

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

責任研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科 教授

分担研究者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

城 謙輔 仙台社会保険病院病理部 部長

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 准教授

伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授

内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授

遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 准教授

小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授

片淵 律子 福岡東医療センター内科 部長

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授

坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育疫学研究室 室長

佐藤 光博 仙台社会保険病院腎センター内科 部長

柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 教授

清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授

白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教

坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師

富野 康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 教授

橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教

幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 医長

服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授

堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授

西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 講師

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 教授

宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

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 准教授

横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授

吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 教授

吉村 光弘 公立能登総合病院内科 院長

研究要旨

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」は、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) の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。平成 26 年 2 月 18 日現在、参加施設は 50 施設、登録症例数は 926 例である。透析導入リスクの分類が可能であった 368 例のうち、追跡データが入手できた 345 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群 128 例中 1 例 (0.8%)、中等リスク群で 123 例中 1 例 (0.8%)、高リスク群で 64 例中 4 例 (6.2%)、超高リスク群 29 例中 8 例 (27.6%) 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, $P < 0.0001$)。平均 24~26 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加のイベント発生率は、高リスク群から超高リスク群へと有意に高くなっており、本予後分類の妥当性が示唆された。

一方、本分科会病理班の目的は、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 分類および我が国の 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ことであった。さらに、上記の 2 つの分類と、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求めた。J-IGACS に登録された 411 症例 (観察期間: 6-90 ヶ月) では、Oxford 研究や後ろ向き研究のコホートと比較して、追跡期間が短く (36 ヶ月; 6-66 ヶ月) 腎生検時の蛋白尿量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性細胞増多 (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。解析の結果、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。H-Grade 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 H-Grade 分類は Oxford 分類より再現性が高かった (久野)。臨床病理相関に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサンギ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、EX を 10% 以上、GS あるいは SS を 20% 以上有することが尿蛋白非寛解の有意なリスクであった。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。

「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」では、2011 年 3 月に最終登録症例の 12 ヶ月間の経過観察が終了した。経過中の尿蛋白減少率は、扁桃・ステロイドパルス併用群 (A 群) でステロイドパルス単独群 (B 群) に比して有意に高く (mixed effect model, $p < 0.05$)、ロジスティック回帰分析では扁桃の併用が尿蛋白陰性化の唯一の予測因子であった。この成績は、近々 Nephrol Dial Transplant に掲載予定である。平成 25 年度は、本 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) を対象に、各治療群において治療反応例と非反応例の間で腎生検組織所見を比較した。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。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)。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。ステロイドパルス単独療法による寛解導入効果は H-Grade III 以上では期待できず、重症例における扁桃+ステロイドパルス併用療法の効果の優位性が示唆された。以上より、急性病変、慢性病変が高度の症例においては、尿蛋白寛解に関して扁桃+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。

「IgA 腎症の寛解に対する意識調査」に関する全国アンケート調査の結果をもとに作成した「IgA 腎症の寛解基準の提唱」に対して、日本腎臓学会評議員よりパブリックコメントを収集し、修正を加えて下記の寛解基準を提唱した。

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 0.3 g/日 (g/g・Cr) 未満

臨床的寛解：血尿・蛋白尿共に寛解した場合

これらのカットオフ値については、今後予定している後方視的多施設大規模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」では、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。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、扁桃パルス 5 例 (3.3%)、パルス 19 例 (15.3%)、経口 PSL 16 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、扁桃パルスに比してパルス 3.14 (P=0.025)、経口 PSL 2.01 (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パルスの優位性が示唆された。

「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」と「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」は、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 免疫複合体、糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA 等の複合的バイオマーカーによって、腎生検によらない IgA 腎症の診断が可能か、またそれが IgA 腎症の疾患活動性の指標として有用かを検証するための新規研究である。全国 10 施設の参加のもと、それぞれ 677 例および 156 症例の登録があり、解析が進行中である。

【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)】

1. 透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性の検証

A. 研究目的

腎生検で新たに IgA 腎症と確定診断された患者を対象に、各種臨床病理所見と腎予後および治療に対する反応性との関係を可能な限り長期間 (10 年以上) の前向き研究で解析し、透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性を検証し、さらなるブラッシュアップを図る。

B. 研究方法

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。各参加施設は、腎生検病理標本を病理統括施設に送付するとともに登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報を記載したファイルメーカーファイルを Web 上の UMIN サイトにアップロードする。

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 slope、血清 Cr の 50% 増加、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) 未満の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。以上の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する。

新たな臨床的重症度分類では、診断時の eGFR の多寡とは無関係に、尿蛋白量 0.5g/日未満であれば一括して臨床的重症度 に分類される。しかし、診断時の eGFR が低下している症例の予後が、eGFR 正常の症例と同等かどうかは、前向き観察研究によって明らかにされる必要がある。そこで、臨床的重症度 において、eGFR60 以上の症例と 60 未満の症例の臨床的背景を比較するとともに、腎予後に差がないかどうかについても検討する。解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(研究の倫理面への配慮)

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。

C. 結果

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ールの承認を得た施設は 50 施設、登録症例は 926 例

であり、臨床データの UMIN サイトへ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 849 例 (91.7%) および 539 例 (58.2%) である。臨床データが解析可能であった 926 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 108 例 (11.7%) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.55 g/日、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ 1.0 mg/dl および 76 ml/分/1.73 m² であった。

1. 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較
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 例を対象に、生検後 1 年以内に行われた治療内容をリスク群別に比較したところ、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 (138 例) で 25% と 16%、中等リスク群 (132 例) で 30% と 30%、高リスク群 (67 例) で 28% と 30%、超高リスク群 (29 例) で 34% と 31% に施行され、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。

2. 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較

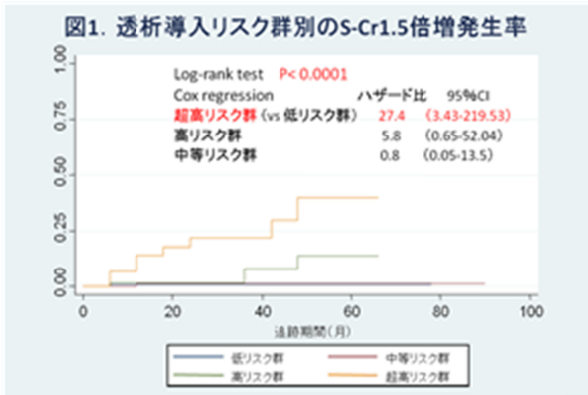
表 1 は、追跡データが入手できた 346 例 (低リスク群 128 例、中等リスク群 123 例、高リスク群 65 例、超高リスク群 29 例) の生検時臨床的背景を 4 群間で比較したものである。

表 1. 各リスク群における臨床的背景の比較 (346 例)

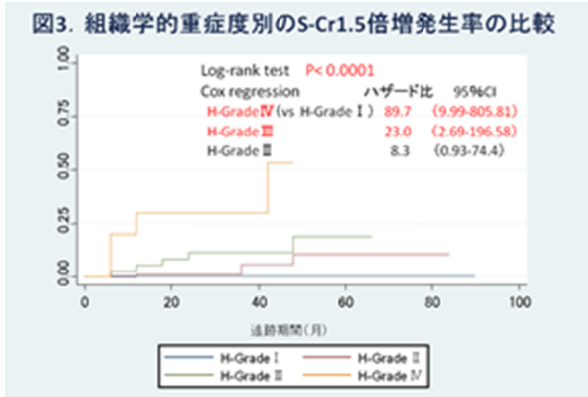
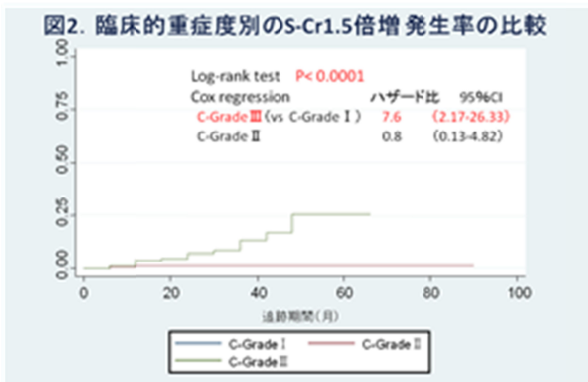
| | 低リスク群 | 中等リスク群 | 高リスク群 | 超高リスク群 | P 値 |
|---------------|--------|--------|--------|--------|---------|
| 男女比 | 68:60 | 58:66 | 31:34 | 20:9 | ns |
| 年齢 | 29.0 | 33.6 | 45.6 | 41.6 | <0.0001 |
| 血圧 (mmHg) | 114/70 | 120/73 | 127/79 | 142/87 | <0.0001 |
| 尿蛋白 (g/day) | 0.25 | 0.82 | 1.15 | 2.07 | <0.0001 |
| eGFR (ml/min) | 89.5 | 85.9 | 53.6 | 36.9 | <0.0001 |
| 経過観察期間 (月) | 30.1 | 33.9 | 34.6 | 33.5 | |

(血圧、eGFR、経過観察期間は平均値、尿蛋白、年齢は中間値)

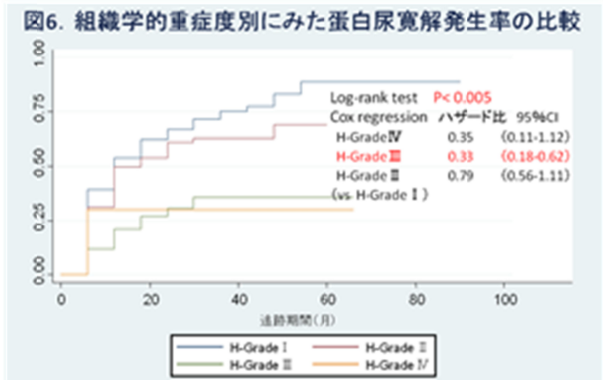
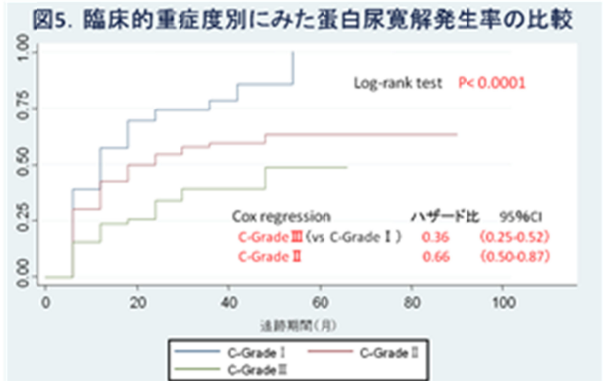
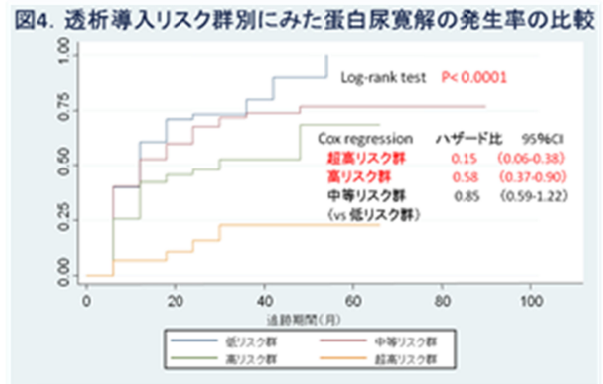
血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群で 1 例 (0.8%)、中等リスク群で 1 例 (0.8%)、高リスク群で 4 例 (6.2%)、超高リスク群で 8 例 (27.6%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた (図 1)。血清 Cr が基礎値の 2 倍に達した症例は低、中等、高リスク群には無く、超高リスク群で 4 例 (13.8%) であった。



同様に、臨床的重症度 (C-Grade) および組織学的重症度 (H-Grade) 別に、血清Cr1.5倍化の累積イベント発生率を比較したところ、C-Grade3群間およびH-Grade4群間にそれぞれ有意差が認められた (図2および図3)。



一方、2次エンドポイントのひとつである尿蛋白の寛解 (0.3g/g cr 未満) の累積イベント発生率を透析導入リスク群、C-Grade、H-Grade 別に比較したところ、いずれの分類においても群間に有意差が認められた (それぞれ図4、5、6)。



3. eGFR 別にみた C-Grade の臨床的背景の比較

表2は、C-Grade に分類された324症例のうち、診断時のeGFRが60以上の257例と、60未満の67例の臨床的背景を比較したものである。診断時のeGFRが60未満の群は、60以上の群に比べて年齢、収縮期および拡張期血圧が有意に高かった。また、経過を追えた255例では、S-Crの1.5倍化の発生率はeGFR60以上群で2/195 (1.0%)、eGFR60未満群で1/60 (1.7%)と有意差を認めなかった。

表2. eGFR別にみたC-Grade I の臨床的背景

| eGFR | 60以上 | 60未満 | P値 |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 男女比 | 118:139 | 38:29 | NS* |
| 年齢 | 29.6 | 56.7 | p<0.0001† |
| 尿蛋白 (g/day) | 0.24 | 0.27 | — |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 115±14 | 125±16 | p<0.0001† |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 70±11 | 74±11 | p<0.0001† |
| 血清Cr (mg/dl) | 0.7±0.2 | 1.2±0.5 | — |
| eGFR(ml/min/1.73m ²) | 92.3±21.3 | 47.6±10.2 | — |
| 高度顕微鏡的血尿 (%) | 17.7 | 15.2 | NS‡ |
| 肉眼的血尿 (%) | 34.2 | 19.0 | NS‡ |
| 経過観察期間 平均値(月) | 23.2 | 25.7 | |

* Fisher's exact test, † Analysis of Variance, ‡ Kruskal-Wallis
経過を追った255例において、S-Crの1.5倍化の発生率はeGFR60以上群で2/195
(1.0%)、eGFR60未満群で1/60 (1.7%)と同程度であった。

D. 考察

平均 30 ~ 35 か月間の経過観察において、腎生存率 (血清 Cr の 1.5 倍化) は透析導入リスク 4 群間、C-Grade3 群間、H-Grade4 群間で有意な差を示し、超高リスク群、C-Grade、H-Grade、における腎生存率が最軽症群に比べて有意に低かった。蛋白尿寛解の発生率は透析導入リスクの 4 群間、C-Grade の 3 群間、H-Grade の 4 群間で有意な差を示し、超高リスク群、C-Grade、

および H-Grade での寛解率が最軽症群に比べて有意に低かった。また、生検時の尿蛋白が 0.5g/日未満の C-Grade のうち、eGFR60 未満の症例では eGFR60 以上の症例に比し年齢や血圧が有意に高かったことから、腎硬化症に類似した病態を有していることが示唆された。eGFR60 未満の症例の腎予後が eGFR60 以上の症例と同等か否かは、今後の長期的経過観察により明らかになるものと思われる。

E. 結論

透析導入リスク、C-Grade、H-Grade の各分類は、短期的経過観察であっても、ある程度予後を識別できる妥当な予後分類と考えられた。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, et al. 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 (in press)
- Kawamura T, Joh K, Okonogi H, et al. Study Group SI. A histological 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

- 川村哲也. エビデンスに基づいた IgA 腎症の臨床組織分類 ~ オックスフォード分類とわが国の組織学的重症度分類 ~ 第 56 回日本腎臓学会学術総会 教育講演 1 東京 2013 年 5 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

2. 病理班からの研究報告 (城、久野、清水、片淵、橋口)

1) 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 / / /)、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)

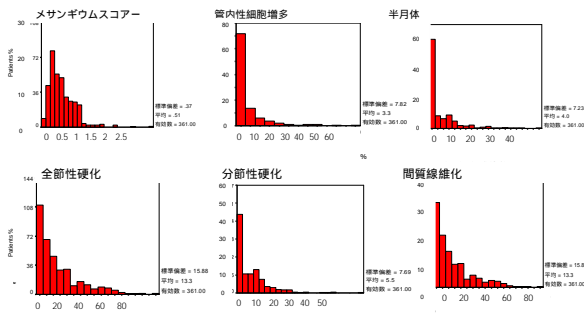
図 1

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/アフリカ人/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/1.73m2) | 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/1.73m2/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 慢性病変 | メサンギウム細胞増多 |
| | 細胞性半月体 (糸球体壊死も含む) 線維細胞性半月体 線維性病変 全節性糸球体硬化 分節性糸球体硬化 線維性半月体 | 管細胞増多 尿細管萎縮・間質線維化 |
| 染色切片の規定 (糸球体病変) | PAS, PAM染色 | 基本的にPAS染色 |
| 評価法 | H-Grade I~IV (A, A/C, C) 病状システム, 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 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 | 0.477 | 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がある。

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, 片渚 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

2) 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 は全節性硬化系球体 (GS)、分節性硬化 (SS)、管内細胞増多 (EN)、メサンギ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 (FCCr)、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

3) 臨床病理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)。

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 ($\text{ml}/\text{min}/1.73^2$) | MAP (mmHg) | | | |
|------|-------------------------------------------|--------------------------|-------|-------|----|
| | 相関係数(r) | | | | |
| 病室 | -0.416 | ** | 0.255 | ** | |
| 急性 | 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+線維線維性+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 | ** |
| | 尿管間質線維化の% | -0.433 | ** | 0.264 | ** |
| | 炎症細胞浸潤の% | -0.424 | ** | 0.264 | ** |
| 病変 | -0.119 | * | 0.105 | * | |

** $P<0.01$ * $P<0.05$

E. 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。

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

4) 病変の治療反応性に関する研究(片測)

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/尿管管萎縮(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 $<5/\text{HPF}$)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、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、 $75\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ であった。HG1、HG 2、HG 3+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、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+FCr $>10\%$ 、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

- 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。
- 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

【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】

A. 研究目的

扁桃摘出術（扁桃）とステロイドパルス療法の併用がステロイドパルス単独療法に比べて尿所見の改善/正常化と腎機能保持の点で有効か否かを検討する。

B. 研究方法

腎生検で IgA 腎症と診断され、尿蛋白 1.0-3.5 g/日かつ血清 Cr 1.5mg/dl 以下の患者を対象とする。文書にて同意が得られた患者を、最小化法により無作為に A 群（扁桃・ステロイドパルス併用群）または B 群（ステロイド単独群）に割り付けた。A 群では扁桃摘後 1-3 週目よりメチルプレドニゾン 0.5g/day 3 日間の点滴静注（1クール）を行い、その 2 ヶ月後と 4 ヶ月後にさらに 2 クール施行。点滴静注の以外の期間は経口プレドニゾン 0.5mg/kg BW を隔日投与し半年間の治療を行った。B 群では扁桃は行わず、A 群と同様のステロイド療法を半年間行った。

一次評価項目は、一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。

（研究の倫理面への配慮）

本試験の目的、扁桃および全身麻酔に関する危険性を十分に説明したうえ患者から同意書を取得する。プライバシー保護のため、患者の個人名ではなく個人を特定できる症例番号のみを記載。研究の実施にあたっては症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、臨床データなどの取り扱い等においては、患者の情報の機密保持について十分考慮する。

C. 結果および考察

平成 22 年 3 月末で、所属の倫理委員会または治験審査委員会（IRB）によって本研究のプロトコルが承認された施設は 28 施設、登録患者数は目標とする 80 例に達した。このうち、解析可能な 72 症例（扁桃・ステロイドパルス療法群 33 例、ステロイドパルス療法単独群 39 例）の治療開始前の臨床的背景（性別、年齢、eGFR、尿蛋白排泄量、平均血圧）は、両群間で有意差を示さなかった。12 ヶ月の経過中の尿蛋白減少率は、扁桃・ステロイドパルス併用群でステロイドパルス単独

群に比して有意に高く（mixed effect model $p < 0.05$ ）ロジスティック回帰分析では扁桃の併用が尿蛋白陰性化の唯一の予測因子であった（Nephrol Dial Nephrol, in press）。現在 12 ヶ月の観察期間終了後 3 年間の追跡調査を実施中であり、各群における再燃、再発の頻度を検討することより、扁桃による再燃防止効果の有無が明らかなるものと思われる。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Nephrol 2014 (in press).

2. 学会発表

1. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. The 13th international symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China. June, 2013.
2. 川村哲也. IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法 - 適応と今後の課題. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 よくわかるシリーズ 6. 新潟 2012 年 10 月.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【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】

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 には病理学的解析が 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 における病理学的サブ解析を行った。

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+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+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.

G. 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桃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0.2g/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。

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

0.3 g/日(アルブミン 200 mg/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 0.3 g/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 0.3 g/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

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]

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 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. 結果および考察

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、扁桃摘パルス 153 例(14.1%)、パルス 124 例(11.5%)、経口 PSL 213 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 PSL 16 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=0.025)、経口 PSL 2.01 (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。

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. 結果および考察

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. 結果および考察

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、治療後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

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

杉山齊 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

片淵律子 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：白井丈一、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：榎野博史、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：JRPGN-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ピン介入研究）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」を公表した。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（ミゾリピン介入研究）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

RPGN 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。

RPGN 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。

RPGN 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ピンの臨床試験（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ピン投与群・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）。ミゾリピ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 17 例、grade 69 例、grade 38 例、grade 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ピンの臨床試験 (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、ミゾリピン投与群 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、ミゾリピン投与に伴う血清 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ピ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。今後もわが国の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
5. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A,

- Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: Clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 16: 580-588, 2012
6. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 22(3): 394-404, 2012
 7. Nagai K, Usui J, Noguchi K, Unai K, Hiwatashi A, Arakawa Y, Togashi A, Morito N, Saito C, Yoh K, Tsuruoka S, Kojima H, Aita K, Nagata M, Yamagata K. A case of multicentric Castleman's disease with membranoproliferative glomerulonephritis type 3-like lesion. *Pathol Int* 61: 686-690, 2011
 8. 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*. 15(4): 493-503, 2011
 9. Inoue T, Sugiyama H, Kitagawa M, Takiue K, Morinaga H, Kikumoto Y, Maeshima Y, Fukushima K, Nishizaki K, Akagi H, Hiki Y, Makino H. Abnormalities of glycogenes in tonsillar lymphocytes in IgA nephropathy. *Adv Otorhinolaryngol*. 72: 71-74, 2011
 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
 9. 山縣邦弘 . 急速進行性腎炎症候群 (ANCA 関連腎炎を含む) . 今日の治療指針 . 医学書院 (東京) . p538-540 . 2013 年 1 月
 10. 臼井丈一 , 山縣邦弘 . 抗 GBM 抗体疾患 (グッドパスチャー症候群と抗基底膜病) . 日本臨床増刊号 71: 433-436, 2013
 11. 針谷正祥, 山縣邦弘, 本間栄, 臼井丈一, 土橋浩章, 佐田憲映 . ANCA 関連血管炎の臨床研究 抗好中球細胞質抗体関連血管炎・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安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN) . 日本臨床増刊号 71: 381-386, 2013
 12. 臼井丈一 , 山縣邦弘 . 急速進行性腎炎症候群 . 知っておきたい内科症候群 . 内科増大 109(6): 1399-1401, 2012
 13. 臼井丈一 , 山縣邦弘 . 半月体形成性糸球体腎炎 . 腎疾患治療マニュアル 2012-13 . 腎と透析増刊号 72: 258-261, 2012
 14. 臼井丈一 , 河村哲也 , 山縣邦弘 . MRSA 腎炎 . 日本内科学会雑誌 100: 1324-1329, 2011
 15. 臼井丈一 , 山縣邦弘 . 高齢者の急速進行性糸球体腎炎で大量免疫抑制療法は必要か? 内科 107: 1162-1168, 2011
 16. 臼井丈一 , 山縣邦弘 . 急速進行性糸球体腎炎 . 医学のあゆみ 237: 895-899, 2011
 17. 加瀬田幸司, 臼井丈一, 山縣邦弘 . 急速進行性糸球体腎炎, ANCA 関連腎炎 . カレントレピー 29: 697-701, 2011
 18. 臼井丈一 , 山縣邦弘 . 抗血小板・抗凝固・線溶療法 . IgA 腎症診療マニュアル改訂第三版 . 南江堂 . p118-135, 2011

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

19. 臼井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎, ANCA 関連腎炎 EBM 腎臓病の治療 2011-2012. 中外医学社. p42-46, 2011
20. 松尾清一, 山縣邦弘他. 急速進行性糸球体腎炎診療ガイド Q&A. 診断と治療社. p1-154, 2011
21. 臼井丈一, 山縣邦弘. 腎炎, ネフローゼ症候群, 間質性腎炎, 腎盂腎炎. ニンテンドウ DS 病態生理 DS. メディカ出版, 2011
22. 臼井丈一, 山縣邦弘. ANCA 関連血管炎: ANCA 標的抗原の好中球細胞膜表面レセプター. Annual Review 腎臓 2012, p165-170, 2012
23. 井上達之, 杉山 斉. 急性糸球体腎炎 (急性連鎖球菌感染後腎炎). 槇野博史, 秋澤忠男編. 腎疾患・透析最新の治療 2011-2013. 南江堂. p131-133, 2011.
24. 菊本陽子, 杉山 斉, 槇野博史. 尿検査: 尿蛋白. 臨床検査ガイド 2011-2012. 文光堂. p928-930, 2011

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. 岩瀬茉未子, 臼井丈一, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 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, 斎藤知栄, 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 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
8. 篠崎有希, 黒澤洋, 高田健治, 高橋真理子, 小原真美, 加瀬田幸司, 富樫周, 臼井丈一, 山縣邦弘. チャンス尿異常にて発見された若年発症の ANCA 関連腎炎の一例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟. 平成 24 年 10 月 13 日
9. 坂井健太郎, 飯塚正, 臼井丈一, 小林正貴, 山縣邦弘. 治療経過中に肺胞出血を発症した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟. 平成 24 年 10 月 13 日
10. 林 啓悟, 内田治仁, 益田加奈, 細谷武史, 小川愛由, 氏家はる代, 喜多村真治, 前島洋平, 杉山 斉, 槇野博史. MPO-ANCA 陽性半月体形成性腎炎を合併した膜性腎症の一例. 第 107 回日本内科学会中国地方会. 広島. 平成 24 年 11 月 24 日
11. 臼井丈一, 山縣邦弘. シンポジウム CKD と炎症: 急速進行性腎炎. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 16 日
12. 山縣邦弘, 臼井丈一, 斎藤知栄. 急速進行性糸球体腎炎の治療法の進歩と今後の課題. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 17 日
13. 王英歌, 臼井丈一, 伊藤聡, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 鶴岡秀一, 楊景堯, 山縣邦弘. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with ANCA-associated glomerulonephritis. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 16 日
14. 上杉憲子, 長田道夫, 須賀万智, 金綱友木子, 小川弥生, 北村博司, 臼井丈一, 湯村和子, 富野康日己, 槇野博史, 山縣邦弘, 尾崎承一. ANCA 関連血管炎の病理診断の再現性と予後予測因子の抽出 (JMAAV 研究). 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 16 日
15. 坂井健太郎, 臼井丈一, 佐藤ちひろ, 打田健介, 野口和之, 樋渡昭, 鶴岡秀一, 楊景堯, 山縣邦弘, 間瀬かおり, 岩淵聡. 足壊疽の鑑別診断に苦慮した ANCA 関連血管炎血液透析症例. 第 56 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2011 年 6 月 19 日

16. 加瀬田幸司, 高田健治, 黒澤洋, 臼井丈一, 山縣邦弘. 胆嚢炎・胆管炎後に続発した紫斑病性腎炎の症例. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 14 日
17. 臼井俊明, 樋渡昭, 打田健介, 河村哲也, 臼井丈一, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 上杉憲子, 長田道夫, 山縣邦弘. 難治性 Wegener 肉芽腫症の長期生存例: 再燃時治療を問う. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 14 日
18. 片山泰輔, 海老原至, 佐藤ちひろ, 富樫周, 盧明子, 臼井丈一, 平山浩一, 山縣邦弘, 小林正貴. 治療反応性良好であった尿細管間質炎主体型 ANCA 関連腎炎の一例. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 14 日
19. 臼井丈一, 平山浩一, 山縣邦弘. ワークショップ 1「糸球体腎炎の新しい治療法」成人における免疫抑制療法, グロブリン療法, アフェレーシス療法. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 15 日
20. 杉山斉. 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) の年次報告. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 17 日
21. 瀧上慶一, 杉山斉, 北川正史, 井上達之, 森永裕士, 菊本陽子, 喜多村真治, 前島洋平, 槇野博史. マウス Adriamycin 腎症長期モデルにおける先天的カタラーゼ欠損の影響. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 17 日
22. 辻憲二, 内田治仁, 小野哲一郎, 喜多村真治, 前島洋平, 杉山斉, 槇野博史. 膜性増殖性糸球体腎炎と低 グロブリン血症の経過中に巣状糸球体硬化症を併発した 1 例. 第 41 回日本腎臓学会西部学術大会. 徳島. 2011 年 9 月 30 日
23. Sugiyama H, Inoue T, Kitagawa M, Takiue K, Morinaga H, Kikumoto Y, Ogawa A, Kitamura S, Maeshima Y, Makino H. Aberrantly glycosylated IgA1 diminishes adiponectin expression in glomerular mesangial cells in vitro and in vivo: A novel anti-inflammatory mechanism in IgA nephropathy. ASN Kidney Week, Philadelphia, USA, 2011.11.11
24. Takiue K, Sugiyama H, Inoue T, Ogawa A, Kitagawa M, Morinaga H, Kitamura S, Maeshima Y, Nishiyama A, Makino H. Enhanced albuminuria in an adriamycin nephropathy model in acatalasemic mice. ASN Kidney Week, Philadelphia, USA, 2011.11.11

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

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

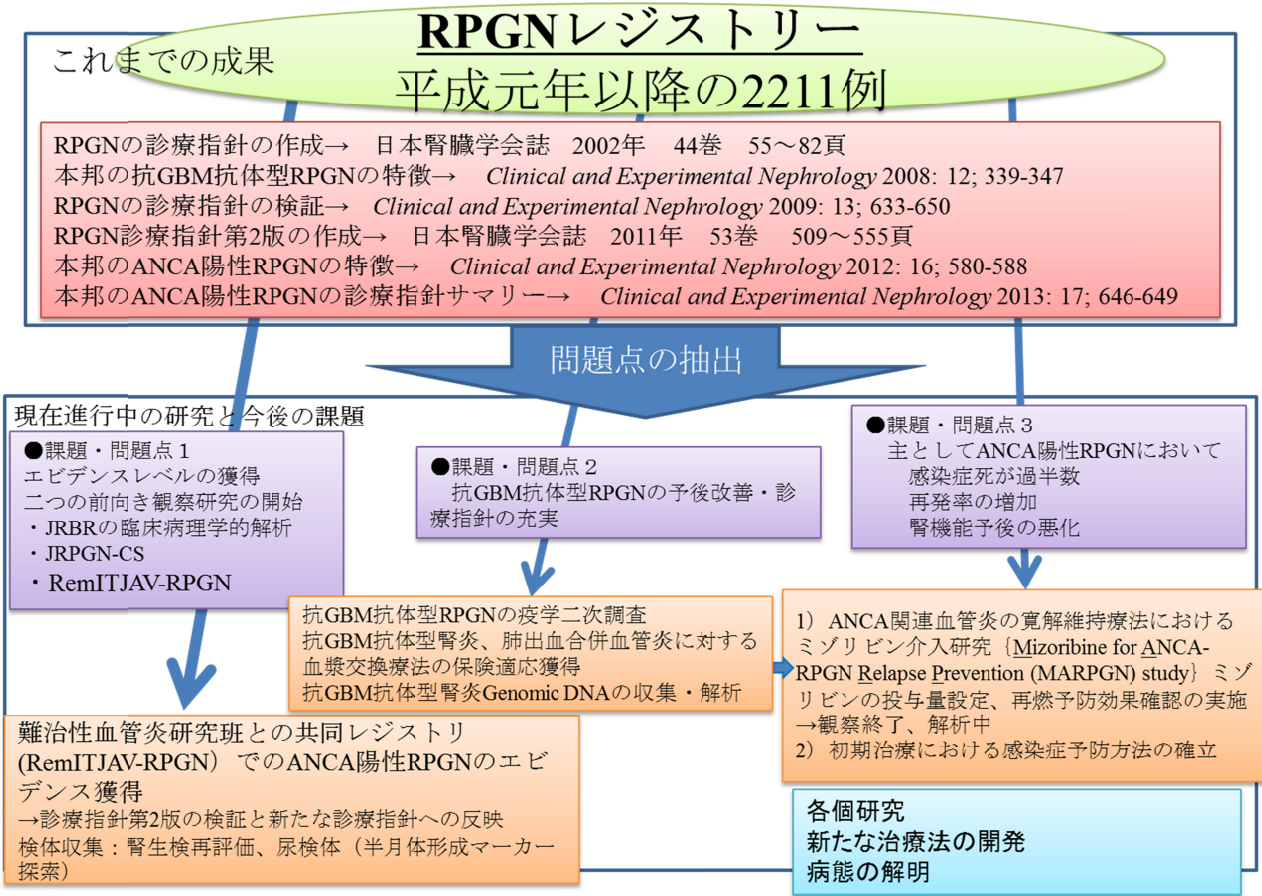
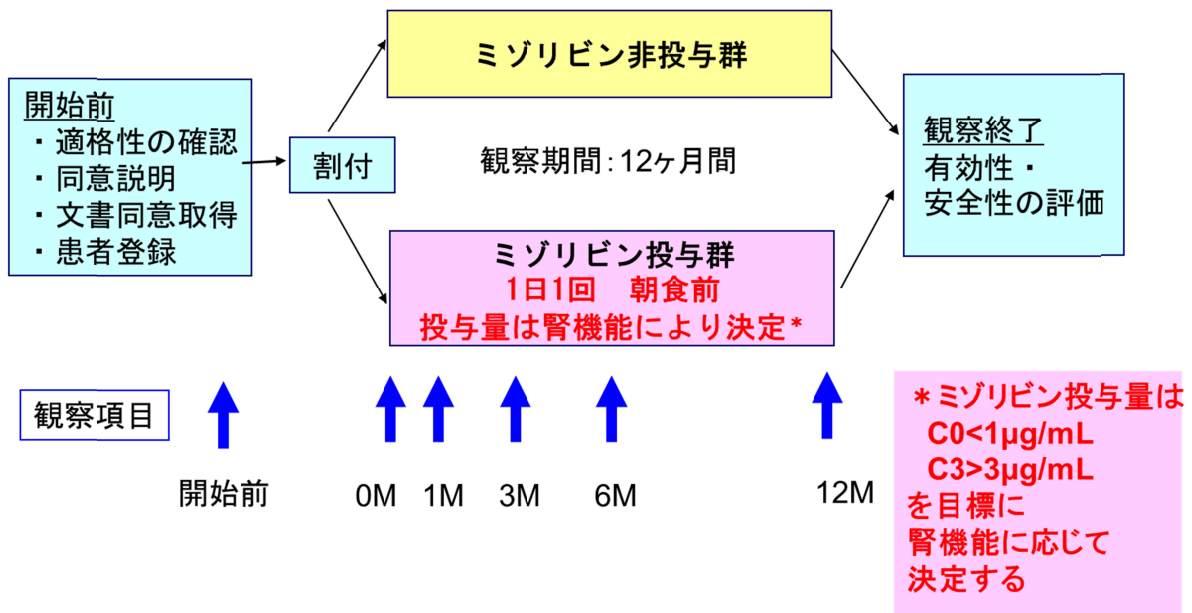
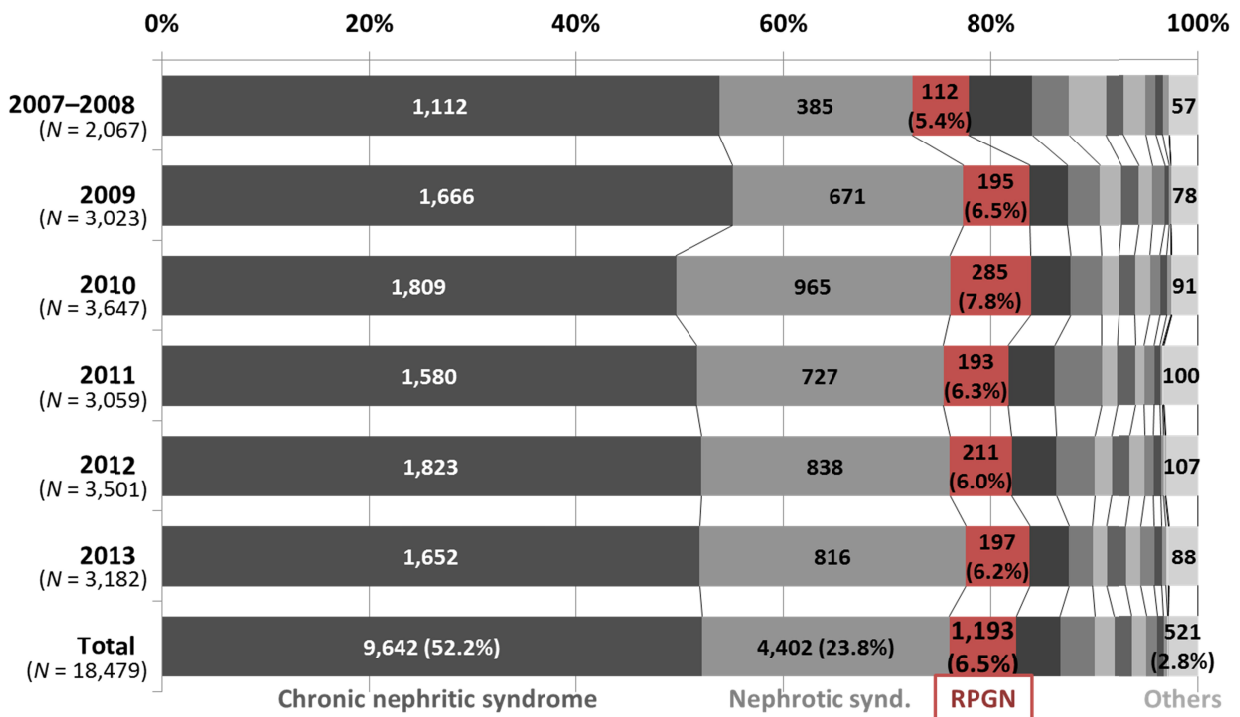


図2. ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験研究の概略



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

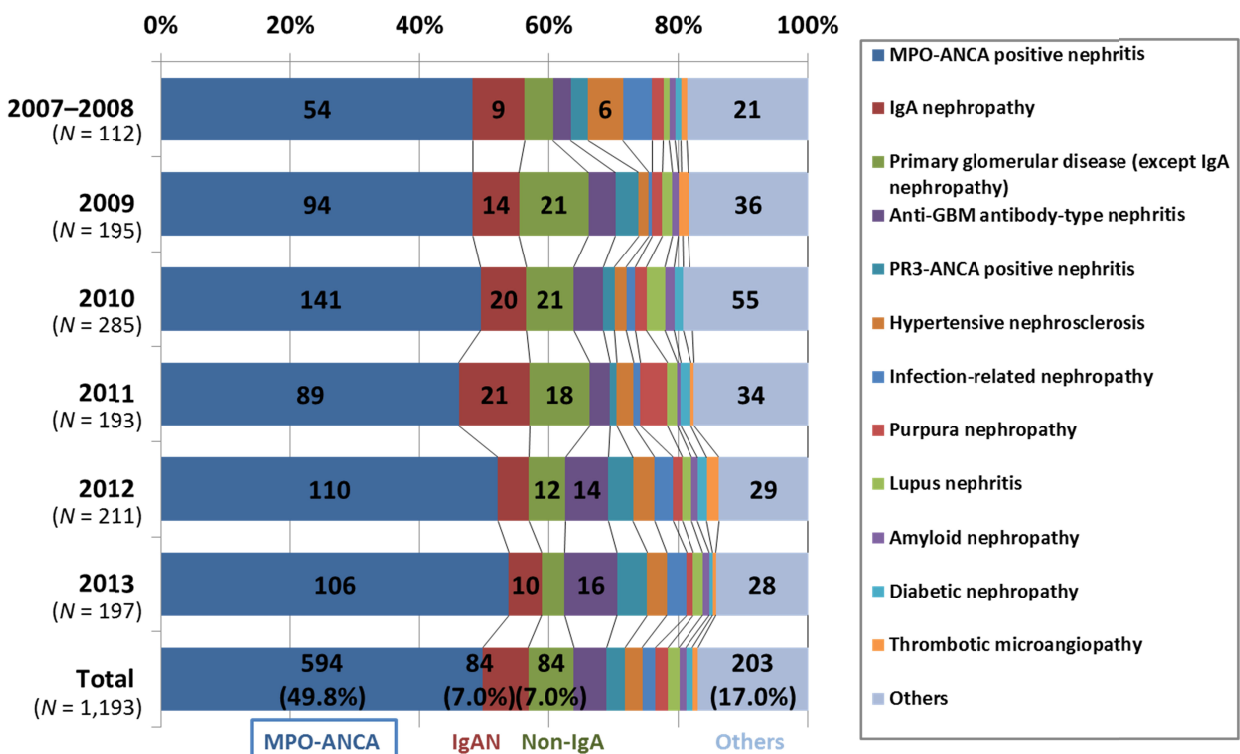


図5. JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析
RPGN>病理診断2: 62.4%が半月体形成性壊死性糸球体腎炎

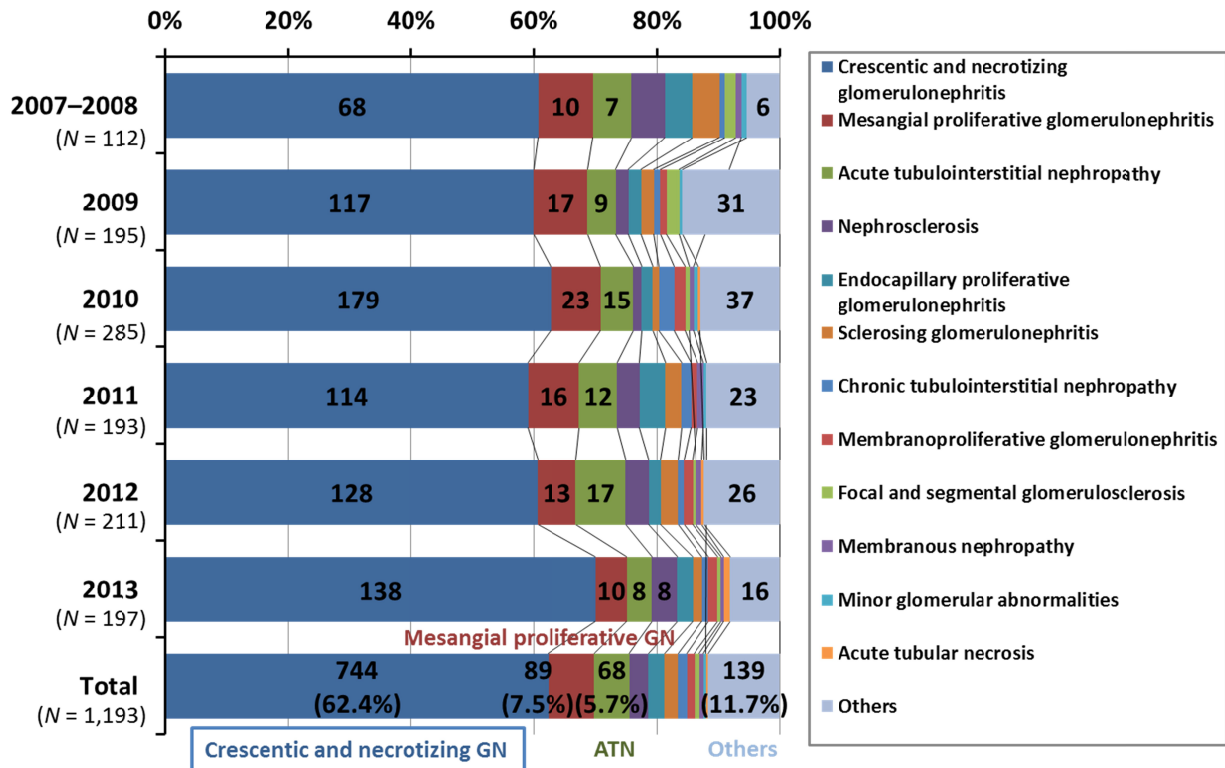
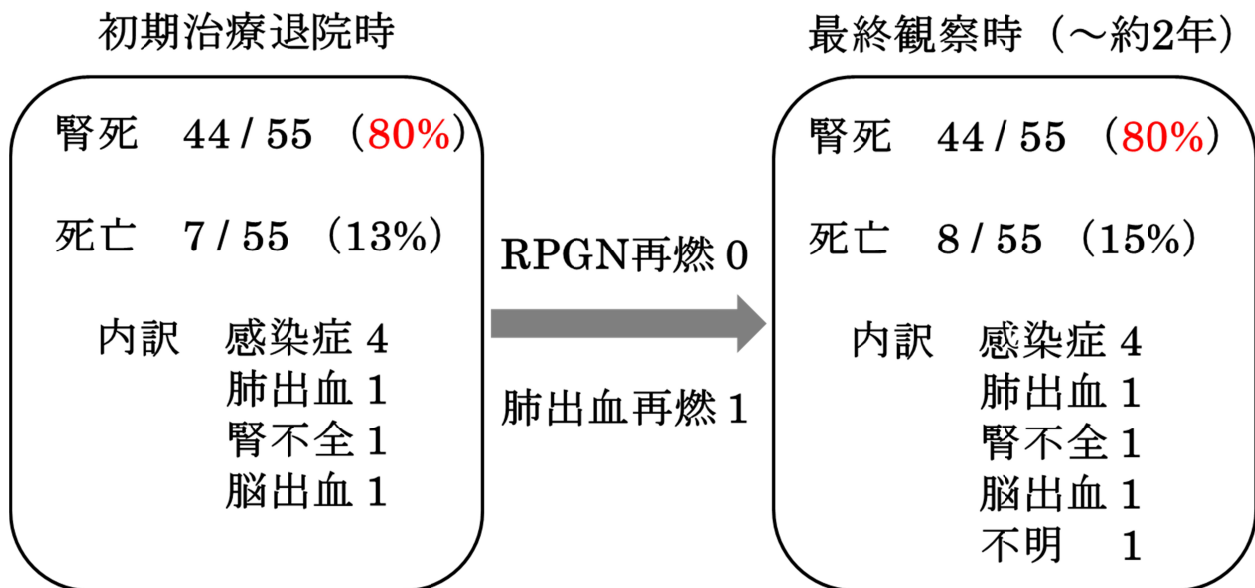


図6. 抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査（平成21，22年度）



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)

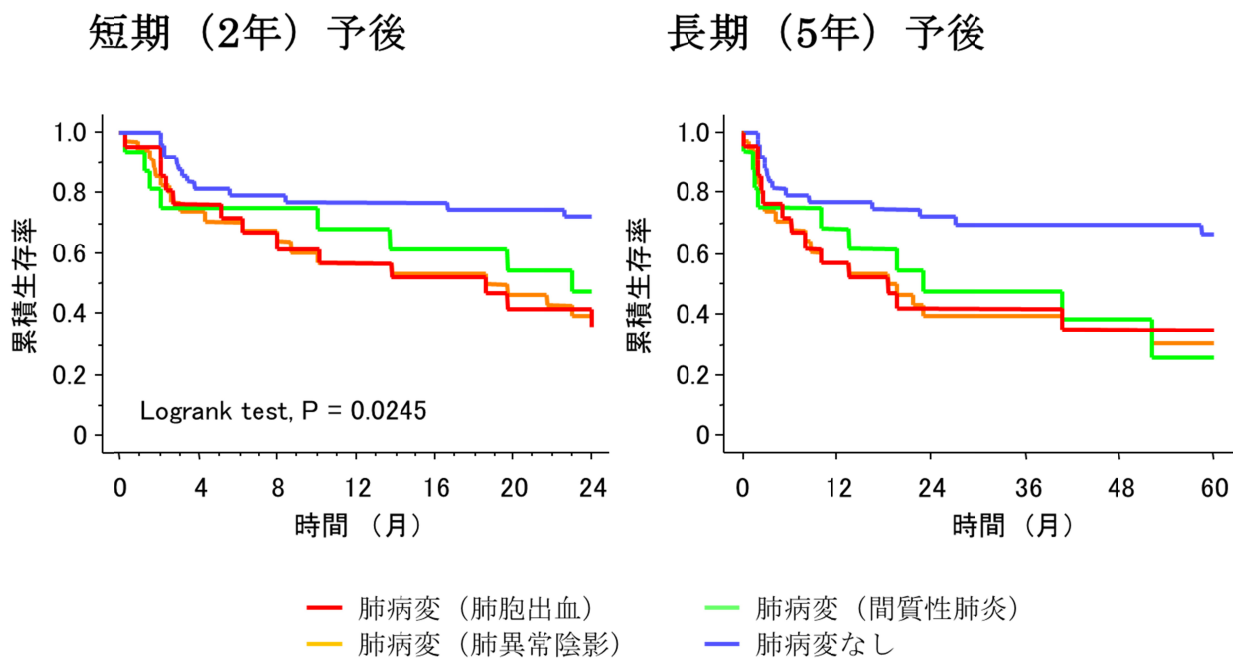
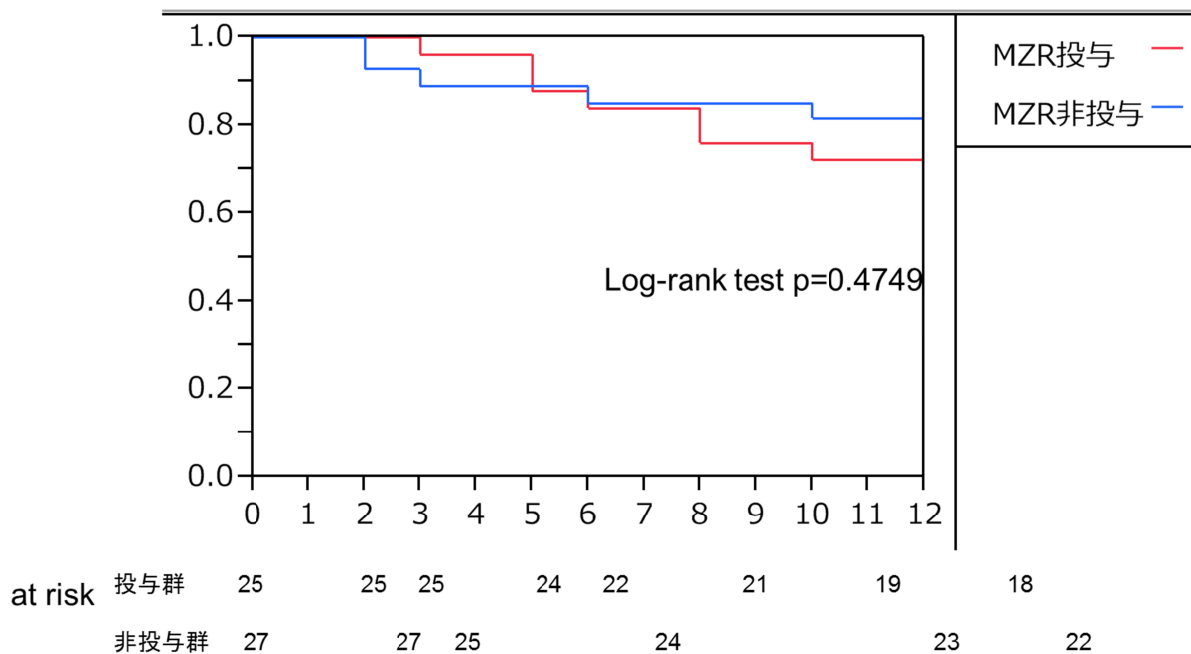


図8. ANCA関連血管炎寛解維持療法に対する
ミゾリビンの臨床試験： 観察期間中の累積寛解維持率



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
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 斉 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臓内科
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 412 例のネフローゼ症候群患者が登録され、うち有効症例数は 396 例であった。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。途中解析の結果、微小変化型ネフローゼ症候群は 1 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 27%、1 年後においても 53%しか完全寛解に至らなかった。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 58%が完全寛解に至り、治療反応性は比較的良好であることが判明した。

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。日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率を調べたところ、50%弱と世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。しかし、自己抗体の主要サブクラスは IgG4 で、立体エピトープを認識している点は他国の症例と一致していた。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。これまでに 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。今後、症例数を増やし、HLA および PLA2R の遺伝子解析を進めて行く予定である。

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。これまでに計 8 症例が登録されている。現在、新規登録は休止している。今後プロトコールを再検討する予定である。

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な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。その結果、血清 suPAR 濃度は年齢と正相関、腎機能とは逆相関していた。正常腎機能患者を対象とした解析では原発性糸球体疾患による血清 suPAR 濃度に差異は認められなかった。ROC 曲線を用いた解析でも、血清 suPAR 濃度の診断マーカーとしての有用性は見出されなかった。

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

ネフローゼ症候群は臨床上比較的良好に遭遇する疾患であり、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カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例）に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群の場合、予後が悪いことは厚労省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている。この調査では、膜性腎症の12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。換言すれば、ステロイドや免疫抑制剤による治療を行っても効果がない場合には腎機能は持続的に低下していき、20年で90%が末期腎不全に至る予後の悪い疾患である。蛋白尿を減少させることができる治療法が待望されている。

今回15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認することを目的とする。

B. 研究方法

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー/腎生検レジストリーを使用した中央登録による特発性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究としてJNSCSを行った。

1) 対象

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群を対象とした。

尿蛋白3.5g/day以上、血清アルブミン値3.0g/dl未満をきたしたネフローゼ症候群症例。

ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/day未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判断する場合は登録する。

原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。）

2) 除外基準

1) 二次性ネフローゼ症候群（糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎障害、肝炎ウイルスによる腎障害、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎）

2) インフォームドコンセントを得られない患者

3) イベントの定義

(1) 治療効果判定基準

ステロイド、ステロイド・パルス療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（1型、2型）
寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解 尿蛋白の消失

不完全寛解1型 尿蛋白1g/day未満 血清アルブミン3.0g/dl以上

不完全寛解II型 尿蛋白1g/day以上
3.5g/day未満

無効 尿蛋白3.5g/day以上 血清アルブミン値3.0g/dl未満

再発 完全寛解に至った後、尿蛋白が1g/dayを超えて連続して出現した場合

(2) ステロイド+免疫抑制薬療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（不完全寛解1型、2型）

(3) 腎機能低下のエンドポイント（血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植）

(4) 死亡

4) アウトカム

(1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率

(2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性（完全寛解、不完全寛解、無効）

(3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症

(4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

5) 目標症例数

300例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

6) 登録期間

2009年1月1日より、2010年12月31日、
追跡期間：最終登録後5年、2015年12月31日、
総研究期間：7年

7) 統計解析

上記エンドポイントの推定累積発症率をKaplan-Meier曲線によって算出する。また、それ

それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox 比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、STATA、SPSS 等の統計パッケージを用いて行う。

8) 登録時、治療開始時、その後継続的に収集するデータ項目

(1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 病理分類 [項目選択]、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン値、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン値、(15) BUN、(16) ヘモグロビン値、(17) 血清総コレステロール値、(18) LDL コレステロール値、(19) HDL コレステロール、(20) 中性脂肪 (21) HbA1c の 21 項目である。記載は 2 週間前後のアロワンスを認める。

(倫理面への配慮)

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又は IRB (Internal Review Board, 機関審査委員会) による承認を必要とする。本研究は日本腎臓学会の倫理委員会で承認された。本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認 (インフォームドコンセント) と本研究への参加の確認 (インフォームドコンセント) が必要である。腎臓学会の倫理委員会で JKDR と JNSCS の一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。

腎臓学会ホームページ上で、(1) 研究が実施されていること、(2) 研究への参加施設を公開する。また、患者には腎臓学会および各施設のホームページ上で、(1) 本研究が実施されていることと、(2) 本研究への参加施設が公開されている。

個人情報の取り扱いについて

登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、腎臓病総合レジストリー (JKDR) に記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理すること。今回 JNSCS データセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれておらず、匿名化される。

C . 研究結果

1) 登録時のベースラインデータ

57 施設より登録された 396 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。地域別の登録症例数

は、北海道・東北地方 50 例 (13%)、関東地方 64 例 (16%)、中部地方 133 例 (34%)、近畿地方 85 例 (21%)、中国・四国地方 25 例 (6%)、九州地方 40 例 (10%) であり、中部地方を中心に日本全国の施設から登録された。

微小変化型ネフローゼ症候群 (165 例 (41.6%)) と膜性腎症 (158 例 (39.9%)) の頻度が高く、次に頻度が高かったのが巣状分節性糸球体硬化症 (38 例 (9.6%)) であり、上記三疾患が全体の 90% 以上を占めた (表 1)。また、巣状分節性糸球体硬化症の組織亜型は、NOS 亜型 18 例、tip 亜型 16 例、perihilar 亜型 2 例、collapsing 亜型 1 例、cellular 亜型 1 例であり、NOS 亜型と tip 亜型がほとんどを占めた。欧米諸国と比較して、tip 亜型の割合が非常に高い事が JNSCS の特徴である。

全疾患のうち、副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 359 例 (90.7%) であった。諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率が非常に高い事も JNSCS の特徴である。

表 1 JNSCS 登録患者の病理型別分類

| 原疾患 | ステロイド・免疫抑制薬 | | |
|---------------------------|-------------|------------|------------|
| | 全体 人 (%) | 有 人 (%) | 無 人 (%) |
| 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) | 165 (41.6) | 162 (98.2) | 3 (1.8) |
| 膜性腎症 (MN) | 158 (39.9) | 136 (86.1) | 22 (13.9) |
| 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) | 38 (9.6) | 35 (92.1) | 3 (7.9) |
| IgA 腎症 | 15 (3.8) | 12 (80.0) | 3 (20.0) |
| 膜性増殖性糸球体腎炎 (I 型、III 型) | 9 (2.3) | 7 (77.8) | 2 (22.2) |
| メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (非 IgA 腎症) | 7 (1.8) | 4 (57.1) | 3 (42.9) |
| 半月体形成性糸球体腎炎 | 2 (0.5) | 1 (50.0) | 1 (50.0) |
| 管内増殖性糸球体腎炎 | 2 (0.5) | 2 (100.0) | 0 (0.0) |
| 合計 | 396 (100.0) | 359 (90.7) | 37 (9.3) |

中央値 (25% - 75%)

図 1 免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢、eGFR、血清アルブミン、尿蛋白

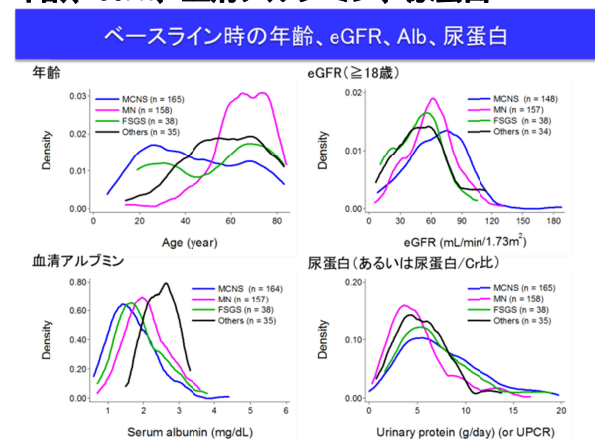


表 2a 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の所見

| ベースライン時の所見 | | | | | |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| ベースライン所見 | MCNS 165人 | MN 158人 | FSGS 38人 | その他 35人 | 欠損値 (人%) |
| ステロイド・免疫抑制薬の開始時 (人%) | 162 (98.2) | 136 (86.1) | 35 (92.1) | 26 (74.3) | |
| 腎生検時 (人%) | 3 (1.8) | 22 (13.9) | 3 (7.9) | 9 (25.7) | |
| 年齢 (歳) | 42 (26-61) | 66 (59-75) | 62 (26-73) | 58 (45-71) | 0 (0.0) |
| 男性 (人%) | 95 (57.6) | 85 (53.8) | 25 (65.8) | 20 (57.1) | 0 (0.0) |
| 浮腫 (人%) | 153 (92.7) | 132 (85.2) | 36 (94.7) | 25 (71.4) | 3 (0.8) |
| BMI (kg/m ²) | 23.9±4.3 | 23.6±3.6 | 23.4±3.8 | 23.0±3.5 | 12 (3.0) |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 120±16 | 128±19 | 134±17 | 135±15 | 8 (2.0) |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 73±11 | 75±13 | 80±13 | 78±11 | 8 (2.0) |
| Cr (mg/dL) | 0.87 (0.68-1.20) | 0.86 (0.70-1.14) | 1.17 (0.93-1.74) | 1.06 (0.79-1.65) | 0 (0.0) |
| BUN (mg/dL) | 15 (11-26) | 15 (12-18) | 23 (16-31) | 15 (11-23) | 0 (0.0) |
| TP (g/dL) | 4.4±0.7 | 4.9±0.8 | 4.5±0.8 | 5.3±0.7 | 4 (1.0) |
| Alb (g/dL) | 1.7±0.6 | 2.1±0.6 | 1.9±0.7 | 2.5±0.4 | 2 (0.5) |
| 総コレステロール (mg/dL) | 405±121 | 307±100 | 355±124 | 287±78 | 55 (13.9) |
| LDLコレステロール (mg/dL) | 271±103 | 191±86 | 256±111 | 187±64 | 119 (30.0) |
| HDLコレステロール (mg/dL) | 75±27 | 63±23 | 61±20 | 58±25 | 132 (33.2) |
| 中性脂肪 (mg/dL) | 194 (145-277) | 186 (128-263) | 224 (152-304) | 147 (114-238) | 83 (20.9) |
| HbA1c (%) | 5.5±1.3 | 5.4±0.5 | 5.5±1.0 | 5.3±0.5 | 155 (39.0) |
| Hb (g/dL) | 14.2±2.0 | 12.5±2.0 | 13.1±2.1 | 11.7±2.4 | 14 (3.5) |

平均 ± SD、中央値 (25%-75%)

表 2b 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の所見

| ベースライン時の所見 | | | | | |
|-----------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|-------------|
| ベースライン所見 | MCNS 165人 | MN 158人 | FSGS 38人 | その他 35人 | 欠損値 (人%) |
| ステロイド・免疫抑制薬の開始時 (人%) | 162 (98.2) | 136 (86.1) | 35 (92.1) | 26 (74.3) | |
| 腎生検時 (人%) | 3 (1.8) | 22 (13.9) | 3 (7.9) | 9 (25.7) | |
| 尿潜血定性 | | | | | 7 (1.8) |
| - (%) | 44 (27.7) | 24 (15.3) | 5 (13.2) | 4 (11.4) | |
| ± (%) | 30 (18.9) | 14 (8.9) | 4 (10.5) | 4 (11.4) | |
| 1+ (%) | 26 (16.4) | 43 (27.4) | 9 (23.7) | 3 (8.6) | |
| 2+ (%) | 41 (25.8) | 51 (32.5) | 14 (36.8) | 6 (17.1) | |
| 3+ (%) | 16 (10.1) | 25 (15.9) | 6 (15.8) | 18 (51.4) | |
| 4+ (%) | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| 尿蛋白定性 | | | | | 6 (1.5) |
| - (%) | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| ± (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| 1+ (%) | 3 (1.9) | 9 (5.7) | 0 (0.0) | 1 (2.9) | |
| 2+ (%) | 5 (3.1) | 19 (12.1) | 2 (5.3) | 4 (11.4) | |
| 3+ (%) | 71 (44.4) | 83 (52.9) | 16 (42.1) | 20 (57.1) | |
| 4+ (%) | 79 (48.4) | 46 (29.3) | 20 (52.6) | 10 (28.6) | |
| 1日尿蛋白 (g/日) | 6.3 (4.2-10.0) | 4.6 (3.0-6.4) | 6.0 (4.2-8.8) | 5.1 (3.1-6.9) | 89 (22.4) |
| 尿蛋白 / Cr 比 | 7.5 (5.1-11.0) | 5.1 (3.4-9.6) | 6.8 (4.3-10.6) | 5.8 (5.0-8.3) | 55 (13.9) |
| 1日尿蛋白 (or 尿蛋白 / Cr 比) | 7.1 (4.5-10.3) | 4.6 (3.1-6.4) | 6.0 (4.2-8.8) | 5.1 (3.5-7.6) | 0 (0.0) |

平均 ± SD、中央値 (25%-75%)

表 3 免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

| ベースライン後1ヶ月以内のステロイド・免疫抑制薬 | | | | | |
|--------------------------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|
| ベースライン所見 | MCNS 165人 | MN 158人 | FSGS 38人 | その他 35人 | 欠損値 (人%) |
| ステロイド・免疫抑制薬の開始時 (人%) | 162 (98.2) | 136 (86.1) | 35 (92.1) | 26 (74.3) | |
| 腎生検時 (人%) | 3 (1.8) | 22 (13.9) | 3 (7.9) | 9 (25.7) | |
| 経口プレドニゾン (人%) | 162 (98.2) | 136 (86.1) | 35 (92.1) | 26 (74.3) | 2 (0.5) |
| 静注メチルプレドニゾン (人%) | 47 (28.5) | 25 (15.9) | 10 (26.3) | 13 (37.1) | 2 (0.5) |
| 経口シクロホスファミド (人%) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 2 (0.5) |
| 静注シクロホスファミド (人%) | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 0 (0.0) | 2 (5.7) | 2 (0.5) |
| シクロスポリン (人%) | 24 (14.5) | 61 (38.9) | 15 (39.5) | 6 (17.1) | 2 (0.5) |
| ミソリピン (人%) | 3 (1.8) | 10 (6.4) | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 2 (0.5) |
| タクロリムス (人%) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| セルセプト (人%) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| リツキサン (人%) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (2.6) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |

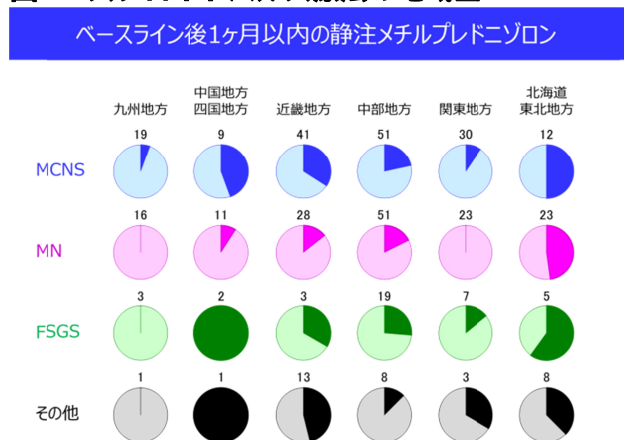
免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢は、膜性腎症で高く（中央値 66 歳）、微小変化型ネフローゼ症候群で低い（中央値 42 歳）傾向が認め、巣状分節性糸球体硬化症は二峰性を示した（図 1）。血圧はほとんどが正常範囲にあり、腎機能も正常範囲のものが多かった（表 2a-b）。しかしながら、FSGS においては、腎機能が中央値で

Cr1.17mg/dL とやや低下していた。尿蛋白は、微小変化型ネフローゼ症候群 5.8g/day、膜性腎症 4.6g/day、巣状分節性糸球体硬化症 7.7g/day と膜性腎症で少ない傾向にあった。

初期治療として免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内に投与された薬剤は、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、その他の疾患において、経口プレドニゾンが 98%、86%、92%、74%であった。疾患を問わず、静注メチルプレドニゾンが約 20%で投与されていた。その一方で、シクロスポリンは疾患別の投与率が大きく異なり、微小変化型ネフローゼ症候群で低く（15%）、膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症（39%、40%）で高かった。

ベースライン後 1 か月以内のステロイドパルス療法の実施率を地域別に集計した。結果は図 2 に示すとおりである。治療方法については、地域差があることが明らかになった（図 2）。

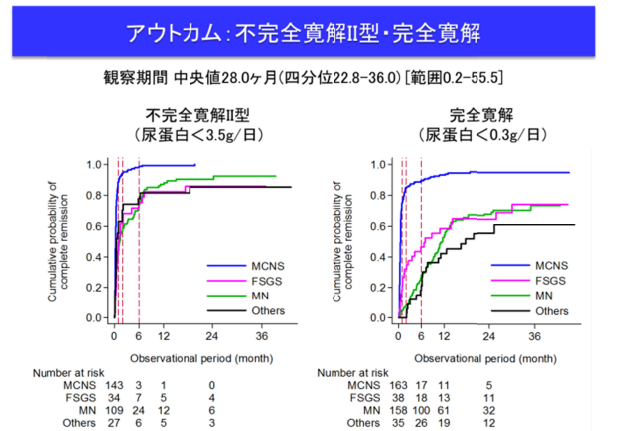
図 2 ステロイドパルス療法の地域差



2) 尿蛋白の寛解率について

平成 25 年度は、観察期間中央値 28 ヶ月（範囲 0.2-55.5 ヶ月）の時点までの解析を完了しデータ確定とした。

図 3 累積不完全寛解率 II 型および完全寛解率



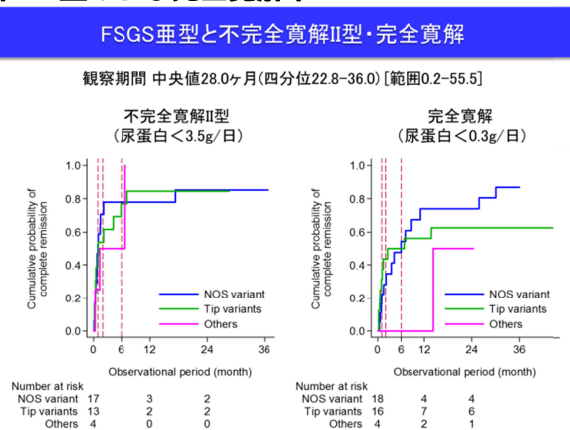
微小変化型ネフローゼ症候群は、1 か月以内に 75%、2 か月以内に 85%が完全寛解に至った（図 3）。

6か月では89%が完全寛解するが、1年経っても7%程度は完全寛解しない。膜性腎症で2か月以内に完全寛解に至るのはわずか8%であった。6か月で27%であり、1年でも53%にすぎなかった。FSGSは、完全寛解に至るのが、1か月21%、2か月32%、6か月46%であった。1年後に58%が完全寛解に至り、膜性腎症よりも速やかに完全寛解に至るが、1年後にほぼ同程度の寛解率に至る事が示された。

不完全寛解 I 型 (UP < 1.0g/日) に至った症例は、微小変化型ネフローゼ症候群では、1か月で80.9%、2か月で87.8%、6か月で94.9%、12か月で97.4%であった。膜性腎症では、1か月で14.0%、2か月で24.3%、6か月で46.6%、12か月で70.1%であった。巣状分節性糸球体硬化症では、1か月で31.6%、2か月で50.0%、6か月で63.1%、12か月で69.2%であった。

不完全寛解 II 型 (UP < 3.5g/日) に至った症例は、微小変化型ネフローゼ症候群では、1か月で88.8%、2か月で94.4%、6か月で97.9%、12か月で99.3%であった。膜性腎症では、1か月で43.5%、2か月で56.7%、6か月で74.2%、12か月で87.1%であった。巣状分節性糸球体硬化症では、1か月で47.1%、2か月で61.8%、6か月で75.2%、12か月で82.3%であった。

図4 巣状分節性糸球体硬化症の累積不完全寛解率 II 型および完全寛解率

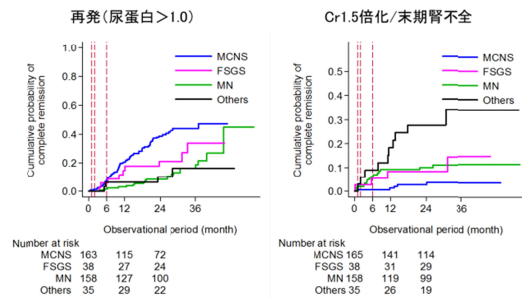


諸外国の報告と比較して、巣状分節性糸球体硬化症の寛解率が高い理由の一つとしては、一般に副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が良好である tip 亜型が約半数を占める事が考えられた。そこで巣状分節性糸球体硬化症の組織亜型別の累積不完全寛解 II 型率と完全寛解率を比較した(図4)。その結果、NOS 亜型も tip 亜型もほぼ同等の累積不完全寛解 II 型率および完全寛解率を示した。従って、巣状分節性糸球体硬化症の高い寛解率は tip 亜型の比率が高い事だけが理由ではないと考えられた。

図5 完全寛解後の累積再発率および血清クレアチニン 1.5 倍化率

アウトカム: 再発(尿蛋白>1.0)とCr1.5倍化

観察期間 中央値28.0ヶ月(四分位22.8-36.0) [範囲0.2-55.5]



完全寛解に至った症例における 1g/日の尿蛋白の再発率は、免疫抑制療法開始後3年の時点で、微小変化型ネフローゼ症候群は44%、膜性腎症で16%、巣状分節性糸球体硬化症で34%であった(図5)。いずれの疾患においても、完全寛解後に再発する症例が多数存在する事が示された。

3) 中央値 28 か月時点でのアウトカム

ネフローゼ症候群で腎機能が低下する症例はある程度の割合で出現することが報告されているが、前向き研究での検討は少ない。症例数は少ないものの、血清クレアチニンの1.5倍化が、微小変化型ネフローゼ症候群で5例(3%)、膜性腎症で15例(10%)、巣状分節性糸球体硬化症で4例(11%)、その他で10例(29%)認められた(図5-6)。

表4 死亡等のその他のアウトカム

| アウトカム: その他 | | | | | |
|-------------------------|---------------------|--------------|------------|-------------|------------|
| アウトカム | 対象症例 (人) | MCNS 165人 | MN 158人 | FSGS 38人 | その他 35人 |
| 不完全寛解II型(尿蛋白<3.5) (人/%) | ベースライン尿蛋白<3.5 (313) | 143 (100.0) | 94 (86.2) | 28 (82.4) | 23 (85.2) |
| 不完全寛解I型(尿蛋白<1.0) (人/%) | ベースライン尿蛋白<1.0 (388) | 157 (96.9) | 109 (70.8) | 27 (71.1) | 24 (70.6) |
| 完全寛解(尿蛋白<0.3) (人/%) | ベースライン尿蛋白<0.3 (394) | 154 (94.5) | 96 (60.8) | 25 (65.8) | 19 (54.3) |
| 再発(尿蛋白>1.0) (人/%) | ベースライン尿蛋白>0.3 (395) | 62 (38.0) | 21 (13.3) | 9 (23.7) | 4 (11.4) |
| Cr1.5倍化/末期腎不全 (人/%) | (396) | 5 (3.0) | 15 (9.5) | 4 (10.5) | 10 (28.6) |
| Cr2倍化/末期腎不全 (人/%) | (396) | 3 (1.8) | 9 (5.7) | 2 (5.3) | 9 (25.7) |
| 末期腎不全 (人/%) | (396) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 1 (2.6) | 5 (14.3) |
| 死亡 (人/%) | (396) | 7 (4.2) | 8 (5.1) | 1 (2.6) | 0 (0.0) |
| 感染症 | | 6 | 3 | 1 | |
| 悪性腫瘍 | | 0 | 4 | 0 | |
| 入院加療を要する感染症 (人/%) | (396) | 8 (4.9) | 9 (5.7) | 3 (7.9) | 2 (5.7) |
| 入院加療を要する動脈血栓症 (人/%) | (396) | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 1 (2.6) | 0 (0.0) |
| 入院加療を要する心疾患 (人/%) | (396) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 入院加療を要する脳血管疾患 (人/%) | (396) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 入院加療を要する末梢血管疾患 (人/%) | (396) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 糖尿病に対する新規投薬加療 (人/%) | ベースライン抗糖尿病薬無し(376) | 23 (14.7) | 35 (23.5) | 9 (24.3) | 3 (9.4) |
| 無菌性骨壊死の診断 (人/%) | (396) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化性潰瘍の診断 (人/%) | (396) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (2.6) | 0 (0.0) |
| 悪性腫瘍の診断 (人/%) | (396) | 4 (2.4) | 5 (3.2) | 1 (2.6) | 0 (0.0) |

微小変化型ネフローゼ症候群において7例(4.2%)の死亡が認められ、そのうち6例は感染症による死亡であった。膜性腎症において8例(5%)の死亡例のうち4例が悪性腫瘍、3例が感染症で死亡していた。ほとんどの患者で免疫抑制療法が行われている微小変化型ネフローゼ症候群において、感染症死を予防する事が重要である事が示唆された。

平成25年度は、微小変化型ネフローゼ症候群の感染症死について解析を加えた。全体では6/165(3.6%)の死亡率であったが、65歳以上に限ると5/39(12.8%)、70歳以上だと4/29(13.8%)

と微小変化群の高齢者では死亡の危険性が大きく上昇することが判明した。

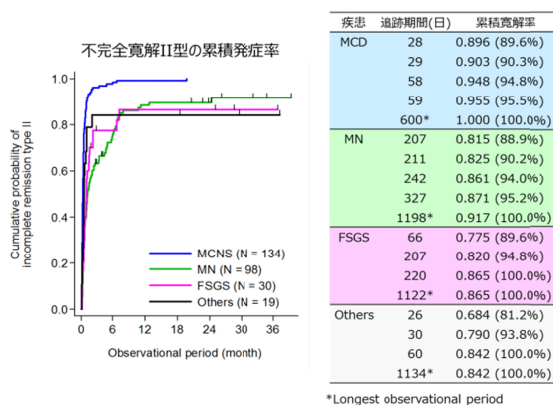
平成 25 年度は、さらに以下の解析を行った。

4) 免疫抑制療法抵抗性を判定するのに適切な時期を同定するための解析

ステロイド抵抗性は本邦の診療指針での定義を含め、いくつか提示されているが、統計学的な解析によって導き出されたエビデンスに基づいていない。また上記の定義の診断精度は不明である。今回、免疫抑制療法抵抗性を判定するのに適切な時期を同定するため、JNSCS に登録された一次性ネフローゼ症候群患者のうち、免疫抑制薬を使用し、治療開始時に尿蛋白が 3.5g/日以上あり、糖尿病治療薬が投与されていない症例 281 例（微小変化型ネフローゼ症候群 134 例、膜性腎症 98 例、巣状分節性糸球体硬化症 30 例、その他 19 例）を解析対象とした。アウトカムは不完全寛解 II 型（尿蛋白 3.5g/日未満）とし、経過中の累積寛解率を算出した（表 5）。免疫抑制療法開始後 1 年時におけるネフローゼ症候群レベルの尿蛋白の持続率は微小変化型ネフローゼ症候群で 0%、膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症で 15%であった。不完全寛解 II 型の累積発生率を図 6 に示す。

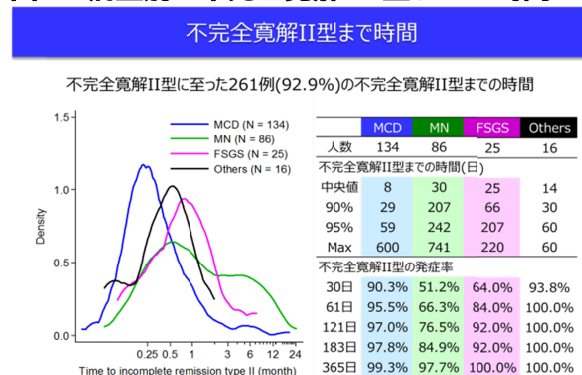
図 6 病型別不完全寛解 II 型の累積発生率

不完全寛解II型(尿蛋白<3.5)の累積発生率



続いて、中央値で 28 か月が経過した時点で不完全寛解 II 型に至った症例 261 例(92.9%)を母集団とする解析を行った。累積寛解率は、図 6 の累積寛解率の()内に記載した。不完全寛解 II 型に至るのに要した時間は図 7 に示した。具体的には、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。また、95%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 59 日、膜性腎症で 242 日、巣状分節性糸球体硬化症で 207 日であった。

図 7 病型別の不完全寛解 II 型までの時間



D. 考察

JNSCS には当初の目標 300 例を大きく上回る 396 例が登録され、これまで順調に進んでいる。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、膜性腎症のコホートとしては国内最大である。

JNSCS は、わが国のネフローゼ症候群の病理型別の寛解率を初めて示した。病理型ごとに治療反応性は異なり、従来報告と同じように、微小変化型ネフローゼ症候群の多くの症例が 1 か月以内に治療に反応し、75%が完全寛解に至った。しかし、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症の早期の治療反応性は低く、1 か月で完全寛解に至るのは膜性腎症 5%、巣状分節性糸球体硬化症 21%であった。これまでの報告と異なり、巣状分節性糸球体硬化症は 2 ヶ月以内の早期に反応する症例が 32%もあることが分かった。

難治性ネフローゼ症候群の定義である 6 か月で 1 日尿蛋白が 1g 未満である不完全寛解 I 型および完全寛解に至る患者は、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症で、それぞれ 95%、47%、63%であった。微小変化型ネフローゼ症候群はほとんどの症例が治療に反応した。しかし、膜性腎症は 50%しか反応せず、50%は難治性ネフローゼ症候群と定義された。巣状分節性糸球体硬化症の 6 か月の寛解率はこれまで明らかではなかったが、63%が治療に反応し、難治性ネフローゼ症候群の定義に相当する症例が膜性腎症腎症よりも少ないことが示された。

微小変化型は、最終的に 97%が完全寛解に至ったが、約半数の症例で再発が認められた。また感染症による死亡率が高く、感染症および再発を抑制する治療戦略の構築が必要であると考えられる。

膜性腎症の完全寛解は、1 年で 70%、2 年で 78%であった。Planco らの報告では、ACE 阻害薬以外は投与しない膜性腎症患者（平均尿蛋白量 7.4g/day (3.5-32.6)）で、観察期間平均 14.7 か月で完全寛解に至るのは 15%であり(JASN 2010)

治療を受けた JNSCS の患者と比較して寛解率ははるかに低い。わが国は、膜性腎症に対して多くの症例で直ちに副腎皮質ステロイド単独、またはシクロスポリン併用による治療が行われるが、その有効性が示唆される。ただし、わが国の MN 患者の尿蛋白が平均 4.5g/day と少ないことも原因である可能性がある。

FSGS は、難治性疾患であり、平成 13 年度の厚生労働省の報告でも、腎生存率は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5%であった。この調査は後ろ向き研究であり、寛解率は不明である。Trojanov らの成績では、19.5%のみが完全寛解に至った (JASN 2005)。しかしながら、今回の JNSCS の FSGS の完全寛解率は 1 年で 58.3%、不完全寛解 I 型は 69.2%であり、極めて良好である。今後のフォローアップにより、腎生存率を確認することが重要である。

腎機能が低下した患者は、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、その他の疾患で多く、50%以上血清 Cr 値が上昇した患者は、10%、11%、29%おり、膜性腎症は予後が悪い疾患であることが確認された。

平成 25 年度には、治療に反応するまでの期間を病型別に解析した。現在、本邦の診療指針ではネフローゼ症候群の治療抵抗性は原疾患に関わらず一律に定義されている。今回の解析結果からは、免疫抑制療法抵抗性に関してはネフローゼ症候群の原疾患別に診断する時期が異なるべきと言える。また、どの程度の累積寛解率 (90%あるいは 95%) を用いるべきかはその目的 (免疫抑制治療からの撤退あるいは他の積極的治療への切り替え) によって異なるものと考えられる。

E . 結論

JNSCS には 412 例のネフローゼ症候群患者が登録され、中央値 28 ヶ月の追跡が行われた。この結果、微小変化型ネフローゼ症候群は 1 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。特に高齢者においては、感染症に伴う死亡が少なくな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。

原疾患により治療に反応する期間が異なることから、現在一律である治療抵抗性の定義の見直しが必要であると考えられた。

2 . わ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

A . 研究目的

特発性膜性腎症は 40 歳以降に発症するネフローゼ症候群の約半数を占め、さらにその 1/3 は難治性ネフローゼ症候群に至る。特発性膜性腎症の原因は不明であったが、2009 年に Salant らにより、ポドサイトに発現するホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) を抗原として、産生される IgG4 自己抗体が主要な原因であることが報告された (Beck et al. 2009)。

抗 PLA2R 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ために以下の検討を行う。

1. 日本の特発性膜性腎症での陽性率を決定する。
2. 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。

B . 研究方法

抗 hPLA2R 自己抗体を検出するために用いるリコンビナント hPLA2R (rhPLA2R) の調製法として、大腸菌発現系、Wheat germ cell-free recombinant protein synthesis system (小麦発現系)、ヒト培養細胞発現系 (HEK293 細胞) を宿主として、これまでの予備実験において、エピトープが存在すると推察されているシグナルペプチド C 末端以降から第 4 Lectin C ドメインまでに相当する rhPLA2R (21-663aa) および細胞外ドメイン全長に相当する rhPLA2R (21-1397aa) を Histag 融合タンパク質として発現させた結果、患者血清に対する抗原性が最も高かった HEK293 細胞を用いて発現させた rhPLA2R (21-1397aa) を陽性率調査用抗原として用いた。

ヒト糸球体ライセートおよび rhPLA2R (21-1397aa)-Histag を抗原として用いた Western blot system を構築し、I-MN、S-MN、その他腎症患者、および健常人の血漿を用いて、抗 hPLA2R 自己抗体の検出を試みた。なお、I-MN 患者の血漿は名古屋大学附属病院および金沢医科大学付属病院で集められた合計 134 名分の検体を用いた。

二次抗体として各 IgG サブクラス特異的マウスモノクローナル抗体を用いた Western blot system および ELISA system を構築し、I-MN 患者の抗 PLA2R 抗体サブクラスについて調べた。

酵素処理による脱糖鎖処理および未処理の PLA2R、ならびに、DTT による脱ジスルフィド結合処理および未処理の PLA2R を抗原とした Western blot system により、ジスルフィド結合に支持された立体エピトープに対する患者由来抗 PLA2R 抗体の結合性について調べた。

新規膜性腎症モデルマウスを確立する目的で、BL6 系マウスにヒト PLA2R cDNA、IRES 配列および GFP cDNA を Nephroin promoter でポドサイト特異

的にヒト PLA2R を発現させたトランスジェニック (TG) マウスを作製し、糸球体において hPLA2R または GFP が特異的に発現している本 Tg マウスを選抜しながら継代した。

C. 研究結果

ヒト糸球体ライセートを抗原として、ヒト IgG1~4 の Fc 共通領域に対するマウスモノクローナル抗体を二次抗体として用いた Western blot 解析により求めた I-MN 患者における抗 PLA2R IgG 陽性率は 50% (n=134) であった。また、HEK293 細胞にて調製した rhPLA2R (21-1397aa)-Histag を抗原として用いた場合の抗 PLA2R IgG 陽性率は 51% (n=134) だった。さらに、尿蛋白量 3.5g/day 以上の患者のみで見ると陽性率は 52.4% であった。一方、抗原の違いに基づく検出感度の差異が殆ど認められなかった。HEK293 細胞による細胞外ドメイン全長 PLA2R の発現は生産効率に難があるものの、先行技術である小麦発現系で調製したリコンビナント hPLA2R を用いた結果 (約 25%) よりも検出感度の著しい向上を達成した。

図5 患者血清中の抗 PLA2R 抗体保有率

Prevalence and characteristics of anti-PLA2R IgG in Japanese patients with idiopathic MN

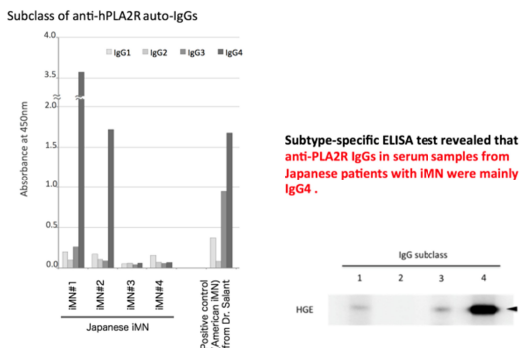
日本の特発性膜性腎症患者における抗 PLA2R 抗体陽性率は、諸外国に比べて低いことが明らかになった。

| Country | Study | Assay | Cases (n) | aPLA ₂ R-Positive CASES (%) | "Enhanced" positivity (%) (Proteinuria > 3.5 g/day) |
|--------------|----------------|-----------|------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| USA* | Beck (2009) | WB | 37 | 70% | 70% |
| France* | Debiec (2011) | WB | 42 | 57% | 81% |
| Netherland* | Hofstra (2011) | WB | 18 | 78% | 78% |
| China* | Qin (2011) | WB | 60 | 87% | 98% |
| Germany* | Hoxha (2011) | IFT | 100 | 52% | 66% |
| Korea** | Oh (2013) | WB | 100 | 69% | - |
| Japan | | WB | 122 | 50.8% | 52.4% |

*Modified from Martas, Ruvani, and Chiggori (2011) *Nephrol Dial Transplant* 26: 2428-30.
**Oh, Y. I., S. H. Yang, et al. (2013). *PLoS one* 8(4): e62151.

日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 抗体の IgG サブクラスは、IgG4 が主要サブクラスであった。

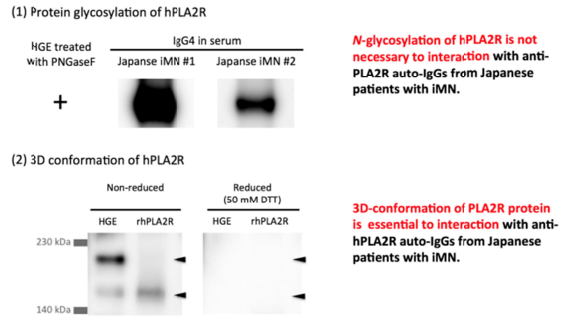
図6 抗 PLA2R 抗体の主要 IgG サブクラス



PLA2R の患者抗体に対する抗原性に及ぼす PLA2R の糖鎖修飾および立体構造について検討した結果、日本人特発性膜性腎症患者由来抗 PLA2R 抗体は、PLA2R の糖鎖を認識せず、PLA2R の立体エピトープを認識していた。

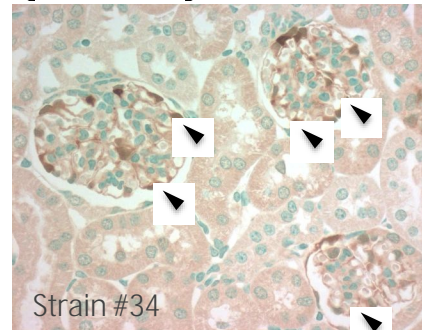
図7 PLA2R の糖鎖修飾および立体構造が抗原性に及ぼす影響

Characteristics of anti-PLA2R auto-IgG in Japanese patients with IMN



hPLA2R トランスジェニックマウスの構築に成功し、現在、第三世代を維持している。テールサンプルを用いた genomic PCR によって Transgene の組み込みが確認された個体を選抜して、それらから片腎摘して調製した糸球体ライセートに、ヒト PLA2R タンパク質が含まれることを Western blot により確認した。腎臓切片に対する抗 GFP 抗体の免疫蛍光染色では糸球体ポドサイト特異的に GFP が発現していることを確認した。

図8 hPLA2R トランスジェニックマウスの糸球体 IF 像 (抗 GFP 染色)



D. 考察

本研究は、アジア地域で 100 名超の規模で特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率を調査した初めての研究である。本研究の結果、日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は、51% (n=134) 尿蛋白量 3.5g/day 以上の患者のみに絞って再計算しても 52.4% であった。一方、これまでに明らかにされた海外での特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 抗体保有率は、国や測定方法によって多少の差異が認められている。すなわち、HEK293 細胞で調製した hPLA2R を抗原にしてウエスタンブロット法で調査したアメリカ、オランダ、スウェーデン、中国の同保有率は各々 70~75%、80%、80%、80% だった。一方、PLA2R を発現させた HEK293 細胞に直接患者血清を作用させて間接免疫抗体法に準じて検出したドイツの同保有率は 52% だった。これらの結果から、日本人特発性膜性腎症患

者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は、ドイツでの調査結果と近似して、世界的に見て低い傾向を示すことが明らかとなった。しかしながら、測定方法によっても同保有率は大きく変わることから、同保有率を国際比較するには同一の測定方法で測定する必要性が強く示唆された。抗 PLA2R 抗体の分子特性は、日本人患者と海外症例との間に差異は認められず、日本人患者においても IgG4 が主要サブクラスで、PLA2R の糖鎖を認識せず、ジスルフィド結合に担保された立体エピトープを認識していた。

本研究で作成に成功したヒト PLA2R トランスジェニックマウスは、糸球体特異的にヒト PLA2R を発現しており、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。

E . 結論

本研究では、世界に先駆けて我が国における抗 PLA2R 自己抗体の保有率および分子特性を明らかにすることに成功した。すなわち、我が国の特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は諸外国の先行調査結果よりも低いが、主要サブクラスやエピトープ特性は類似していることが明らかになった。併せて、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の整備を進めることができた。今後は、抗 PLA2R 自己抗体測定プロトコルの世界標準化の推進に加えて、PLA2R 以外の未知抗原の同定を含めた、特発性膜性腎症の病態機序の解明の必要性が示唆された。

3 . 膜性腎症関連遺伝子の探索

A . 研究目的

膜性腎症は、成人のネフローゼの原因として最も多い疾患である。最近、phospholipase A2 (PLA2) 受容体に対する抗体がその病因であることが報告された(Beck et al. 2009)。また、Genome wide association study(GWAS)により PLA2 受容体および HLA-DQA1 の single nucleolar polymorphism (SNP) が白人において疾患の発症と関連することが示され(Stanescu et al.2011)、PLA2 受容体の SNP をターゲットとした韓国、台湾の研究では、白人とは異なる PLA2 受容体の SNP が疾患と関連することが報告されている(Liu et al 2010、Kim et al 2011)。本研究では日本人における PLA2 受容体および HLA の SNP と膜性腎症の関連を調べ、本邦における疾患関連 SNP を明らかにするとともに、名古屋大学で立ち上げている PLA2 受容体抗体の ELISA を利用して、SNP と抗体の関連を検討する。

膜性腎症の有病率を考慮し、目標症例数を達成するため多施設で検体収集を行う。末梢血からの DNA を抽出し、遺伝子解析は国立遺伝研究所で行う。

B . 研究方法

1) 対象者

本研究に参加する施設に入院または通院中の膜性腎症患者で、文書による同意を得た者。20 歳以上および 90 歳未満を対象とし、急性疾患合併例や意思の疎通が困難な患者は除く。目標患者数は膜性腎症患者 150 名、対照群として文書による同意を得た 90 歳未満の非膜性腎症である成人 150 名とする。

2) 実施施設

研究参加者から末梢血の提供を受ける。各施設では採取した血液 4ml のうち 2ml から血清を分離し、残りの末梢血全血 2ml から genome DNA を抽出し、国立遺伝研究所に送付し保存する。国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門・井ノ上研究室において、SNP 解析あるいはゲノムシーケンス解析を行う。血清は名古屋大学で保存し、PLA2 受容体抗体の測定を行う。

3) 対象とする試料(資料)と入手方法

血液より抽出した DNA および血清: 血液 2 ml から DNA を抽出し、更に 2 ml から血清を採取する。原則として通常の検査目的の静脈採血と同時に採取する。国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門で遺伝子多型(SNPs)および全シーケンス解析を行う。血清は名古屋大学で立ち上げている ELISA による PLA2 受容体抗体を測定に使用する。

臨床情報として患者の診療録から年齢、性別、尿蛋白量、腎機能、重症度分類などを用いる。

4) 解析方法

DNA 抽出は DNA PrecisionSystem、QIASymphony により行う。この方法により末梢血全血 2ml より約 20g の genomeDNA が抽出される。本研究では PLA2 受容体遺伝子、HLA-DQ、DR 抗原遺伝子の下記の SNP を対象として解析を行なう(a,b 参照)。PLA2 受容体遺伝子解析には TaqMan 法を用い、サンプルの一部を抽出して Direct Sequence を行い、TaqMan 法の結果が正しいことを確認する。HLA 遺伝子解析は全ゲノムシーケンスをにより行う。

- PLA2 受容体遺伝子: rs4664308 (Stanescu et al.2011)、rs35771982(Liu et al 2010、Kim et al 2011)
- HLA-DQ、DR 抗原遺伝子: 白人患者において疾患関連性が高いことが報告された rs4664308 周辺を中心に SNP 解析を行う。また、日本人

膜性腎症患者では HLA-DR15 の関与が報告されていることから (Ogahara et al. 1992)、HLA-DR15 に関連した tagSNPs の解析を行なう。50 症例の DNA を収集した時点で一次解析を開始する。同時に検体収取を進める。一次解析の結果により SNP 解析部位の追加を予定しており、最終的に約 30 の SNP を解析する予定である。統計にはカイ 2 乗検定を用いる。

(倫理面への配慮)

本研究への参加は対象者(代諾者)の自由意思により決定され、同意しない場合においても治療内容も含めいかなる不利益を被ることもない。個人情報保護のため、検体および臨床情報は個人情報担当管理者が連結可能匿名化する。すなわち、検体および臨床情報から個人を識別できる情報(氏名、住所、生年月日、電話番号など)を削除し、独自の記号を付したのち、核酸が施設で厳重に管理する。試料(DNA)は各施設で冷凍保存され、解析時には国立遺伝研究所に送付する。臨床情報と解析結果は施設内の外部から切り離されたコンピューター内に保存される。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の検体、臨床情報、遺伝情報全て匿名化されたまま廃棄され、個人情報担当管理者が保存している対照表から除かれる。また、本研究終了時には、試料および情報を長期保存して将来の新たな遺伝子解析を含む研究に使用することに同意している場合を除き、全ての試料と情報は廃棄される。得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報がでることはない。本研究では以上の方法で対象者の人権の擁護を行う。

添付した「研究への協力のお願い」と題する説明文書を本人に渡し、これをもとに、研究の目的、提供していただく試料、試料の採取方法、試料の使用法、試料の管理と保管、試料提供に伴う利益・不利益、自由意思による同意と同意撤回の自由、研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと、プライバシーの保護、個人の解析結果は原則的に開示しないこと、倫理性的審査、研究に関わる費用、研究結果の公開、知的財産権、質問の自由、に関して説明し十分納得されたことを確認した後に同意を得る。承諾をいただいた方に同意書 2 通に自著の署名をいただき、一通は本人に渡し、一通は診療録で管理する。

本研究では採血は通常の検査および治療目的の範囲を越えず、それによって患者が大きな不利益が生じることはない。対照群となる参加者には通常の採血時のリスク(皮下出血等)が生じる可能性がある。遺伝子解析結果が外部に漏れた場合は将来、様々な不利益を被る可能性がある。これを防ぐためプライバシーと人権の擁護には(1)で述べた方法で最大限の配慮を行う。

C. 研究結果

平成 25 年度末時点での参加施設は、昭和大学(藤が丘病院、北部病院)、新潟大学医学部、名古屋大学医学部附属病院の 3 施設である。上記 3 施設では遺伝子解析研究に関して、倫理委員会の承認を得ている。平成 25 年度は 3 施設合わせて特発性膜性腎症 92 症例の検体集と DNA 抽出を完了した。一次解析開始目標数の 50 症例を確保したため、DNA 検体を国立遺伝研究所に送付し解析を開始した。

罹患者 92 サンプルで HLA-DQA1 の遺伝子配列解析(シーケンシング)を行った。その結果、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。

続いて欧米の報告で検出された膜性腎症と関連する rs2187668 とその近傍の SNP による関連解析を行った。日本人集団を用いた case-control study では同部位に有意差は認められなかった。

E. 考察

膜性腎症関連遺伝子の解析を行う体制が確立された。HLA-DQA1 遺伝子の一次解析では本邦の膜性腎症患者では、高い相関を有する、有意な SNP は検出されなかった。今後症例数を増やし、さらなる解析を進める予定である。

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)

A. 目的

膜性腎症は、中高年者においてネフローゼ症候群を呈する疾患の中で、約 40%と最も頻度が高い重要な疾患である。わが国における本症の予後は、欧米のそれに比較して良好と報告されるが、この一因には尿蛋白が平均 4-5g/日と比較的少なく、ステロイド単独投与により寛解に至る軽症例も少なくないことによると推察される。また、膜性腎症は約 30%が自然寛解するため、尿蛋白が比較的少ない場合にはそのまま経過を見ることもある。

実際に欧米のガイドラインでは膜性腎症の診断から約 6 か月間は利尿薬と ACE 阻害薬や ARB、およびスタチン等を使用することにより経過を見ることが推奨されている(Cattran review, GLOSEN study)。一方、約 60%が単独のステロイド治療に反応しない(ステロイド抵抗性を示す)ことから、シクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用することになる。これらのステロイドと免疫抑制薬を使用する治療法は有効性が期待できる反面、感染症などのリスクが高まる可能性がある。わが国において膜性腎症の発症年齢は平均 62.2

歳であり、60 歳以上の高齢者ネフローゼ症候群 550 例中 317 例(57.6%)を占め、その頻度は高い。さらに、ネフローゼ症候群を伴う一次性膜性腎症 443 例では、60 歳以上の占める割合は 317 例(71.6%)であった。かかる膜性腎症の治療と予後を考える上で、感染症の抑制は重要な課題である。

静注免疫グロブリン(IVIG)の感染症治療および予防効果は、ネフローゼ症候群においても血清 IgG レベルを 600mg/dL 以上に保つことによる感染予防が報告されている。

今回の試験では、以下のことを検討することを目的とする。

1. ガンマグロブリンが膜性腎症患者の寛解導入に有効かどうかを検討する。
2. 安全性および感染症発症抑制効果も検討する。
3. 経過観察群で、自然寛解の比率を把握する。

B. 方法

1) 対象

外来通院もしくは入院中の腎生検により診断された特発性膜性腎症患者

2) 選択基準

腎生検にて 1 次性(特発性)膜性腎症と診断された患者(電顕標本がある方が望ましい)

ネフローゼ症候群の診断基準を満たすこと：尿蛋白量 3.5g/日以上 8g/日未満、血清アルブミン値 3.0g/dL 未満

なお、尿蛋白量は可能な限り 24 時間蓄尿とするが、来院持随時尿の g/gCr で代用してもよい。また、24 時間蓄尿では尿クレアチニン排泄量を参考とし適正であることを確認する

原則、レニン・アンジオテンシン系抑制薬(ACEI/ARB など)およびスタチンなどの腎保護療法を受けていること

30 歳以上 90 歳未満

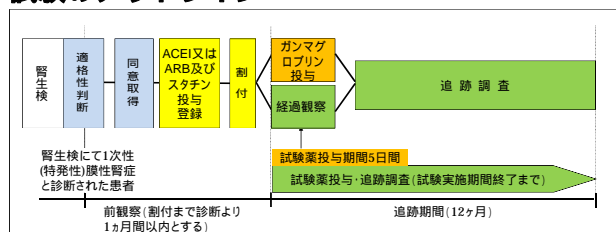
性別 不問

4) 試験デザイン

多施設共同非盲検無作為化比較試験

5) 試験方法

試験のアウトライン



6) 試験参加期間

前観察期間：割付まで診断より 1 ヶ月間以内とする。

試験薬投与期間： 5日間

観察期間： 6か月間

追跡期間： 12か月

7) 割付方法

腎生検で特発性膜性腎症と診断し、選択・除外基準を満たした患者から、インフォームドコンセントを取得後、原則、ACEI または ARB およびスタチンを投与しエントリーする。中央にてランダムに割り付けを行う。なお、割り付けは年齢(65 歳未満、以上)、性別、eGFR(50mL/min/1.73 m²未満、以上)、尿蛋白量(3.5g/日以上 5g/日未満、5g/日以上)、施設を割付調整因子とした最小化法による。

8) 投与量および投与方法

ガンマグロブリンが入った点滴を 5 日間連続で治療する。

ガンマグロブリンは献血ベニロンを 10 g/日点滴する。

9) 併用療法(併用薬)・併用禁止療法(併用禁止薬)

1) 併用薬

ACE 阻害薬・降圧利尿薬などの降圧薬、スタチン(試験期間中、可能な限り用法・用量を変更せずに使用)

2) 併用禁止薬および禁止療法

他の免疫グロブリン製剤、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬

10) 評価指標とその定義

主要評価指標

1) 一次アウトカム：完全寛解、および不完全寛解 I 型導入率 寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解 尿蛋白 0.3g/日未満

不完全寛解 I 型 尿蛋白 0.3g/日以上、1g/日未満

不完全寛解 II 型 尿蛋白 1g/日以上 3.5g/日未満

無効 尿蛋白 3.5g/日以上

登録日を起算日とした観察人年の合計を分母とし、初回の完全寛解または不完全寛解 I 型導入例数を分子とする、完全寛解および不完全寛解 I 型導入率を算出する。95%信頼区間はポアソン分布に基づいて算出する。

副次的評価指標

1) 副次的評価項目

(1) 尿蛋白量

各観察時点における、24 時間蓄尿による尿蛋白量、もしくは来院時随時尿の g/gCr を用いる。平

均値とその95%信頼区間を算出する。

(2) 腎機能

各観察時点におけるeGFR,血清クレアチニンの逆数を用いる。平均値とその95%信頼区間を算出する。

(3) 原疾患悪化,感染症あるいは心血管病合併等による入院 主治医が上記理由によると判断した入院の有無,入院理由,入院日ならびに入院日数

(4) 感染症罹患

3日以上抗菌薬などで治療したイベント(患者からの申告ならびに主治医の判断に基づく),および感染症による入院

(5) 経過観察群の自然寛解率

登録日を起算日とした観察人年の合計を分母とし,初回の完全寛解導入例数を分子とする,完全寛解導入率を算出する。95%信頼区間はポアソン分布に基づいて算出する。

11) 観察・検査・調査項目および実施時期

被験者背景

同意取得から試験開始までの間に次の項目について調査する。

患者背景:年齢,性別,BMI,血圧値,腎移植の種別(献腎,生体),原疾患,合併症,既往歴

試験期間中の観察・検査・調査

a) レニン・アンジオテンシン系阻害薬投与状況

割付・投与開始時,割付後28日,2ヶ月,3ヶ月,半年,1年(中止時)の投与の有無,薬剤名,投与量の調査を行う。中止および離脱した場合には,その日付と理由を記入する。

b) スタチン投与状況

割付・投与開始時,割付後28日,2ヶ月,3ヶ月,半年,1年(中止時)の投与の有無,薬剤名,投与量の調査を行う。中止および離脱した場合には,その日付と理由を記入する。

c) 糖尿病,脂質異常症,高血圧治療状況

割付・投与開始時,割付後28日,2ヶ月,3ヶ月,半年,1年(中止時)の糖尿病,脂質異常症,高血圧治療の有無及び治療薬剤について調査する。

d) 血圧, BMI

血圧は,割付・投与開始時,割付後28日,2ヶ月,3ヶ月,半年,1年(中止時)に血圧(収縮期/拡張期)を測定する。血圧は,座位で5分間安静にした後に測定する。BMIは,割付・投与開始時,6ヶ月後,12ヶ月後(中止時)に測定する。

e) 尿検査

以下の項目について,割付・投与開始時,割付後28日,2ヶ月,3ヶ月,半年,1

年(中止時)に調査する。

尿検査 : 尿中蛋白,尿クレアチニン値

f) 血液検査

必要に応じて,以下の項目について,割付・投与開始時,割付後28日,2ヶ月,3ヶ月,半年,1年(中止時)に調査する。採血は原則として空腹時とし,測定は院内にて実施する。

1) 脂質代謝:総コレステロール,LDLコレステロール,HDLコレステロール,トリグリセリド

2) 生化学 : Na, K, Cl, AST, ALT, 血小板,血清クレアチニン, BUN, TP, Alb, 尿酸, シスタチンC, IgG, 抗PLA2R抗体

但し,血清クレアチニンは割付・投与開始時,割付後半年,1年(中止時)の調査を必須とする。

*血清は登録時,3ヶ月,半年,1年に収集し,凍結保存する。収集された血清検体は,名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学(管理責任者丸山彰一)に送付し,一括して測定する。

12) 後観察

必要に応じて,追跡調査期間終了後の血圧, BMI, 尿検査,血液検査を実施する。

13) 併用薬・併用療法

同意取得前1ヶ月から後観察終了までに使用した薬剤および療法の内容・併用期間・併用理由を調査し,症例報告書に記載する。

| | | 割付前 | 0日 | 1か月 | 2か月 | 3か月 | 6か月 | 1年 |
|---------|------------------------|-----|----|-----|-----|-----|-----|----|
| 研究適格性 | 確認 | | | | | | | |
| 同意取得 | | | | | | | | |
| 体重 | | | | | | | | |
| 血圧 mmHg | | | | | | | | |
| 脈拍 | | | | | | | | |
| 血液検査 | RBC, Hb, Ht, WBC, Plts | | | | | | | |
| | 血清クレアチニン値 (eGFR*1) | | | | | | | |
| 生化学 | BUN, UA | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-----|--------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | TP, Alb, IgG | | | | | | |
| | Na, K, Cl, | | | | | | |
| | T-Chol | | | | | | |
| | HDL-C, LDL-C*2, TG | | | | | | |
| | AST,ALT | | | | | | |
| | シスタチンC, 抗PLA2R抗体*3 | | | | | | |
| 尿検査 | 尿中蛋白 | | | | | | |
| | 尿クレアチニン値 | | | | | | |

：必須， ：必要に応じて実施， *1：eGFRは日本人の194式で求める。*2：可能な限り実測するが、計算により推定値を求める。*3：血清を名古屋大学腎臓内科に送付し、一括して測定する。

5) 有害事象

割付後1年までに発生した心血管疾患関連事象[致死的心筋梗塞、非致死的心筋梗塞、狭心症、心電図による虚血性変化の出現、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作等]について、その事象名、発現日、重篤度、治療、転帰、要因を調査する。

また、投与開始から追跡調査終了までに発生した全ての有害事象(自覚症状や検査値異常)について、症状・発症日・消失日・転帰・程度・処置・試験薬との因果関係について判断し、症例報告書に記載する。担当医師は、重篤な有害事象が考えられる場合は、【重篤な有害事象及び不具合等に関する報告書】に必要事項を記入し、試験施設責任医師に報告する。試験施設責任医師は速やかに各医療機関の長に報告するとともに試験事務局及び帝人ファーマ株式会社へ連絡する。

14) 解析計画

以下の計画に従い、本試験で得られた症例データの統計解析を行う。

主解析

FASを対象とし、対照群である経過観察群に対して、試験治療群であるガンマグロブリン療法群

が、初回の完全寛解または不完全寛解I型導入までに要する期間を短縮すること(優越性)を検証する。中間解析および最終解析において解析を行うものとし、解析方法の詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。経過観察群に対するガンマグロブリン療法群の優越性を証明できた場合には、経過観察に対してガンマグロブリン療法がより有用な治療法であると結論する。逆に経過観察群に対するガンマグロブリン療法群の優越性を証明できなかった場合には、(レニン・アンジオテンシン系抑制薬およびスタチンなどの腎保護療法を含む)経過観察が引き続き標準的治療法であると結論する。

各群における完全寛解および不完全寛解I型導入率を算出するとともに、Kaplan-Meier法により群ごとに初回の完全寛解または不完全寛解I型導入までに要する期間をプロットし、log-rank検定を用いる。試験全体の有意水準は片側5%とする。95%信頼区間はGreenwoodの公式によって求める。併せて、完全寛解または不完全寛解I型導入までに要する期間の中央値およびその95%信頼区間をBrookmeyer and Crowleyの方法を用いて算出する。治療効果の推定値として、施設を除く割付調整因子を層とし治療法を共変量として含めたCox比例ハザードモデルによる群間の調整済みハザード比とその95%信頼区間を求める。

副次的解析

主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次的解析として以下の解析を行う。必要に応じてカイ2乗検定やFisherの直接確率検定などの適切な統計手法を用いて群間比較を行なう。また、治療効果と予後因子の関連を評価するため、多重ロジスティックモデルやCoxの比例ハザードモデル等を用いた探索的解析を行なう。副次的解析(探索的解析を含む)の解析方法の詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。

1) 尿蛋白変化率

各観察時点における、24時間蓄尿による尿蛋白量、もしくは来院時随時尿のg/gCrを用いる。治療群、観察時点、治療群×観察時点を固定効果とする繰り返し測定分散分析に基づき、調整済み平均値とその95%信頼区間を算出する。

2) 腎機能の変化

各観察時点におけるeGFR、血清クレアチニンの逆数を用いる。治療群、観察時点、治療群×観察時点を固定効果とする繰り返し測定分散分析に基づき、調整済み平均値とその95%信頼区間を算出する。

3) 原疾患悪化、感染症あるいは心血管病合併等による入院

観察期間中に、原疾患悪化、感染症あるいは心血管病合併等による入院が必要であった

患者数を群ごとに集計し、カイ2乗検定もしくはFisherの直接確率検定を用いて比較する。また各患者における上記原因による全入院日数を算出し、Wilcoxon順位和検定を用いて群間比較する。

4) 感染症罹患

観察期間中に感染症罹患した患者数を群ごとに集計し、カイ2乗検定もしくはFisherの直接確率検定を用いて比較する。また各患者における感染症罹患回数を算出し、Wilcoxon順位和検定を用いて群間比較する。

5) プラセボ群の自然寛解率

登録日を起算日とした観察年数の合計を分母とし、初回の完全寛解導入例数を分子とする、完全寛解導入率を算出する。95%信頼区間はポアソン分布に基づいて算出する。

6) その他安全性の評価

安全性データの解析対象集団を対象に、有害事象発生割合を算出し、二項分布に基づく正確な95%信頼区間の推定を行う。カイ2検定またはFisherの直接確率検定を用いて群間比較を行う。

11.2.3 中間解析

本試験の途中において、主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で症例登録期間中に1回の中間解析を行い、試験を続けることが妥当かどうかを判断する。中間解析は、70例(予定登録症例数の70%)の症例が登録された時点以降に行う最初の定期モニタリングのデータを用いて実施する。原則として中間解析中も症例登録は停止しない。解析結果は効果安全性評価委員会に報告され、効果安全性評価委員会は本試験継続の可否を検討し、その結果を研究代表者に勧告する。なお症例集積が予定通り行われたとすると予想イベント(初回の完全寛解または不完全寛解I型導入)数は70例集積時点で17.9(本試験で必要とするイベント数は39.7)であることから、イベント発生数モニタリングに基づく進捗状況評価を併せて行い、中間解析時点を決定する上での参考とする。

中間解析は、統計解析責任者が行う。有効性の解析における試験全体の有意水準を片側5%に保つため、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & Demetsの消費関数を用いて調整し、初回の完全寛解または不完全寛解I型導入までに要する期間の群間差について統計学的有意性を調べる。消費関数としてO'Brien & Flemingタイプを用いる。中間解析の前までに、統計解析責任者が統計解析計画書を作成する。中間解析において多重性を考慮した解析を行ってもガンマグロブリン療法群が経過観察群に有意に勝ることが分かった場合には本試験を中止し、速やかに試験結果を公表する。逆に、ガンマグロブリン療法群における完全寛解または不完全寛解I型導入

期間のプロットが経過観察群のそれを下回った場合には、試験継続が倫理的に許容されるかどうかを判断する必要がある。これ以上試験を続けてもガンマグロブリン療法群の優越性を示すことができる可能性がほとんどない(futility)場合には、ガンマグロブリン療法は無効として本試験を中止する。なお、この判断は有意水準片側5%で行うものとするが、有効中止を考慮しないためいわゆるエラーの消費はない。

11.2.4 最終解析

追跡期間終了後、データ固定が完了した後に全ての評価指標に対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合もしくは効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、解析は行わない。なお本試験における必要イベント数を39.7以上と想定していることから、イベント発生数モニタリングに基づく進捗状況評価を併せて行い、最終解析時点を決定する上での参考とする。

12. 目標症例数

全国100例(各群50例)とする。設定根拠は以下の通り。

1年後までに初回の完全寛解または不完全寛解I型導入に至った症例の割合を、過去の研究結果報告にもとづき経過観察群で30%、ガンマグロブリン療法群で60%と想定する。各症例における追跡期間を1年とし、エラー片側0.05、検出力80%とすると、必要症例数は一群あたり49例となる。脱落例、不適格例の発生を見込んで、目標症例数を一群50例、全体で100例と設定した。

13. 試験実施期間

登録期間:2011年11月1日から2014年3月31日まで

研究期間:2011年11月1日から2015年3月31日まで

14. 倫理原則の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示)」に従って実施する。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を尊重する。

担当医師は、本実施計画書を遵守して実施する。患者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により実施計画書から逸脱あるいは変更をした場合は、その理由をカルテに記載する。また、その内容が本試験の継続に重大となる場合は、【臨床試験実施計画書からの逸脱に関する報告】に必要事項を記入し、試験施設責任医師に報告する。試験施設責任医師は速やかに各

医療機関の長に報告する。

15. 臨床研究倫理審査

15.1 臨床試験実施の審査

本試験は、試験実施に先立ち、各施設の倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)にて、実施計画書、症例報告書、患者への同意説明文書の記載内容および試験実施の適否に関して倫理的、科学的、医学的妥当性の観点から審査を行い、承認を得た後に実施する。

15.2 臨床試験継続の審査

本試験を継続するために年に1回の頻度で試験の現状を倫理審査委員会へ報告し、継続の可否について審査を受ける。また、試験の継続に関して倫理審査委員会にて再検討が必要であると考えられる情報を得た場合、および実施計画書の改訂を行う場合においても倫理審査委員会へ報告し、継続の審査を受ける。

16. 患者の同意

施設責任(担当)医師は、患者が臨床研究に参加する前に倫理審査委員会で承認された同意説明文および同意文書を手渡し、以下の説明事項に示す内容について十分説明し、患者がその内容を理解したことを確認した上で、臨床研究参加について自由意思による同意を患者本人から文書にて取得する。

- 1) 研究の目的
- 2) 研究の内容
- 3) この研究に参加することにより治療方針に影響を与えるものではないこと
- 4) この研究の期間は3年であること
- 5) この研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと
- 6) この研究に参加した場合でも、いつでもやめられること
- 7) 登録を行った後に、除外条件にあてはまる事象が判明した場合、途中で不適格となることがあること
- 8) プライバシーや医療情報は守秘されること
- 9) この研究に参加することにより新たな費用が発生しないこと
- 10) この研究は通常の診療の範囲内で行われること
- 11) この研究に参加するにあたり被験者として守っていただきたいこと

同意説明文書を患者に渡し、文書による十分な説明を行い、自由意思による同意を文書で取得する。

17. 患者の費用負担

本試験では、試験薬剤(ガンマグロブリン)を無

償で提供するため、費用は被験者の負担とはならない。その他は、保険で認められている薬剤と投与量で行われ、実施する検査もすべて日常診療の範囲内であることから、通常通りの保険診療とする。

18. 健康被害補償

特別な補償は行われない。通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と同じ扱いになる。本試験により重篤な有害事象が発現した場合には、通常診療の範囲で最善の治療を保険診療で行う。なお、本試験の試験薬剤(ガンマグロブリン)は、医薬品副作用救済制度による救済給付申請の対象とならない。

試験に参加する医師は、賠償責任に備え医師賠償責任保険に加入しておく(なお、病院での賠償保険加入は、それぞれの施設での対応とする)。なお、試験治療に用いる製剤に関する措置として、製造元の企業はPL保険に加入する。

19. 記録ならびに資料の保管

施設責任医師は、保管すべき文書を、本研究成果の総括報告書の完成、または論文等に公表された日のうち最も遅い日から5年間保管する。[診療録・検査データ・試験審査委員会の記録・実施計画書・患者の同意に関する記録・その他本試験に関する記録など]

本研究で収集し、名古屋大学で保管される抗PLA2R抗体測定用の血清試料は、原則として研究終了後に試料番号を消去した後に破棄する。ただし、患者の同意が得られた場合にはさらに匿名化が十分保たれた状態で名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学(管理責任者 丸山彰一)にて将来の研究のために保管される。この場合、研究計画書を金沢大学倫理委員会に提出し、承認を得た後に研究を開始する。

20. 機密保持および個人情報保護

患者の登録、症例報告書における被験者の特定は識別コードで行うとともに、試験の実施に関する原データ類および患者の同意書等の直接閲覧、並びに研究成果の公表においては、患者のプライバシー保護に十分配慮する。本試験で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。

C. 結果

2012年1月より症例登録受付を開始した。平成24年度に、症例選択基準の見直しを行った。尿蛋白が多い症例を排除する必要はないとの判断から、尿蛋白量8g/日未満という基準を撤廃し、尿蛋白3.5g/日以上のみとした。2013年3月末時点での登録は4症例であった。さらに、平成25年度には4例が登録され、これまでに計8例の登録

が完了している。しかし、症例登録数が予定に到達しないため、現在のプロトコルでの研究完遂は困難と判断し、平成 25 年 8 月には新規症例登録を休止した。登録済の症例の経過観察は継続中である。

D. 考察

特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン製剤の有効性を検証するための臨床研究に対し、8 例の症例登録が完了し経過観察中である。当初のプロトコルで症例登録が進まなかった原因は、保存的治療による自然経過が不明であるため保存的治療に対する不安、高齢化に伴い基礎疾患が多く二次性膜性腎症を完全に除外することが困難であることなどが考えられた。8 症例の追跡期間終了後、結果を解析し、新規プロトコルを再検討する予定である。

「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
1 次性膜性腎症に対する IVIG 治療 (HIGHNESS 試験)

HIGHNESS 試験進捗状況の月次通知 2014.1.1

本試験全体における登録症例数 8 例

各施設の登録症例数は、以下のとおりです。

金沢医科大学 2 例 (前回登録数 1 例)
名古屋大学医学部附属病院 1 例 (前回登録数 0 例)
公益財団法人田附興風会 北野病院 1 例 (前回登録数 1 例)
国立病院機構 北海道医療センター 1 例 (前回登録数 1 例)
筑波大学 1 例 (前回登録数 1 例)
山形大学医学部附属病院 0 例 (前回登録数 0 例)
九州大学病院 0 例 (前回登録数 0 例)
福岡大学医学部 0 例 (前回登録数 0 例)
東京女子医科大学 1 例 (前回登録数 0 例)
昭和大学医学部 0 例 (前回登録数 0 例)
聖マリアンナ医科大学 0 例 (前回登録数 0 例)
長崎大学病院 0 例 (前回登録数 0 例)
宮崎大学病院 1 例 (前回登録数 0 例)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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, 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.

2) 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.

- 3) 杉山斉, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：腎疾患の疫学 (レジストリーから) 日本内科学会雑誌 102：1183-1191, 2013.
- 4) 横山仁：ネフローゼ症候群の疫学 内科 112：649-654, 2013.

2. 学会発表

- 1) 日本腎臓学会学術総会・委員会報告：杉山 斉, 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 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.
- 2) 日本腎臓学会学術総会・教育講演：横山 仁：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.
- 3) 日本腎臓学会西部学術大会・教育講演：横山 仁：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.

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

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

A. 研究目的

原発性ネフローゼ症候群患者において、その病型診断・病勢評価における可溶性ウロキナーゼ受容体 (soluble urokinase receptor: suPAR) 濃度測定の有用性を検討し、臨床応用の可能性について検討する。

B. 研究方法

各研究参加施設 (8 施設) においてネフローゼ症候群及び腎炎症候群と診断された患者から採取された血清を用い、東京大学腎臓・内分泌内科において血清 suPAR 濃度を ELISA キット「Quantikine ELISA human uPAR immunoassay」(R&D Systems 社) を用いて測定した。対象患者の病理組織診断情報により患者を疾患毎に分類し、血清 suPAR 濃度の診断予測能を検討した。

また、臨床データ (推定発症日・診断日・年齢・性別・尿蛋白定性・尿蛋白定量 (24 時間蓄尿データまたはクレアチニン補正)・尿潜血・尿沈渣所見・血清アルブミン・血清総コレステロールまたは LDL コレステロール・血清尿素窒素・血清クレアチニン) との相関等を統計学的

に評価することにより、血清マーカーとしての有用性と限界について評価を行った。

(倫理面への配慮)

説明文書を本人または代諾者に渡し、これをもとに、研究の目的・提供して頂く試料、試料の採取方法、試料の使用法、試料の管理と保管、試料提供に伴う利益・不利益、自由意思による同意と同意撤回の自由、研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと、プライバシーの保護、個人の解析結果の開示、倫理性の審査、研究に関わる費用、研究結果の公開、に関して説明し、十分な理解を得られた後に研究参加に同意する場合には同意書に自筆署名を得る形式をもって書面で同意を得た。また各研究参加施設において連結可能匿名化された試料が東京大学腎臓・内分泌内科に送付され、切り離された個人情報各研究参加施設において厳重に管理されている。以上の事項については、東京大学医学部倫理委員会において審査され承認(承認日:平成24年3月19日審査番号3735)されており、また、各研究参加施設においても倫理委員会の承認が得られている。

C. 研究結果

計8施設計96名の患者・健常者から得られた検体の測定を行ったが、このうち原発性の腎炎・ネフローゼ患者69名と健常者17名を検討対象とした。原疾患の内訳は巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)38名・微小変化群(minimal change disease: MCD)11名・IgA腎症(IgA nephropathy: IgAN)11名(活動性IgA腎症5名を含む)・膜性腎症(membranous nephropathy: MN)9名であった。

以上の検体の血清suPAR濃度を測定し疾患別に集計した結果、FSGS: 3119.0 ± 1036.6 pg/mL・MCD: 2374.9 ± 588.8 pg/mL・IgAN: 2311.3 ± 777.1 pg/mL・MN: 3311.9 ± 655.3 pg/mL・健常対照者: 1745.1 ± 395.4 pg/mLであった。FSGS患者血清とMN患者血清は健常対照者血清に比べて有意に血清suPAR濃度が高値を示したが、他のネフローゼ・腎炎症候群の原疾患と比較すると有意差は得られていない。また健常対照者を除く全疾患群での検討では、血清suPAR濃度と年齢の間に弱いながらも有意な相関($R^2=0.1496$, $p=0.001$)推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)との間には優位な逆相関関係が認められた($R^2=0.242$, $p<0.0001$)。重回帰分析においては腎機能を反映する血清クレアチニン濃度が唯一の血清suPAR濃度の有意な予測因子であった($\pm SEM=0.226 \pm 0.226$, $p=0.047$)。以上の結果から、腎機能が血清suPAR濃度に影響している可能性が想定されたため、正常腎機能(eGFR > 60

mL/min/1.73m²)の対象者由来の検体のみを用いたサブ解析を行ったところ、上記4疾患の間で血清suPAR濃度には全く差が認められなかった。

次に、日常臨床においては発症様式や臨床像が類似するFSGSとMCDの鑑別が重要でありかつ困難であることから、この2疾患の鑑別における血清suPAR濃度の有用性を検討する目的でROC曲線を用いて解析を行った。正常腎機能のFSGS血清16検体とMCD血清9検体のsuPAR濃度で検討を行ったところ、カットオフ値としては2442.5 pg/mLが最適であったが、この値を用いて両疾患を鑑別する場合の感度は0.750、特異度は0.666であった。AUC-ROCは 0.684 ± 0.114 (95%信頼区間; 0.461-0.907, $p=0.13$)であり、以上の結果より血清suPAR濃度は両者の鑑別に関して臨床的に有用であるとは判断されなかった。ネフローゼ症候群を呈する症例に限った場合でも、最適カットオフ値は1748.8 pg/mLであり、この値を用いた場合感度は0.909であるが特異度は0.375と低値であった。AUC-ROCは 0.642 ± 0.130 (95%信頼区間; 0.438-0.896, $p=0.30$)に留まった。一方、FSGSと他の糸球体疾患(MCDを含む)との鑑別に関しては、最適カットオフ値が2442.5 pg/mLであったが、感度0.750、特異度0.591とやはり臨床的には不十分なレベルと考えられ、AUC-ROCは 0.621 ± 0.093 (95%信頼区間; 0.438-0.803, $p=0.21$)であった。

また、ステロイド・免疫抑制薬による治療が血清suPAR濃度に及ぼす影響を検討する目的で、ステロイド・免疫抑制薬投与の有無と血清suPAR濃度の関係について横断的解析を行った。腎機能が正常である全糸球体疾患患者を対象とすると、投与群 2559.3 ± 789.2 pg/mL、非投与群 3047.0 ± 994.9 pg/mLで統計学的有意差には至らなかったが($p<0.06$)FSGS患者に限定すると投与群 2170.0 ± 533.7 pg/mL、非投与群 3076.9 ± 498.5 pg/mLであり、投与群で有意に低値であった($p=0.009$)。

最後に、以上のコホートとは別に、ANCA関連腎炎患者血清におけるsuPAR濃度の検討を行った。検体数は5検体であったが、 6791.3 ± 1513.0 pg/mLと高値を示した。上記結果から年齢と腎機能をマッチさせた原発性糸球体疾患患者血清と比較したところ、後者は 3727.5 ± 818.2 pg/mLであり、ANCA関連腎炎で有意に高値であった(Mann-Whitney U test, $p=0.01$)。

D. 考察

日本人原発性糸球体疾患患者を対象とした本研究で見出されたことは以下の点である。(1)血清suPAR濃度は年齢との正相関・腎機能との逆相関を示す。(2) eGFR>60 mL/分/1.73m²の患者を対象とすると、日本人原発性糸球体疾患患者においては、血清suPAR濃度に有意な差は認められず、

FSGS と MCD あるいは MCD を含む他の糸球体疾患とを鑑別する際に有用とは言えない (3) ステロイド・免疫抑制薬投与中の FSGS 患者では投与されていない患者に比べて血清 suPAR 濃度は低値を示したが、一方で病勢とは直接の関連が認められなかった (4) ANCA 関連腎炎患者血清では suPAR 濃度が著明高値を示し、年齢・腎機能の他に炎症の影響が示唆された。Wei らの既報によると FSGS 患者血清における suPAR 濃度は他糸球体疾患患者血清と比較して明らかに高い群が存在しているが、同報告では腎機能が考慮されておらず、腎機能が低下している患者のデータが影響を及ぼした可能性があると考えられる。同グループから続報として報告されたヨーロッパや北米のコホート研究からのデータにおいては腎機能が有意な予測因子であることが記載されており、他のグループからも腎機能と suPAR 濃度が逆相関することが相次いで報告されている。臨床的に、原発性糸球体疾患を診断する際には患者の多くは正常腎機能を有しているため、本研究では eGFR>60 mL/分/1.73m² である患者を対象としたサブ解析を行った。この結果、FSGS を含む各疾患間で血清 suPAR 濃度に統計学的有意差が認められず、ROC 解析を用いて検討した結果でも suPAR の診断マーカーとしての有用性は確認できなかった。

ステロイド・免疫抑制薬投与と血清 suPAR との関係については、全糸球体疾患・FSGS 患者双方ともに投与群で血清 suPAR 濃度が低値を示す傾向があり、FSGS 患者のみを対象とした検討では統計学的に有意な差が認められたが、一方で病勢を示す尿蛋白量は両群でまったく差が認められなかった。このことから、suPAR 濃度の変化は必ずしもステロイド・免疫抑制薬による病態の改善とは関連しないものと考えられた。

最後に、ANCA 関連腎炎患者血清では年齢と腎機能をマッチさせた原発性糸球体疾患患者血清と比較しても有意に高値であったが、過去の報告により血清 suPAR 濃度は炎症状態により非特異的に上昇することが示されており、ANCA 関連腎炎における炎症状態が影響したと考えられた。

本研究においては統計学的に十分な検出力を有しているものの、対象患者・検体数は比較的少数であり、例えば FSGS の組織亜型間での血清 suPAR 濃度の差を検討するには不十分であった。また、腎生検の組織診断は各施設における病理医によるものであって標準化された診断ではなく、多少の誤差を生む可能性は否定できない。また測定系に関しては、これまで同種の臨床研究において世界中で使用されてきた市販の ELISA キットを使用した。このシステムはあらゆる形態の suPAR を認識している。仮に FSGS の病態に特異的な構造・形態の suPAR が存在するようであれば、それを特異的に検出する系が必要となろう。研究

デザインについては、本研究は一時点における横断研究であり、suPAR 濃度の変化と臨床経過の関係については検討できていない。今後、縦断研究により、腎炎・ネフローゼ症候群の経過と suPAR 濃度との関係について明らかになることが期待される。

以上のように、本研究の結果からは、FSGS の診断マーカーとして血清 suPAR 濃度が臨床的に応用できる可能性は残念ながら否定的であった。今後の研究の発展により、新たなバイオマーカーが発見され、臨床の場に応用されることを期待したい。

E. 結論

本研究の検討結果より、血清 suPAR 濃度は年齢・腎機能・炎症によって影響を受けることが見出され、特に腎疾患患者における解釈には腎機能低下を考慮する必要があると考えられた。また、血清 suPAR 濃度は FSGS と MCD を含む他の糸球体疾患を鑑別する際に有用なマーカーとは言えない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 *in press*
2. Wada T, Nangaku M. Novel roles of complement in renal diseases and their therapeutic consequences. *Kidney Int.* 2013 Sep;84(3):441-50.
3. 和田健彦. 膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症. *BIO Clinica*. 2013; 28(8): 726-731
4. 和田健彦. 近年明らかになったネフローゼ症候群をきたす液性因子. *内科*. 2013;112(4):767-770.
5. 和田健彦, 南学正臣. 補体異常と MPGN, DDD, C3GN. *腎と透析*. 2014 印刷中
6. 武曾 恵理, 斉藤 喬雄: 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) 報告 中長期予後の解析 *Therapeutic Research* 33(8): 1220-1222. 2012
7. 武曾 恵理, 斉藤 喬雄: 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの前向きコホ

ート研究(POLARIS 調査)報告 FSGS 症例とそれ以外の症例の効果および背景の比較

Therapeutic Research 33(2) : 211-213. 2012

8. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y, Komiya T, Ihara T, Yumura W, Sugiyama T, Joh K, Suzuki K. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. Clin Exp Nephrol. In press
9. Miyata H, Uno K, Ono T, Yashiro M, Fukatsu A, Kita T, Kimura T, Muso E: Low Density Lipoprotein Apheresis Ameliorates Interferon- Production in Patients With Nephrotic Syndrome. Ther Apher Dial. 2012 ;16(2):189-194

2.学会発表

1. 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. Circulating suPAR in Japanese patients with glomerular diseases: a multicenter cross-sectional study. Kidney Week 2013, Atlanta, U.S.A., November 2013
2. 和田健彦. ネフローゼ症候群に関連する新規液性因子に対するアフェレシス療法の展望. 第34回アフェレシス学会学術集会(ワークショップ) 軽井沢、2013年11月
3. 膜性腎症の抗原 PLA2R の測定方法の開発: 秋山真一. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜) 2012年6月1日
4. JNSCSの結果から見える一次性ネフローゼ症候群の疫学: 山本陵平, 今井圓裕, 横山仁, 松尾清一. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜) 2012年6月1日
5. 抗 PLA2R 自己抗体測定用 E L I S A の開発: 秋山真一, 丸山彰一, 松尾清一, 今井圓裕. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜) 2012年6月1日
6. 塚本達雄, 三宅崇文, 垣田浩子, 池田昌樹, 辻 宜樹, 遠藤知美, 古宮俊幸, 米本智美, 深澤 晃, 武曾恵理: 透析患者の末梢動脈疾患治療における LDL アフェレシスの位置づけ 第24回腎と脂質研究会. 2012.3.3(京都)
7. 武曾恵理: 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL - アフェレシスの前向きコホート研究

(POLARIS 調査)報告 中長期 予後の解析
第24回腎と脂質研究会 2012.3.3(京都)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

