko Saito: Irbesartan decreases serum and urinary MCP-1 levels in patients with metabolic syndrome-related nephropathy. *ISN FOREFRONTS* 2012. 2012.10.04-10.07, San Diego, USA.
3. Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Yoko Wada, Tomoyuki Ito, Hajime Yamazaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, Ichiei Narita : Long-Term Outcome of Patients with IgG4-Related Kidney Disease. *American Society of Nephrology Kidney Week* 2012. 2012.10.30-11.04, San Diego, USA.
4. Shin Goto, Kazuyoshi Hosomichi, Hiroyasu Tsukaguchi, Ichiei Narita : Exome Sequencing Identifies a Novel EEA1 Variant in Japanese Familial IgA Nephropathy. *American Society of Nephrology Kidney Week* 2012. 2012.10.30-11.04, San Diego, USA.
5. Takeshi Nakatsue, Hiroe Sato, Yoko Wada, Shuichi Murakami, Takeshi Kuroda, Masaaki Nakano, Ichiei Narita : Alphacalcidol May Lower Systolic Blood Pressure in Systemic Lupus Erythematosus : 8 Year Follow-Up Study. *American Society of Nephrology Kidney Week* 2012. 2012.10.30-11.04, San Diego, USA.
6. Narita I: Symposium: Membranoproliferative glomerulonephritis. *Advancement in Treatment of Nephrotic Syndrome*. 2011.6.14, Yokohama
7. Saito A, Ogasawara S, Kabasawa H, Hosojima M, Kaseda R, Takeda T, Suzuki Y, Narita I, Hirayama Y: Urinary full-length form of megalin is a novel biomarker for diabetic nephropathy. *7th International Congress on Uremia Research and toxicity*. 2011.5.12-5.14, Nagoya
8. Yamamoto S, Yancey PG, Ikizler TA, Jerome WG, Narita I, Linton MF, Fazio S, Kon V: Atheroprotective function of high density lipoprotein (HDL) is defective in end stage renal disease patients on hemodialysis (ESRD-HD). *American Society of Nephrology Kidney Week*. 2011.11.8-11.13, Philadelphia, USA
9. Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, Narita I, Hirahara Y, Sekine S, Saito A: Significance of Urinary full-length and

## 2. 学会発表

1. Junichiro James Kazama, Koda Ryo, Yamamoto Suguru, Minako Wakasugi, Ichiei Narita : Intact Parathyroid Hormone Assay Overestimates Parathyroid Function in Haemodialysis Patients under Cinacalcet Hydrochloride Therapy. *ISN Nexus Symposium*

ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes mellitus. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA

### 3. その他 なし

10. Tsuchida Y, Kaneko Y, Saito A, Yamamoto T, Narita I: Prolactin receptor was up-regulated in the proximal tubules of the kidney in the cardio-renal syndrome model mice. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA
11. Goto S, Tsukaguchi H, Wada M, Narita I: Genome-wide linkagescan of Japanese families with IgA nephropathy. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA
12. Kazama J, Kaneko Y, Iino N, Goto S, Narita I: Emergent support for dialysis patients evacuated from the Northeast Japan earthquake disaster-lesson from previous earthquakes. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA
13. Wakasugi M, Kazama J, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I: Increased risk of hip fracture among hemodialysis patients masks the influence of ethnic difference. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA
14. Kaneko Y, Tsuchida Y, Kazama J, Narita I: Interaction between RANK/RANKL positive macrophages infiltrating around the amyloid deposit in the yellow ligament and the osteoclasts in destructive spondyloarthropathy. American Society of Nephrology Kidney Week. 2011. 11. 8-11. 13, Philadelphia, USA

## 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