

| | | | | | |
|---------------------|----------|---------------------|-------|--------------------|---------------|
| 聖隷浜松病院 | 小児科 | 京都府立医科大学附属病院 | 腎臓内科 | 徳島大学病院 | 腎臓内科 |
| 浜松医療センター | 腎臓内科 | 京都府立医科大学附属病院 | 腎臓内科 | 徳島大学病院 | 小児科 |
| 浜松医療センター | 泌尿器科 | 京都保健会京都民医連中央病院 | 内科 | 川島病院 | 腎臓内科 |
| 新都市病院 | 泌尿器科 | 京都大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 岩朝病院 | 外科 |
| 豊川市民病院 | 腎臓内科 | 洛和金首羽記念病院 | 腎臓内科 | 徳島赤十字病院 | 泌尿器科 |
| 蒲郡市民病院 | 小児科 | 桃仁会病院 | 腎臓内科 | 阿南医師会中央病院 | 泌尿器科 |
| 岡崎市民病院 | 腎臓内科 | 京都医療センター | 腎臓内科 | 麻植協同病院 | 泌尿器科 |
| 安城更生病院 | 泌尿器科 | 舞鶴共済病院 | 泌尿器科 | つるぎ町立半田病院 | 泌尿器科 |
| 刈谷豊田総合病院 | 内科 | 公立南丹病院 | 泌尿器科 | (独)地域医療機能推進機構高知西病院 | 内科 |
| 名鉄病院 | 泌尿器科 | 市立奈良病院 | 泌尿器科 | 近森病院 | 透析科・腎臓内科 |
| 名古屋掖済会病院 | 泌尿器科 | 高清水高井病院 | 泌尿器科 | 高知医療センター | 泌尿器科 |
| 中部労災病院 | 泌尿器科 | 済生会中和病院 | 泌尿器科 | 高知大学医学部附属病院 | 内分泌代謝・腎臓内科 |
| 協立総合病院 | 泌尿器科 | 宇陀市立病院 | 内科 | 高知大学医学部附属病院 | 小児科 |
| 名古屋市立緑市民病院 | 泌尿器科 | 奈良県立医科大学附属病院 | 第一内科 | 高知大学医学部附属病院 | 泌尿器科 |
| 名古屋医療センター | 腎臓内科 | 奈良医科大学附属病院 | 小児科 | 医療法人島津会樟多病院 | 外科 |
| 国家公務員共済組合連合会名城病院 | 泌尿器科 | 奈良県立医科大学附属病院 | 泌尿器科 | 愛媛県立中央病院 | 腎臓内科 |
| 名古屋市立西部医療センター | 腎臓透析内科 | 町立大淀病院 | 内科 | 松山赤十字病院 | 腎臓内科 |
| 愛知県がんセンター中央病院 | 泌尿器科 | 和歌山県立医科大学附属病院 | 小児科 | 国立病院機構四国がんセンター | 泌尿器科 |
| 名古屋大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 医療法人千徳会桜ヶ丘病院 | 腎センター | 愛媛大学医学部附属病院 | 腎臓科・呼吸器科・腎臓内科 |
| 名古屋大学医学部附属病院 | 泌尿器科 | 原泌尿器科病院 | 腎臓内科 | 愛媛大学医学部附属病院 | 泌尿器科 |
| 名古屋第二赤十字病院 | 小児腎臓科 | 神戸大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 愛媛県立今治病院 | 泌尿器科 |
| 名古屋第二赤十字病院 | 泌尿器科 | 神戸大学医学部附属病院 | 小児科 | 門司メディカルセンター | 泌尿器科 |
| 名古屋市立大学病院 | 泌尿器科 | 神戸大学医学部附属病院 | 泌尿器科 | 小倉記念病院 | 泌尿器科 |
| 藤田保健衛生大学病院 | 腎内科 | 医療法人社団神鋼会神鋼病院 | 泌尿器科 | 済生会八幡総合病院 | 泌尿器科 |
| トヨタ記念病院 | 腎・膠原病内科 | (独)地域医療機能推進機構神戸中央病院 | 内科 | 製鉄記念八幡病院 | 泌尿器科 |
| あいち小児保健医療総合センター | 腎臓科 | 西神戸医療センター | 腎臓内科 | 医療法人財団池友会福岡新水巻病院 | 泌尿器科 |
| 知多市民病院 | 泌尿器科 | 神戸百年記念病院 | 泌尿器科 | 中間市立病院 | 内科 |
| JA愛知厚生連江南厚生病院 | 内科 | 市立芦屋病院 | 小児科 | 福岡市立こども病院・感染症センター | 腎疾患科 |
| 小牧市民病院 | 腎臓内科 | 兵庫県立尼崎病院 | 腎臓内科 | 医療法人豊資会加野病院 | 泌尿器科 |
| 小牧市民病院 | 泌尿器科 | 兵庫県立西宮病院 | 腎臓内科 | (独)国立病院機構九州がんセンター | 泌尿器科 |
| 公立陶生病院 | 腎・膠原病内科 | 西宮市立中央病院 | 泌尿器科 | 社会医療法人青洲会福岡青洲会病院 | 腎臓内科 |
| 一宮市立市民病院 | 腎臓内科 | 兵庫医科大学病院 | 小児科 | 原三信病院 | 腎臓内科 |
| 一宮市立市民病院 | 泌尿器科 | 兵庫医科大学病院 | 泌尿器科 | 原三信病院 | 泌尿器科 |
| 岐阜市民病院 | 泌尿器科 | 市立伊丹病院 | 泌尿器科 | 九州大学病院 | 腎疾患治療部 |
| 揖斐厚生病院 | 泌尿器科 | 医療法人回生会宝塚病院 | 内科 | 九州大学病院 | 小児科 |
| 木沢記念病院 | 腎臓内科 | 宝塚市立病院 | 腎臓内科 | 九州大学病院 | 泌尿器科 |
| 市立四日市病院 | 小児科 | 宝塚市立病院 | 泌尿器科 | 福岡山王病院 | 小児科 |
| 鈴鹿回生病院 | 腎臓内科 | 姫路聖マリア病院 | 泌尿器科 | 福岡赤十字病院 | 腎臓内科 |
| (独)国立病院機構三重中央医療センター | 泌尿器科 | 明石市立市民病院 | 泌尿器科 | 福岡赤十字病院 | 小児科 |
| 三重大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 医療法人社団栄宏会小野病院 | 小児科 | 福岡赤十字病院 | 泌尿器科 |
| 医療法人社団岡波総合病院 | 透析科 | 鳥取県立中央病院 | 小児科 | 公立学校共済組合九州中央病院 | 腎臓内科 |
| 尾鷲総合病院 | 内科 | 鳥取大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 福岡大学筑紫病院 | 泌尿器科 |
| 大津市民病院 | 泌尿器科 | 鳥取大学医学部附属病院 | 小児科 | 久留米大学病院 | 腎臓内科 |
| 滋賀医科大学附属病院 | 腎臓内科 | 米子医療センター | 泌尿器科 | 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 | 腎臓内科 |
| 滋賀医科大学附属病院 | 小児科 | 労働者健康福祉機構山陰労災病院 | 腎臓内科 | 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 | 泌尿器科 |
| 近江八幡市立総合医療センター | 泌尿器科 | 松江赤十字病院 | 泌尿器科 | 国立病院機構膳野医療センター | 小児科 |
| 市立長浜病院 | 腎臓代謝内科 | 島根大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 佐賀大学医学部附属病院 | 腎臓内科 |
| (公)田附興風会医学研究所北野病院 | 腎臓内科 | 島根県立中央病院 | 小児科 | 長崎腎病院 | 内科 |
| 田附興風会北野病院 | 泌尿器科 | 岡山済生会総合病院 | 内科 | 長崎みなとメディカルセンター市民病院 | 泌尿器科 |
| 大阪回生病院 | 泌尿器科 | 岡山市立市民病院 | 泌尿器科 | 長崎大学病院 | 泌尿器科 |
| 淀川キリスト教病院 | 泌尿器科 | 岡山大学病院 | 泌尿器科 | 日本赤十字社長崎原爆病院 | 泌尿器科 |
| 大阪市立総合医療センター | 腎臓・高血圧内科 | 重井医学研究所附属病院 | 小児科 | 諫早総合病院 | 内科 |
| 大阪市立総合医療センター | 小児総合診療科 | (独)国立病院機構岡山医療センター | 腎臓内科 | 長崎島原病院 | 泌尿器科 |
| 大阪府立成人病センター | 泌尿器科 | NKO岡山医療センター | 泌尿器科 | 佐世保市立総合病院 | 腎臓内科 |
| 国家公務員共済組合連合会大手前病院 | 腎臓内科 | 岡山労災病院 | 泌尿器科 | 佐世保共済病院 | 腎臓内科 |
| 大阪赤十字病院 | 泌尿器科 | 医療法人創和会しげい病院 | 内科 | 嶋田病院 | 内科 |
| 大阪市立大学医学部附属病院 | 泌尿器科 | 倉敷成人病センター | 泌尿器科 | 熊本大学医学部附属病院 | 腎臓内科 |
| 多根総合病院 | 泌尿器科 | 倉敷中央病院 | 腎臓内科 | 熊本大学医学部附属病院 | 小児科 |
| (独)地域医療機能推進機構大阪病院 | 泌尿器科 | 水島協同病院 | 内科 | 松下会あけぼのクリニック | 腎臓内科 |
| 社会医療法人豊岳会南大阪病院 | 内科 | 福山泌尿器病院 | 泌尿器科 | 熊本赤十字病院 | 小児科 |
| 市立豊中病院 | 腎臓内科 | 福山医療センター | 泌尿器科 | 熊本赤十字病院 | 泌尿器科 |
| 箕面市立病院 | 小児科 | 福山市民病院 | 泌尿器科 | 熊本中央病院 | 腎臓科 |
| 箕面市立病院 | 泌尿器科 | JA尾道総合病院 | 泌尿器科 | 熊本中央病院 | 小児科 |
| 市立池田病院 | 腎臓内科 | 興生総合病院 | 内科 | 熊本中央病院 | 泌尿器科 |
| 国立循環器病研究センター | 高血圧・腎臓科 | 土谷総合病院 | 人工腎器部 | 熊本労災病院 | 泌尿器科 |
| 大阪医科大学附属病院 | 腎臓内科 | 広島市立安佐市民病院 | 泌尿器科 | 水俣市立総合医療センター | 泌尿器科 |
| 関西医科大学附属流井病院 | 小児科 | 星野外科クリニック | 外科 | 大分県立病院 | 泌尿器科 |
| 松下記念病院 | 腎不全科 | 県立広島病院 | 腎臓内科 | 大分県厚生連鶴見病院 | 腎臓内科 |
| 市立ひらかた病院 | 泌尿器科 | 県立広島病院 | 小児腎臓科 | 大分大学医学部附属病院 | 泌尿器科 |
| 有澤総合病院 | 泌尿器科 | 広島大学病院 | 腎臓内科 | 医療法人日光会白石病院 | 消化器内科 |
| JCHO星ヶ丘医療センター | 小児科 | 広島大学病院 | 泌尿器科 | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 | 泌尿器科 |
| 阪南中央病院 | 小児科 | 医療法人中央内科クリニック | 内科 | 鹿児島大学病院 | 泌尿器科 |
| 医療法人徳州会松原徳州会病院 | 泌尿器科 | 中国労災病院 | 泌尿器科 | 公益財団法人昭和会今給黎総合病院 | 泌尿器科 |
| 済生会富田林病院 | 泌尿器科 | 呉共済病院 | 腎臓内科 | 医療法人青仁会池田病院 | 腎臓内科 |
| 柏友クリニック | 内科 | JA広島総合病院 | 小児科 | 出水都医師会広域医療センター | 泌尿器科 |
| 近畿大学医学部附属病院 | 小児科 | 山口県立総合医療センター | 泌尿器科 | 医療法人八重瀬会同仁病院 | 内科 |
| (独)労働者健康福祉機構大阪労災病院 | 腎臓内科 | 済生会下関総合病院 | 泌尿器科 | 琉球大学医学部附属病院 | 腎泌尿器外科 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター | 腎・代謝科 | 高松赤十字病院 | 腎不全外科 | 中頭病院 | 腎臓内科 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター | 泌尿器科 | 香川大学医学部附属病院 | 腎臓内科 | 沖縄県立中部病院 | 泌尿器科 |
| ベルランド総合病院 | 泌尿器科 | 香川大学医学部附属病院 | 泌尿器科 | 沖縄県立北部病院 | 腎臓内科 |
| 京都第二赤十字病院 | 泌尿器科 | 医療法人財団博仁会キナシ大林病院 | 内科 | | (順不同) |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：IgA腎症ワーキンググループ

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

研究分担者

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

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 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
片瀨 律子 福岡東医療センター内科 部長
木村健二郎 東京高輪病院 院長
佐藤 光博 仙台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
城 謙輔 東北大学大学院医科学専攻病理病態学講座 病理診断学分野客員教授
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
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 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 胃腸
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
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

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27年1月27日現在、参加施設は51施設、登録症例数は1034例である。透析導入リスクの分類が可能であった431例のうち、追跡データが入手できた370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138例中2例（1.4%）、中等リスク群で128例中3例（2.3%）、高リスク群で75例中7例（9.3%）、超高リスク群29例中9例（31.0%）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。平均38～42ヶ月の追跡期間における血清Cr値の50%増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示唆された。

「IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」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1,088症例を解析した。観察期間の中央値は6.6年であった。血清Crが基礎値の1.5倍もしくは末期腎不全に達した症例は、臨床的重症度C-Grade I群で12例（3.0%）、C-Grade IIで37例（9.1%）、C-Grade IIIで82例（33.1%）であり、累積イベント発生率には3群間で有意差が見られた。さらに、C-Grade I群をeGFR 60 ml/min/1.73m²以上のC-Grade Ia群336例（31.8%）と未満のC-Grade Ib群65例（6.2%）の2群に細分化した4群での予後比較でも、C-Grade Ib群ではC-Grade Ia群に比して有意な累積イベント発生率の増加が見られた。以上より、C-Gradeは予後を識別できる妥当な分類であると考えられた。C-Grade Ib群ではC-Grade Ia群に比しイベント発生率が有意に高いことから、C-Grade I群をeGFR 60 ml/min/1.73m²以上に限定した方が、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。

【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I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I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. 研究結果

平成27年1月27日現在で、倫理委員会または治験審査委員会（IRB）による本研究のプロトコルの承認を得た施設は51施設、登録症例は1,034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968例（93.6%）および661例（63.9%）である。臨床データが解析可能であった1034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121例(11.7%)であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は0.55g/日、血清CrおよびeGFRの平均値はそれぞれ1.0mg/dlおよび74ml/分/1.73m²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431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、扁桃摘除術+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(178例)で32%と14%、中等リスク群(144例)で35%と28%、高リスク群(80例)で35%と28%、超高リスク群(31例)で32%と36%に施行され、RA系阻害薬は低リスク群で31%、中等リスク群で65%、高リスク群で81%、超高リスク群で94%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、追跡データが入りできた370例(低リスク群138例、中等リスク群128例、高リスク群75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(370例)
(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2例(1.4%)、中等リスク群で3例(2.3%)、高リスク群で7例(9.3%)、超高リスク群で9例(31.0%)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リスク群には無く、中等リスク群で1例(0.8%)、高リスク群で3例(4.0%)、超高リスク群で6例(20.7%)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。

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。

D. 考察

平均38~42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、低リスク群、C-Grade I、H-Grade Iに比べて他群の腎生存率が有意に低かった。

蛋白尿の寛解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、低リスク群、C-Grade I、H-Grade Iでいずれも70~80%と高い寛解率が得られていた。

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、症例の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. 2014;18(3):475-80.

2. 学会発表

- 川村哲也、鈴木祐介、城謙輔ら. IgA腎症前向きコホート研究による我が国の予後分類の検証. 第57回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014年7月

G. 知的財産権の出願・登録状況 とくになし

【IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究】

A. 研究目的

IgA腎症診療指針—第3版—では、約300例の後向き研究結果に基づく新たな臨床ならびに

| | 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 | 63:75 | 60:68 | 35:40 | 20:9 | ns |
| 年齢 | 30.2 | 33.8 | 47.0 | 41.6 | <0.0001 |
| 血圧(mmHg) | 115/70 | 121/73 | 127/79 | 141/85 | <0.0001 |
| 尿蛋白(g/day) | 0.24 | 0.77 | 1.14 | 2.07 | <0.0001 |
| eGFR(ml/min) | 89.8 | 83.0 | 53.7 | 35.8 | <0.0001 |
| 経過観察期間(月) | 37.6 | 42.0 | 40.2 | 39.1 | |

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。

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」を開始した。後向き研究においても解析法の工夫により、短期間で日常臨床に活用可能な有用な情報がある程度質の高いエビデンスとして得ることが可能である。

B. 研究方法

本研究は 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 歳以上の全症例を対象とした。登録された症例における治療方法の特性を明らかにする目的で、各治療方法について腎生検からの期間および治療の内容を検討した。また、臨床的重症度分類の妥当性を検討するために、主要エンドポイントを血清 Cr の 1.5 倍化と末期腎不全（透析導入・腎移植）とし、イベント発症の比較検討を行った。

（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. 結果および考案

全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1088 症例を解析した。観察期間は中央値 6.6 年（四分位範囲 2.2 年～8.7 年）であった。

登録記載された治療方法は、扁桃パルス 233 例（21.4%）、パルス 128 例（11.8%）、扁桃経口 PSL 42 例（3.9%）、経口 PSL 163 例（15.0%）、扁桃単独 73 例（6.7%）、保存治療 449 例（41.3%）であった。扁桃に関しては、腎生検からの期間は中央値で 88.5 日であったが、その分布は腎生検前 52 年より腎生検後 10.2 年と幅広いものであった。パルス療法に関しては、腎生検から開始までの期間は中央値で 54.0 日、腎生検前 2.5 年前から後 10.0 年までの期間に分布していた。また、扁桃パルス群における扁桃からパルス療法までの期間は中央値 9 日間で、範囲は扁桃前 8.1 年より扁桃後 12.7 年の期間であった。経口 PSL についても同様に、腎生検から治療開始までの期間の中央値は 35 日であったが、腎生検前 2.6 年より腎生検後 10.2 年までの幅広い期間に開始されていた。経口 PSL の一日量は中央値で 30mg、範囲は 10mg～70mg で、隔日投与が 23%、残りは連日投与であった。経口 PSL 一日量が 20mg 以上の期間は中央値 3 ヶ月で、期間の範囲は 0 ヶ月から 55 ヶ月であった。パルス療法については 1 回ステロイド投与量 500mg が 86.4% を占め、250mg～1000mg の範囲であった。パ

ルス回数は 1 回が 43.4% ともっとも多く、3 回 43.1%、2 回 13.1%、5 回 0.3% であった。

臨床的重症度を判明できた 1055 症例において、C-Grade I は 401 例（38.0%）、C-Grade II は 406 例（38.5%）、C-Grade III は 248 例（23.5%）であった。

表 1. 各臨床的重症度群の臨床的背景の比較

| | C-Grade Ia | C-Grade Ib | C-Grade II | C-Grade III | P 値 |
|--------------|------------|------------|------------|-------------|---------|
| 男女比 | 156:180 | 39:26 | 192:214 | 143:105 | 0.010 |
| 年齢 | 29 | 56 | 31 | 51 | <0.0001 |
| 血圧(mmHg) | 118/70 | 130/79 | 120/72 | 135.5/80 | <0.0001 |
| 尿蛋白(g/day) | 0.20 | 0.26 | 1.00 | 1.32 | <0.0001 |
| eGFR(ml/min) | 91.1 | 49.4 | 83.6 | 45.2 | <0.0001 |
| 経過観察期間(年) | 5.6 | 6.5 | 7.5 | 6.9 | 0.006 |

（年齢、血圧、尿蛋白、eGFR、経過観察期間は中央値）

血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、C-Grade I 群で 12 例（3.0%）

[C-Grade Ia 群 4 例（1.2%）、C-Grade Ib 群 8 例（12.3%）、C-Grade II で 37 例（9.1%）、C-Grade III で 82 例（33.1%）であった。累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた（図 1）。さらに、臨床的重症度 C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例（31.8%）と未満の C-Grade Ib 群 65 例（6.2%）の 2 群に細分化した 4 群での予後比較もあわせて行った。この 4 群間の比較では C-Grade Ia 群に比して、C-Grade Ib 群では有意な累積イベント発生率の増加が見られ、また、C-Grade Ia 群を基準とした場合では、C-Grade I 群を基準とした場合の 3 群間での比較よりも C-Grade II 群および C-Grade III 群とのハザード比が大きくなった（図 2）。

図 1. 臨床的重症度別の S-Cr1.5 倍増発生率の比較-1

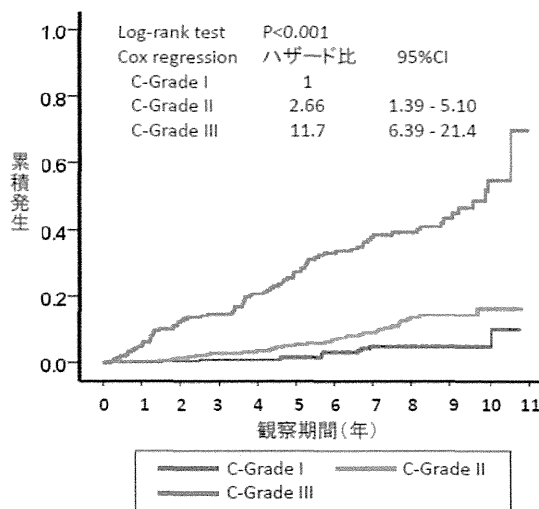
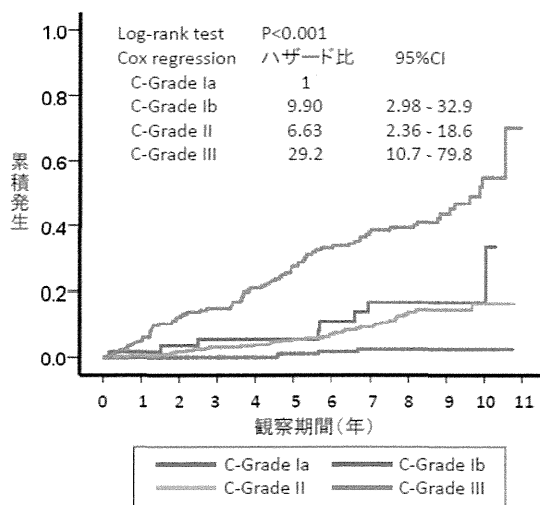


図2. 臨床的重症度別のS-Cr1.5倍増発生率の比較-2



本研究に登録された症例における各治療法の治療時期ならびに治療内容は様々であり、治療法による予後の比較には、治療法の合理的な選択基準を設けるべきと考えられた。また、臨床的重症度の最も低いC-Grade Ia群では他の群に比して観察期間が有意に短いことより、経過の良い症例では経過観察が十分になされていない可能性が示唆された。

本研究において、臨床的重症度分類は有意なイベント発症率の差異が3群間において認められた。したがって、本分類は予後を識別できる妥当な重症度分類であると考えられた。そして、生検時の尿蛋白が0.5g/日未満のC-Grade I群のうち、eGFR 60 ml/min/1.73m²未満のC-Grade Ib群の症例ではeGFR60 ml/min/1.73m²以上のC-Grade Ia群の症例に比し年齢や血圧が有意に高く、さらにイベント発症率が有意に高いこと、そして、C-Grade Ia群に対するC-Grade II群およびC-Grade III群とのハザード比は、C-Grade I群に対するものに比して高くなったことより、C-Grade I群をeGFR 60 ml/min/1.73m²で2群に分けたほうが、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。今後、現在行われている前向き研究とあわせ、臨床的重症度分類の妥当性を検討する必要があると考えられた。

今後、集積されたデータを用いて、各治療法の腎予後や尿所見へ及ぼす影響をはじめ、多数の事項を明らかにできると思われる。

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. Interim Analysis of The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN.

The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.

2. Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
3. 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら. 機能の比較的維持されたIgA腎症における蛋白尿の差異による治療効果. 第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、日本.

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：IgA腎症ワーキンググループ・病理班

研究協力者

| | |
|-------|----------------------------|
| 清水 章 | 日本医科大学解析人体病理学 教授 |
| 城 謙輔 | 東北大学大学院・医科学専攻・病理病態学講座 客員教授 |
| 片渕 律子 | 福岡東医療センター内科 部長 |
| 橋口 明典 | 慶應義塾大学医学部病理学 助教 |
| 久野 敏 | 福岡大学医学部病理学 准教授 |

研究要旨

IgA 腎症分科会病理班の目的は、後ろ向き研究で得られた組織学的重症度分類を 前向きコホートにおいて検証すること、Oxford 国際分類ならびに我が国の組織学的重症度分類（日本分類）の 2 重の基準をどのように扱うかについて、それぞれの分類の特徴に関するエビデンスを出すことであった。さらに、上記の 2 つ分類と分類を構成する病変に関して、病理医間の診断の再現性、病変と臨床データとの相関性、病変の治療による反応性に関するエビデンスをも求めた。まず、前向きコホート研究に登録された 411 症例（観察期間：6-90 ヶ月）について検討したところ、Oxford 研究のコホートと比較して、追跡期間が短く、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かった。エンドポイントを、腎機能予後に関して血清 Cr 値 1.5 倍、蛋白尿寛解に関して一日尿蛋白排泄量 0.3g 未満を用い、Cox 比例ハザードモデルにて検討を行った結果、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測に関して、JHG 分類 (Lumped system) が Oxford 分類 (split system) を凌駕していた。Oxford 分類 (split system) は記述的分類であり、その組み合わせがより高い予後予測性を示したが、JHG 分類に劣っていた。JHG 分類 (lumped system) は grade による段階的評価で、grade III 以上が強い予後予測性を示し、コホートの多様性に対応した。活動性半月体は分節性硬化に進展する前段階の前向きコホートでは独立した予後予測因子にならなかった (橋口、城)。5 名の病理医間での再現性では、Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定した日本分類は Oxford 分類より再現性が高かった (久野)。臨床病理相関に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサングウム細胞増多スコア (MS), SS, EX に軽度の相関があった。蛋白尿は、MS、管内性細胞増多 (EN)、EX、GS、SS、T に弱い相関が認められた (清水)。病変の治療反応性に関する研究では、非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変 >10%、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値であると思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade, M, T に関係なくみられた。無作為前向き研究における扁桃摘出 + ステロイドパルス療法群とステロイドパルス単独療法群の尿蛋白寛解と病変の関係に関する解析では尿蛋白寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出 + ステロイドパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 II 以上、慢性病変 20% より大、M1 が扁桃摘出 + ステロイドパルスの適応の目安になる可能性が示唆された (片渕)。

【日本分類と Oxford 分類の比較】(城、橋口)

A. 研究目的

JHG 分類 (Japanese Histological Grade Classification) は、active crescent (GRES), global sclerosis (GS), segmental sclerosis (SS) and fibrous crescent より成立する lumped system であり、一方、Oxford 分類は mesangial hypercellularity (MES), endocapillary hypercellularity (END), SS, and interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA; T1, T2) よりなる split system である。その両者を前方視研究 411 症例のコホートにおいて、腎機能予後 prediction on renal functional decline (RFD) と蛋白尿寛解 proteinuric remission (PUR) の予測性を比較することを目的とした。

B. 研究方法

[コホートの選択]

厚労省 IgA 腎症研究班前方視研究では、腎生検時の GFR と蛋白尿に制限がなく、過去・現在の投薬の有無によっても制限は設けない。糖尿病などの合併疾患の症例や続発性 IgA 沈着症、IgA 血管炎は除いた。一方、オックスフォード研究では、GFR: 30ml/min/1.73m² 以上、蛋白尿: 成人・小児 >0.5g/24hrs (上限なし) または、蛋白・クレアチニン比 >0.5/1.73m² で、過去・現在の投薬の有無によって制限は設けない

[統計的手法]

Survival analysis : Cox regression :

- 1) 腎機能予後 Renal functional decline (RFD): Endpoint: 1.5 time's increase of eGFR
- 2) 蛋白尿寛解 Renal proteinuric remission (PUR): Endpoint: daily proteinuria less than 0.3g/day.

組織学的評価項目としては、日本分類である組織学的重症度分類 (H-Grade I / II / III / IV)、急性病変の有無 (係蹄壊死、細胞/線維細胞半月体: GRES)、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。

C. 研究結果

前向き研究コホートでは、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、分節性硬化 (SS)、間質線維化 (T) において軽症例が多い特徴があった。(図 1)

図 1

Clinical profile of the Cohort

| Clinical profile at time of biopsy | Oxford Study | Japanese Retrospective Study | Japanese Prospective Study |
|--|----------------|------------------------------|----------------------------|
| Cohort | 265 | 233 | 411 |
| Median age (yrs) | 30 (4-73) | 36 (18-70) | 36 (4-85) |
| Female | 28% | 49% | 51% |
| Pediatric at time of biopsy (<18 yrs) | 22% | 0% | 14% |
| Ethnicity | | | |
| Caucasian/ African/ Asian/ Other | 66.3/ 27.4% | Japanese | Japanese |
| MAP (mmHg) | 98 ± 17 | 94 ± 14 | 90 ± 14 |
| e-GFR (ml/min/1.73m ²) | 83 ± 36 | 78 ± 25 | 78 ± 30 |
| Proteinuria (g/day) | 1.7 (0.5-18.5) | 0.8 (0.0-7.6) | 0.56 (0-38.8) |
| Period of follow-up (months) | 69 (12-268) | 110 (17-602) | 30 (6-90) |
| Treated with RAS blockade (ACEI/ARB) | 74% (68% 22%) | 77% | 53% |
| Steroid | 29% | 35% | 51% |
| eGFR slope (ml/min/1.73m ² /yr) | -3.5 ± 8.4 | -2.9 ± 3.8 | -0.04 ± 0.8 |

a. 腎機能予後 Renal functional decline (RFD) に関して

Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine としたとき、Oxford 分類の MEST からは、Univariate では MES と T1, T2 が、Multivariate では、T1 と T2 が独立因子として選ばれた (図 2)。

図 2

Prospective Study: Oxford classification (MEST) predicting RFD Cox regression analysis
Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine

(Univariate)

| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit |
|-----------|------|-------------|---------|-------------|-------------|
| MES | 2.13 | 0.00 | 8.43 | 2.35 | 30.24 |
| END | 0.09 | 0.90 | 1.09 | 0.28 | 4.23 |
| SS | 1.45 | 0.16 | 4.27 | 0.56 | 32.64 |
| T1 (1, 2) | 2.22 | 0.00 | 9.21 | 2.56 | 33.09 |

(Multivariate)

| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit |
|-----|--------|-------------|---------|-------------|-------------|
| MES | 1.19 | 0.12 | 3.30 | 0.73 | 14.86 |
| END | (0.52) | 0.47 | 0.60 | 0.15 | 2.41 |
| SS | 0.03 | 0.98 | 1.03 | 0.11 | 9.83 |
| T1 | 1.94 | 0.02 | 6.93 | 1.32 | 36.30 |
| T2 | 3.09 | 0.00 | 21.92 | 2.73 | 175.85 |

ii) JHG 分類では、H-G 2, 3, 4 が H-G 1 に対して独立した因子であった。また、ステロイド療法と ARB or ACEI で補正しても同様であった (図 3)。

図 3

Prospective study: Histological grade 1,2,3,4 in JHG predicting RFD Cox regression analysis (multivariate)
Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine

| | B | probability | Exp (B) | Lower Limit | Upper Limit |
|-----------|------|-------------|---------|-------------|-------------|
| H-grade 1 | | | | | |
| H-grade 2 | 2.24 | 0.05 | 9.41 | 1.05 | 84.17 |
| H-grade 3 | 3.27 | 0.00 | 26.29 | 3.07 | 225.29 |
| H-grade 4 | 4.63 | 0.00 | 102.88 | 11.46 | 923.61 |

| | B | Probability | Exp (B) | Lower Limit | Upper Limit |
|----------------|------|-------------|---------|-------------|-------------|
| H-grade 1 | | | | | |
| H-grade 2 | 2.24 | 0.05 | 9.36 | 0.99 | 88.44 |
| H-grade 3 | 3.17 | 0.01 | 23.75 | 2.55 | 220.86 |
| H-grade 4 | 4.85 | 0.00 | 127.56 | 12.16 | 1337.91 |
| Steroid (1,46) | 0.01 | 0.97 | 0.23 | 0.07 | 0.73 |
| ARBorACEI | 0.95 | 0.38 | 2.59 | 0.31 | 21.90 |

steroid, ARB or ACEI, initial GFR, initial UPE, and initial MAP で補正しても、H-G 3 と 4 が

独立した因子であった。一方、Oxford 分類では独立した因子はなかった(図4)。

図4

Prospective study: Oxford classification (MEST) and JHGC predicting RFD
Cox regression analysis (multivariate) (Adjusted by clinical parameters)
Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine

| | Oxford | | | | | |
|-----------|--------|-------------|---------|------------|------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | LowerLimit | UpperLimit | Exp(B) 95% CI |
| MES | 0.93 | 0.25 | 2.55 | 0.53 | 12.32 | |
| END | (0.70) | 0.39 | 0.50 | 0.10 | 2.47 | |
| SS | 0.33 | 0.78 | 1.39 | 0.13 | 14.41 | |
| T1 | 0.93 | 0.34 | 2.52 | 0.37 | 17.15 | |
| T2 | 1.56 | 0.24 | 4.74 | 0.36 | 63.06 | |
| UPE0 | 0.10 | 0.08 | 1.10 | 0.99 | 1.23 | |
| eGFR0 | (0.04) | 0.06 | 0.96 | 0.92 | 1.00 | |
| MAP | 0.01 | 0.76 | 1.01 | 0.96 | 1.06 | |
| Steroid | (1.31) | 0.08 | 0.27 | 0.06 | 1.14 | |
| ARBorACEI | 0.22 | 0.84 | 1.25 | 0.14 | 11.52 | |

| | JHGC | | | | | |
|-----------|--------|-------------|---------|------------|------------|---------------|
| | B | probability | Exp (B) | LowerLimit | UpperLimit | Exp(B) 95% CI |
| HGrade1 | | | | | | |
| HGrade2 | 2.04 | 0.08 | 7.72 | 0.77 | 77.42 | |
| HGrade3 | 2.55 | 0.04 | 12.79 | 1.17 | 140.39 | |
| HGrade4 | 3.74 | 0.00 | 42.04 | 3.18 | 555.84 | |
| UPE0 | 0.10 | 0.13 | 1.10 | 0.97 | 1.25 | |
| eGFR0 | (0.02) | 0.37 | 0.98 | 0.95 | 1.02 | |
| MAP | 0.02 | 0.22 | 1.03 | 0.99 | 1.07 | |
| Steroid | (1.32) | 0.02 | 0.27 | 0.09 | 0.84 | |
| ARBorACEI | 0.43 | 0.70 | 1.54 | 0.18 | 13.32 | |

b. 蛋白尿寛解 Renal proteinuric remission (PUR)に関して:

(Endpoint: daily proteinuria less than 0.3g/day)としたとき、

i) Oxford分類 (MEST)からは Univariate ならびに Multivariate 解析により T1が独立した負の因子として選ばれた。しかし、JHGC を加えると JHGC 分類のみが選ばれた(p<0.01), スteroid と ARB or ACEI で補正しても同様であった。

ii) steroid, ARB or ACEI, initial GFR, initial UPE, and initial MAPで補正しても、JHGC 分類では、H-G 3、steroid 療法、MAP が選ばれた (p<0.01), 一方、Oxford 分類 (MEST) では、組織分類の病変は選択されず、steroid 療法が選ばれた (図5)。

図5

Prospective study: Oxford classification (MEST) and JHGC predicting PUR
Cox regression analysis (multivariate) adjusted by clinical parameters
Endpoint: 0.3 g/day of proteinuria

| | Oxford | | | | | |
|-----------|--------|-------------|---------|------------|------------|---------------|
| | B | probability | Exp (B) | LowerLimit | UpperLimit | Exp(B) 95% CI |
| MES | (0.17) | 0.34 | 0.84 | 0.58 | 1.21 | |
| END | 0.02 | 0.91 | 1.02 | 0.72 | 1.44 | |
| SS | (0.06) | 0.76 | 0.94 | 0.64 | 1.38 | |
| T1 | (0.12) | 0.59 | 0.89 | 0.57 | 1.38 | |
| T2 | (0.53) | 0.47 | 0.59 | 0.14 | 2.53 | |
| UPE0 | (0.06) | 0.22 | 0.94 | 0.85 | 1.04 | |
| eGFR0 | 0.00 | 0.36 | 1.00 | 1.00 | 1.01 | |
| MAP | (0.01) | 0.07 | 0.99 | 0.97 | 1.00 | |
| Steroid | 0.50 | 0.01 | 1.25 | 1.16 | 2.35 | |
| ARBorACEI | (0.09) | 0.61 | 0.91 | 0.64 | 1.30 | |

| | JHGC | | | | | |
|-----------|--------|-------------|---------|------------|------------|---------------|
| | B | probability | Exp (B) | LowerLimit | UpperLimit | Exp(B) 95% CI |
| HGrade1 | | | | | | |
| HGrade2 | (0.13) | 0.48 | 0.87 | 0.60 | 1.27 | |
| HGrade3 | (0.85) | 0.01 | 0.41 | 0.21 | 0.80 | |
| HGrade4 | (0.78) | 0.20 | 0.46 | 0.14 | 1.52 | |
| UPE0 | (0.04) | 0.31 | 0.96 | 0.88 | 1.04 | |
| eGFR0 | 0.00 | 0.56 | 1.00 | 1.00 | 1.01 | |
| MAP | (0.02) | 0.03 | 0.98 | 0.97 | 1.00 | |
| Steroid | 0.55 | 0.00 | 1.72 | 1.23 | 2.45 | |
| ARBorACEI | (0.02) | 0.89 | 0.98 | 0.69 | 1.39 | |

D. 結論

1. 前向き研究コホートは、Oxford 研究コホートに比して 観察期間は短く、eGFR decline が軽症で IgA 腎症の早期のコホートを代表している。

2. 前向き研究コホート 411 症例において、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測に関して JHGC 分類 (Lumped system) が Oxford 分類 (split system) を凌駕していた。

Oxford 分類のように、MEST の単独病理パラメータの有無が予後を決定できればそれに越したことはない。しかし、腎機能予後と蛋白尿予後の予測性は JHG 分類に劣っていた。

E. 問題提起 1

MEST の組み合わせでは、JHG 分類と比較してどうか?

1. Univariate 解析では、腎機能予後ならびに蛋白尿予後とも MIT01、EOT01、MISIT01 など、メサングウム細胞増多、分節性硬化、間質線維化の組み合わせが選ばれた。また、その組み合わせは、MEST 単独より予測性が高かった。

2. しかし、Multivariate 解析により、上記の組み合わせのそれぞれも JHG 分類に劣っていた (図6)。

図6

| | 腎機能予後 | | | | | |
|---------|--------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| M0S01 | (0.10) | 0.93 | 0.90 | 0.08 | 9.96 | |
| M0T01 | 0.71 | 0.56 | 2.03 | 0.18 | 23.36 | |
| M1S01 | 3.16 | 0.48 | 23.49 | 0.00 | 15536.36 | |
| M1T01 | 2.43 | 0.02 | 11.41 | 1.46 | 89.37 | |
| E0S01 | 0.76 | 0.48 | 2.14 | 0.26 | 17.80 | |
| E0T01 | 2.07 | 0.01 | 7.91 | 1.53 | 40.79 | |
| E1S01 | 3.42 | 0.56 | 30.62 | 0.00 | 2650325.13 | |
| E1T01 | 5.26 | 0.34 | 192.57 | 0.00 | 9999244.43 | |
| M1S1T01 | 2.27 | 0.03 | 9.63 | 1.23 | 75.50 | |

| | (multivariate) | | | | | |
|--------|----------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| M1T01 | 1.32 | 0.22 | 3.74 | 0.46 | 30.63 | |
| Hscore | 1.31 | 0.00 | 3.72 | 1.56 | 8.87 | |

| | (multivariate) | | | | | |
|---------|----------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| M1S1T01 | 1.24 | 0.25 | 3.46 | 0.43 | 28.08 | |
| Hscore | 1.28 | 0.00 | 3.61 | 1.51 | 8.63 | |

| | (multivariate) | | | | | |
|-----------|----------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| M1S1T01 | 1.04 | 0.34 | 2.82 | 0.33 | 24.20 | |
| Hscore | 1.37 | 0.00 | 3.92 | 1.56 | 9.85 | |
| Steroid | (0.79) | 0.21 | 0.45 | 0.13 | 1.57 | |
| ARBorACEI | 0.22 | 0.84 | 1.25 | 0.15 | 10.70 | |

問題提起 2

活動性半月体の影響はどうか?

Oxford 分類に CRES を加えて腎機能予後と蛋白尿寛解を Cox 解析にて解析した。

1. 腎機能予後では、T1、T2 が選ばれ、CRES は選ばれなかった。HGgrade を加えると、T が消え、HGgrade が選ばれた。

2. 蛋白尿寛解では、T1 が選ばれ、CRES は選ばれなかった。HGgrade を加えると、T が消え、HGgrade が選ばれた。Steroid と ARB/ACEI で補正すると、HGgrade とステロイド療法が残った (図7)。

Prospective Study: Oxford classification (MEST) predicting RFD Cox regression analysis (multivariate)
Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine

| | RFD (95% CI) | | | | | |
|------|--------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| MES | 1.25 | 0.10 | 3.49 | 0.78 | 15.61 | |
| END | (0.15) | 0.85 | 0.86 | 0.18 | 4.11 | |
| SS | 0.12 | 0.92 | 1.12 | 0.12 | 10.85 | |
| T1 | 1.94 | 0.02 | 6.92 | 0.58 | 76.69 | |
| T2 | 3.11 | 0.00 | 22.99 | 2.84 | 178.15 | |
| CRES | (0.77) | 0.30 | 0.46 | 0.11 | 1.99 | |

| | RFD (95% CI) | | | | | |
|--------|--------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| MES | 0.87 | 0.27 | 2.38 | 0.51 | 11.12 | |
| END | 0.14 | 0.87 | 1.16 | 0.22 | 6.13 | |
| SS | (0.17) | 0.93 | 0.90 | 0.09 | 9.10 | |
| T1 | 1.16 | 0.18 | 3.19 | 0.58 | 17.69 | |
| T2 | 1.49 | 0.22 | 4.42 | 0.40 | 48.40 | |
| CRES | (1.00) | 0.18 | 0.34 | 0.07 | 1.65 | |
| Hscore | 1.00 | 0.02 | 2.73 | 1.19 | 6.27 | |

| | RFD (95% CI) | | | | | |
|-----------|--------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------------|
| | B | Probability | Exp (B) | Lower limit | Upper limit | Exp(B) 95% CI |
| MES | 0.59 | 0.49 | 1.80 | 0.34 | 9.36 | |
| END | 0.52 | 0.56 | 1.69 | 0.30 | 9.64 | |
| SS | 0.22 | 0.86 | 1.24 | 0.12 | 12.85 | |
| T1 | 0.77 | 0.41 | 2.17 | 0.35 | 13.53 | |
| T2 | 0.89 | 0.47 | 2.43 | 0.22 | 27.41 | |
| CRES | (0.87) | 0.30 | 0.42 | 0.08 | 2.18 | |
| Hscore | 1.13 | 0.01 | 3.10 | 1.26 | 7.53 | |
| Steroid | (1.44) | 0.05 | 0.23 | 0.05 | 1.02 | |
| ARBorACEI | 0.73 | 0.53 | 2.08 | 0.21 | 20.76 | |

F. 考察

1. 前向き研究コホート411症例では、観察期間平均30ヶ月の早期IgA腎症のコホートで、活動性半月体は管内性細胞増多に相関し、分節性硬化に移行していないコホートである(図8)。腎機能予後や蛋白尿予後は、主に慢性病変に規定され、その時期での半月体は管内性細胞増多に相関性が高く、分節性硬化や間質の線維化などの慢性病変に移行していないため、腎機能予後や蛋白尿予後への影響力は少ないと考えられる(図9)。

図8

Histogram of the parameters of Prospective study(411 cases)

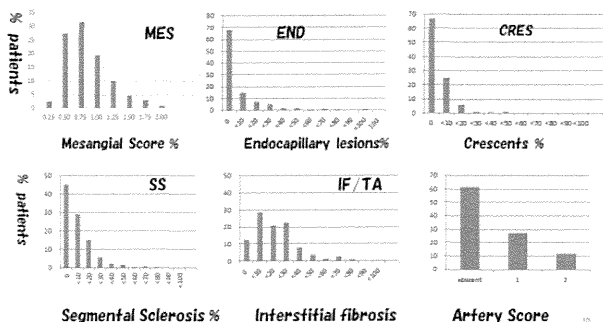


図9

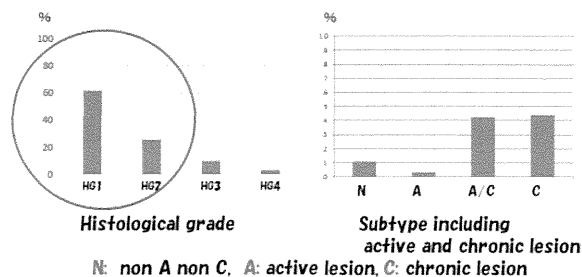
Correlation between pathological variables, 'R' values (correlation coefficients) Pearson (両側) Prospective Study (411 cases)

| | GS | MES | END | SS | T | ACR | FCR |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| GS | 1.0 | 0.3 | 0.2 | 0.6 | 0.7 | 0.3 | 0.2 |
| MES | 0.3 | 1.0 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 |
| END | 0.2 | 0.3 | 1.0 | 0.2 | 0.2 | 0.5 | 0.2 |
| SS | 0.6 | 0.3 | 0.2 | 1.0 | 0.5 | 0.3 | 0.2 |
| T | 0.7 | 0.3 | 0.2 | 0.5 | 1.0 | 0.3 | 0.2 |
| ACR | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 1.0 | 0.2 |
| FCR | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 1.0 |

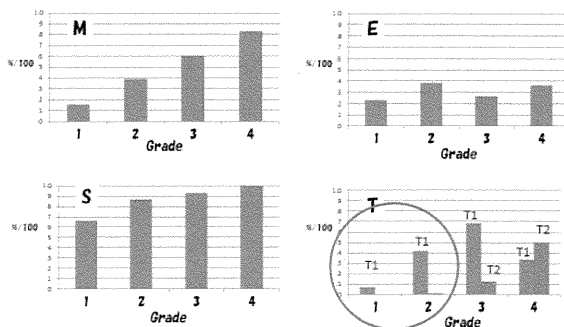
2. Oxford分類(MEST)のTがREDとPURに対して独立した予後予測因子であったが、前向き研究のコホートでは、IgA腎症早期症例のコホートであったため、H-G 1 and 2が80%を占め、その集団ではT1とT2が少なく、Tの影響が出にくい(図10)。尚、今回観察期間が平均30ヶ月であったが、今後、長期予後についての検討が必要。

図10

JHG histogram of the present cohort(411pts)



Relation between MEST and JHG



G. 総合結論

1. Oxford分類(split system)は、記述的分類であるが、その組み合わせが予後予測性を示した。しかし、段階的評価になっていない。
2. JHG分類(lumped system)はgradeによる段階評価で、grade III以上が強い予後予測性を示した。
3. IgA腎症の早期のコホートでは、腎機能予後(RFD)と蛋白尿寛解(PUR)の予測に関してJHG分類(Lumped system)がOxford分類(split system)を凌駕していた。
4. 活動性半月体は、分節性硬化に進展し混在する前段階のコホートでは予後予測因子にならなかった。

H. 今後、前向き研究に課せられている事項(病理面から)

1. 前向き研究の長期予後(腎機能と蛋白尿寛解)。平均30ヶ月の経過観察を伸ばす。
2. コホートによって、腎機能と蛋白尿寛解に対して影響する病変が異なるため、Oxford分類のsplit system方式には限界がある。一方、JHG分類は、lumped systemなので、その危険が少ない。
3. 日本分類の改訂の課題
 - a. メサングウム細胞増多の腎機能予後への解析(日本分類では糸球体総数に対する%、Oxford分類では非硬化性糸球体に対する%)

b. 癒着病変に関する臨床的エビデンス
分節性硬化+癒着 (Oxford分類) VS 癒着 (日本分類にはない)

c. 線維性半月体 : Oxford分類にはない
(再現性の問題から)。

日本分類ではC(慢性病変)に含まれる。

d. メサングウム細胞増多 50%でわけ M0, M1の再現性。日本分類は現在とりあげられていない)

e. 虚脱、間質・血管病変をパラメータとして検討する。

I. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. Clin Exp Nephrol [Epub ahead of print]
DOI:10.1007/s10157-014-1004-z
2. Ito T, Watanabe S, Tsuruga K, Aizawa T, Hirono K, Joh K, Ito E, Tanaka H. Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen. Pediatrics International [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 橋口明典、城謙輔、久野敏、清水章、片渕律子、川村哲也。臨床情報との関連から見た日本分類とOxford分類の比較：前向き研究411例の検証。日本腎臓学会学術総会(第57回), 2014.7.
2. Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T. Clinicopathological comparison between histological grade classification and Oxford Classification: prospective study on 411 Japanese IgA nephropathy patients. 1st Oxford conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
3. Hashiguchi A. The Japanese Classification 2013. 1st Oxford Conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
4. Joh K, Nakamura Y, Kurosu A, Hotta O. Renal histology and a grade of proteinuria predict proteinuric remission for the patients with tonsillectomy and steroid

pulse therapy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. 東京, 2014.5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【Oxford分類および組織学的重症度分類の診断の再現性について】(久野)

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

病変のICCは全節性硬化系球体(GS)、分節性硬化(SS)、管内細胞増多(EN)、メサングウム細胞増多スコア(MS)、細胞性半月体(EX)、間質線維化(T)、間質細胞浸潤(I)の占める比率ではそれぞれ、0.89、0.67、0.57、0.47、0.53、0.72、0.62を示し、線維細胞性半月体(FCC_r)、線維性半月体(FC_r)、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MEST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

1. 久野敏, 城謙輔, 片渕律子, 清水章, 橋口明典, 川村哲也. 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究: IgA 腎症の Oxford 分類および組織学的重症度分類の再現性. 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014. 7.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【臨床病理相関に関する横断的研究】(清水、鎌野)

A. 研究目的

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする。

B. 研究方法

IgA 腎症前向きコホート登録症例 361 例を解析した。半月体(細胞性+線維細胞性 C+FCCr、線維性 FCr)、Mesangial Score (MS)、管内細胞増多 (EN)、分節性硬化 (SS)、全節性硬化 (GS)、間質線維化 (TS)、間質炎症細胞浸潤 (TI)、癒着 (A) を評価した。腎生検時 1 日尿蛋白量 (UP) と eGFR、平均血圧値 (MAP)、尿酸値 (UA) を調べた (Spearman 順位相関係数)。さらに年齢で群わけし (小児・成人・高齢者)、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

UP はいずれの病理所見とも相関がみられた。一方 eGFR、MAP、UA とは主に慢性病変 (SS, GS, FCr) と相関を認めた。MS は UP・eGFR・UA と相関があり、T はどの臨床データともよく相関をしていた。年齢わけすると小児のグループでは慢性所見の頻度は少なく、eGFR は急性病変 (EN、C+FCCr) と T、UP は MS、急性病変と GS とのみ相関を認め、MAP はどの病変との相関もみられなかった。高齢者では加齢の影響が見られ、eGFR は低下し MAP は高く、慢性病変は頻度が高かった。UP は急性病変とのみ相関がみられ、MAP は FCr 以外では相関を認めなかった。

D. 結論

eGFR は MS と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、慢性病変とも有意な弱い相関がみられた。全体を年齢で区分すると、特に小児患者では特徴的で、主に急性の病変と相関を認めた。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 清水章, 鎌野千佐子, 久野敏, 片渕律子, 橋口明典, 川村哲也, 城謙輔. 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究: 臨床病理相関に関する横断的研究. 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014. 7.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【病変の治療反応性に関する研究】(片渕)

A. 研究目的

病変と尿蛋白 (UP) 寛解に関する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可能であった411例のうち観察12ヶ月時点の尿蛋白のDataが得られた322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(M)、管内細胞増多(E)、分節性硬化(S)、全節性硬化(GS)、間質線維化/尿細管萎縮(T)を解析。急性病変(AL)をCcr+FCCr、慢性病変(CL)をFCr+S+GS、病変(L)をAL+CL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)とした。病変と尿蛋白寛解の関係にはロジスティック回帰分析を用い、年齢、性、治療(ステロイド、扁桃摘、RAS阻害薬)の有無で調整した。またステロイド使用の有無別解析も行った。p<0.05を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

平均年齢37歳、男女比1:1、尿蛋白の中央値は0.58g/日、eGFRの中央値は79ml/min/1.73m²であった。ステロイド(ST)は57%に、RAS阻害薬は60%に使用され、扁桃摘は37%に施行されていた。HG1, 2, 3+4は59, 27, 13%、AL, CL, Lの中央値は3.7%, 20%, 24%、Oxford分類はM1 30%、S1 82%、E1 35%、T0 70%、T1+2 30%であった。尿蛋白寛解は全体で65%、ステロイド投与群で72%、非ステロイド投与群では55%にみられた。ロジスティック解析では非ステロイド投与群でHG2-4、AL>10%、CL>30%、L>25%、T1+2が有意に尿蛋白非寛解と関係していた。ステロイド投与群では病変と尿蛋白寛解の間に関係はなかった。病変重症度別にステロイド投与群とステロイド非投与群の尿蛋白寛解に対する治療効果を比較するとHG1-4、AL>0%、CL>30%、L>10%、M0-1、E1, S1, T0-2においてステロイド投与群は非ステロイド投与群に比し有意に尿蛋白寛解のOdds比が高かった。

D. 考察および結論

非ステロイド投与群では組織学的重症度2以上、急性病変>10%、慢性病変>30%、急性+慢性病変>25%、T1以上が尿蛋白非寛解の閾値と思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変>30%、急性+慢性病変>10%、E1, S1で有意であり、またその効果は組織Grade, M, Tに関係なくみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 片淵律子, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 永田雅治, 川村哲也, 城謙輔. 厚労省研究班前向きコホート研究病理解析: 病変と治療反応性. 日本腎臓学会学術総(第57回). 2014. 7.
2. 片淵律子, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 永田雅治, 川村哲也, 城謙輔, 松尾清一. 厚労省研究班前向きコホート研究病理解析: 尿蛋白寛解に関する病変と治療反応性の関係. 第38回IgA腎症研究会. 2015. 1.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【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】(片淵)

A. 研究目的

扁桃摘出+ステロイドパルス療法(A群)対ステロイドパルス単独療法(B群)の無作為前向き研究(RCT)では、A群における尿蛋白減少効果が証明された(NDT, 2014)。このRCTには病理解析がProtocolに入っていなかった。

両群における尿蛋白寛解と病理所見の関係を明らかにすることを目的にこのRCTにおける病理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。組織重症度分類(HG)、Oxford分類、Acute lesion(AL)(細胞性または線維細胞性半月体)、Chronic lesion(CL)(線維性半月体+硬化)のGrade別に両治療群の尿蛋白寛解に関する効果をロジスティックモデルで解析した。

(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

HG2 以上、AL5%より大、CL20%より大、M1、S1 においてA 群のB 群に対する尿蛋白寛解のOdds 比は有意に高かった。一方、HG1、AL5%以下、CL20%以下では両群の治療効果に有意差はなかった。

D. 考察および結論

進行性IgA 腎症において尿蛋白寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度Ⅱ以上、慢性病変20%より大、M1 が扁桃摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Katafuchi R, Kawamura T, Hashiguti A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Joh K, Matuo S. IgA nephropathy clinical symposium. Additional comment. Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, Japan. 2014. 6.
2. 片渕律子、川村哲也、橋口明典ら. IgA 腎症におけ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：病理学的サブ解析第二報；尿蛋白寛解に関する治療反応性と病変の関係. 第38回IgA腎症研究会. 2015. 1.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

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
杉山斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学 教授

研究協力者

要伸也 杏林大学第一内科 教授
武曾恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長
新田孝作 東京女子医科大学第四内科 教授
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授
田熊淑男 仙台社会保険病院 院長
小林正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授
堀越哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
横尾隆 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
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
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
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 教授
佐田憲映 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 講師

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：臼井丈一、臼井俊明、篠崎有希、森山憲明、永井恵、樋渡昭、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、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「難治性腎疾患研究班」急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）WG では、RPGN の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より研究を行ってきた。過去の診療指針・ガイドラインの改訂を目標とし、エビデンスレベルの向上（前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）や診断基準・重症度分類の再検討等の問題点の解決に取り組んでいる。

A. 研究目的

RPGN WG 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。このアンケート調査の成果や諸外国のエビデンスを元に、本研究班から「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）、「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2014」（平成 25 年度公表）と 3 つの診療指針・ガイドラインを発表してきた。また、血管炎に関する厚生労働省研究班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」（平成 22 年度）、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（2014 年改訂版）」（平成 24 年度）を発表した。これらの診療指針・ガイドラインの改訂を目標とし、エビデンスレベルの向上（前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）や診断基準・重症度分類の再検討等の問題点の解決に取り組んでいる。

B. 研究方法

①「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）」

難治性腎疾患研究班、難治性血管炎研究班と共同で作成した 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）。

②「RPGN アンケート調査」

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。このアンケート調査の成果は過去の診療指針の基本データである。本年度は、疫学 WG と共同の二次調査として、平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施した。一次調査で RPGN 新規受療患者ありと回答のあった 289 診療科を対象に、郵送でのアンケート調査を実施した。

③「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」平成 19～26 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。

④「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」

指定難病の申請に向け、過去の診療指針で発表されていた診断基準、重症度分類の見直し作業を行った。

（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）。JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析に関しては、日本腎臓学会腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会の承認を受けた（平成 26 年 12 月 26 日付）。

C. 研究結果

①「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 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳は、RPGN の代表的原因疾患である顕微鏡的多発血管炎（MPA）198 例、他、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）53 例、分類不能型 42 例であった。登録 321 例のうち、171 例（53%）が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 198 例中 144 例（73%）と高頻度であり、続いて GPA 53 例中 19 例（36%）、分類不能型 42 例中 8 例（19%）であり、RPGN を呈した EGPA は含まれなかった（表 1）。RPGN 129 例の RPGN 臨床重症度は、平均スコア 4.6 ± 1.8 、grade I 17 例、grade II 69 例、grade III 38 例、grade IV 5 例であり、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。サンプル収集に関しては、血清 247 例、尿 210 例、腎生検バーチャルスライド 84 例、呼吸器画像 245 例の登録時サンプルをバンク化している。

②「RPGN アンケート調査」

平成 27 年 1 月 27 日現在、110 診療科（38.1%）より回答を得た。うち 98 診療科より RPGN 症例ありとの回答があり、RPGN 1,021 例のアンケートを回収した。平成 8 年アンケート調査開始からの累積症例数は 3,177 例に達している（図 1）。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆している。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 651 例（63.8%）と大半を占め、二番目はその他の RPGN 272 例（26.6%）であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 49 例（4.8%）、PR3-ANCA 陽性 RPGN 23 例（2.2%）、ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 19 例（1.9%）、両 ANCA 陽性 RPGN 7

例 (0.7%) であった。また、臨床重症度は Grade I 319 例 (31.2%)、Grade II 529 例 (51.8%)、Grade III 150 例 (14.7%)、Grade IV 23 例 (2.3%) であり、平成 14-18 年の登録症例と比較し、Grade I 症例が増加傾向にあった。

③「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% (1,403/21,471 例) の頻度を占め (図 2)、RPGN の 51.3% (720 例) を MPO-ANCA 陽性腎炎が占め、64.4% (903 例) が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。疾患別分類では、抗 GBM 抗体型腎炎の 94.7%、MPO-ANCA 陽性腎炎の 90.0%、PR3-ANCA 陽性腎炎の 89.7% とその大半が半月体形成性 GN であり、抗 GBM 抗体型腎炎は他腎炎と比較し腎機能低下 (血清 Cr 3 以上 74.7%)、大量蛋白尿 (3.5g/日 or g/gCr 以上 35.5%) を呈する傾向にあった。また、RPGN 症例を慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップに当てはめてみると、RPGN の 91.7% (1,285/1,401 例) は高リスク (赤ゾーン) 群に該当した (図 3)。

④「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」

「RPGN の診療指針初版」「RPGN の診療指針第二版」の診断指針、臨床重症度、CKD の CGA 分類ヒートマップを基本とし、RPGN の診断基準、重症度分類を再設定した。旧来の「RPGN 早期発見のための診断指針」→「診断基準：RPGN の疑い」(表 2)、旧来の「RPGN 確定診断指針」→「診断基準：RPGN の確定診断」(表 3)、旧来の「臨床所見のスコア化による重症度分類」→「重症度分類 (初期治療時および再発時用)」(表 4)、「CGA 分類ヒートマップ」→「重症度分類 (維持治療用)」(表 5) に改訂、各案を設定した。同時に RPGN の寛解、再発の定義づけを検討した (表 6)。

D. 考察

RPGN の診療指針の作成、その検証の結果、わが国の RPGN 診療は早期発見が実行されつつあり、確実な進歩を遂げていることが判明している。一方で、更なる診療の向上、具体的には診療ガイドラインの改訂のためのエビデンスの獲得が求められている。

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。さらに、現在、新たな複数研究班共同での ANCA 関連血管炎の前向きコホート研究を計画中である。

平成 8 年の RPGN 分科会設立当初から継続的に実施してきた RPGN アンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示している。現在、病型、重症度分類、治療内容、予後の経年的な変化に関して検討を進めている。

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 陽性腎炎で約半数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、慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、今後の診療ガイドライン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。最後に、2 回の WG 会議の中で、RPGN の診断基準、重症度分類、寛解・再発の定義の再検討を行った。これらの検討成果案を元に、現在、RPGN、抗 GBM 抗体腎炎の指定難病の申請作業を進めている。

E. 結論

平成 25 年度に発表した「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2014」と平成 24 年度に血管炎に関する研究班合同で発表した「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版)」の 2 つの診療ガイドラインの改訂を目的とし、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。RPGN WG で明らかとした成果は、将来の RPGN、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン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

なし

英文論文

1. Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. Nephrol Dial Transplant Epub 2015 Jan 22

和文論文

1. 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、日本内科学会雑誌、第103巻、10号、2587-2593頁、2014年10月
2. 臼井丈一、山縣邦弘：日本のガイドラインと世界のガイドライン（3）：急速進行性糸球体腎炎の治療、医学のあゆみ、第249巻、第9号、812-816頁、2014年5月

2. 学会発表

1. 甲斐平康、臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ6 急速進行性糸球体腎炎、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月24日 口演
2. 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ6 RPGNと血漿交換—日本の現況を含めて、第35回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014年9月28日 口演
3. 平山浩一、小林正貴、臼井丈一、有村義宏、杉山齊、新田孝作、武曾恵理、和田隆志、山縣邦弘：ANCA型RPGNにおける肺病変の検討、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月5日 口演
4. 臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ22 ANCA関連血管炎、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月6日 口演
5. 臼井丈一、山縣邦弘、平山浩一、杉山齊、松尾清一：抗GBM抗体型RPGNに対するapheresis療法の有効性の検討。第59回日本透析医学会学術集会・総会。神戸。2014年6月14日 口演

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

表1. RemITJAV-RPGN 登録時患者背景

| | EGPA | GPA | MPA | 分類不能 |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | N=28 | N=53 | N=198 | N=42 |
| 年齢(平均, SD) (中央値) | 57±15 (60.5) | 67±16 (68) | 70±12 (73) | 73±10 (74) |
| 性別 | | | | |
| 男性 | 9 | 20 | 93 | 17 |
| 女性 | 19 | 33 | 105 | 25 |
| ANCA | | | | |
| MPO-ANCA 陽性(%) | 12(43%) | 33(62%) | 195(98%) | 37(88%) |
| PR3-ANCA 陽性(%) | 1(4%) | 19(36%) | 7(4%) | 3(7%) |
| 血清クレアチニン(mg/dl) (平均, SD) | 0.63±0.18 (0.61) | 1.60±1.77 (0.85) | 3.20±3.20 (2.14) | 1.27±1.48 (0.76) |
| RPGN(%) | 0(0%) | 19(36%) | 144(73%) | 8(19%) |
| 間質性肺障害 | 8(29%) | 10(19%) | 89(45%) | 31(74%) |
| CRP | 4.58 ± 5.10 (2.77) | 9.31 ± 5.7 (8.83) | 7.00 ± 6.24 (6.1) | 7.65 ± 5.86 (6.01) |
| BVAS(平均,SD)(中央値) | 18.2 ± 6.2 (17.5) | 19.0 ± 8.2 (20) | 16.4 ± 5.7 (16) | 12.4 ± 8.0 (13.5) |

図1. RPGNアンケート調査 3,177例：症例数および血清Cre年次推移

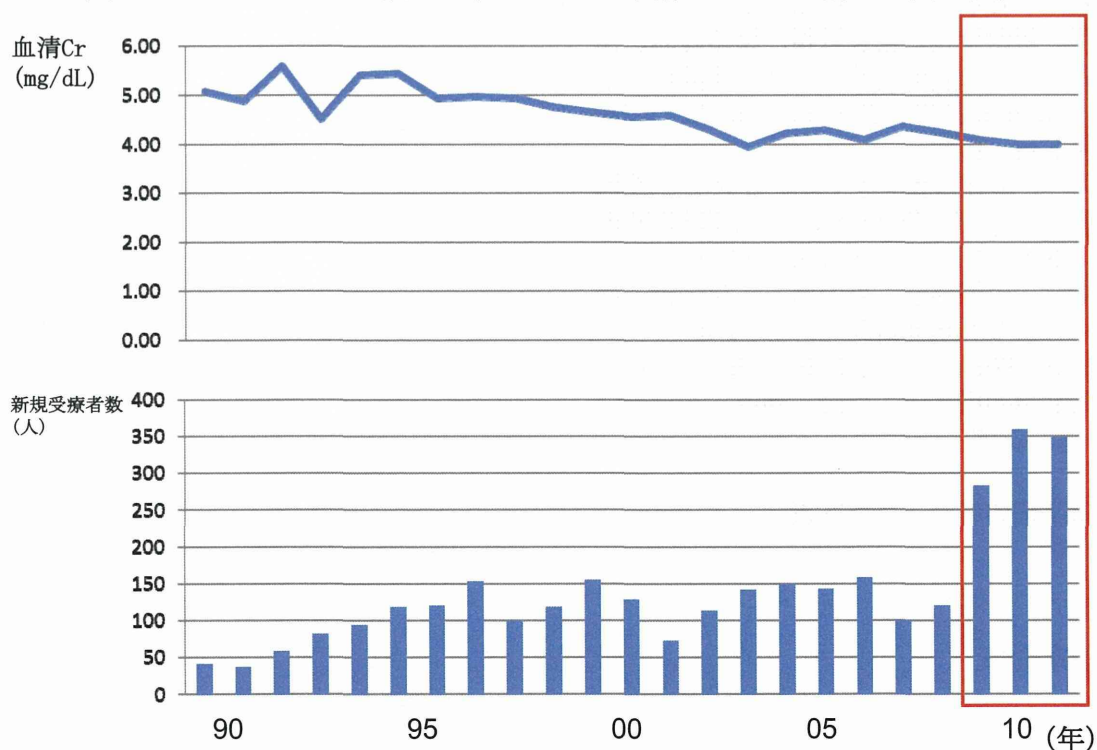
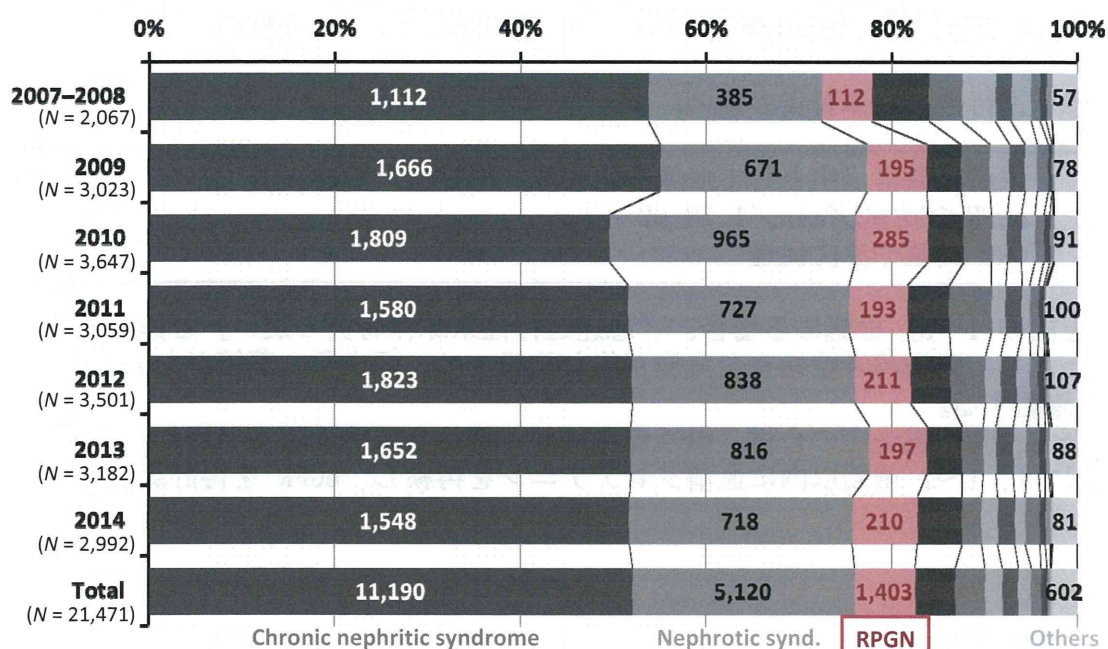


図2. 臨床診断に占めるRPGNの割合：6.5%

図3. CGA分類ヒートマップ：RPGN
2007-2014 J-RBR

| CKD stage | A1 一日尿蛋白 < 0.15g and 随時尿蛋白/Cr比 < 0.15 and 尿蛋白定性 (-),(±) | A2 0.15g ≤ 一日尿蛋白 < 0.5g or 0.15 ≤ 随時尿蛋白/Cr比 < 0.5 or 尿蛋白定性 (1+) | A3 0.5g ≤ 一日尿蛋白 or 0.5 ≤ 随時尿蛋白/Cr比 or 尿蛋白定性 (2+),(3+),(4+) | Subtotal |
|-----------------|--|--|---|---|
| G1 | 2 (0.1%) | 4 (0.3%) | 16 (1.1%) | 22 (1.6%) |
| G2 | 6 (0.4%) | 19 (1.4%) | 33 (2.4%) | 58 (4.1%) |
| G3a | 7 (0.5%) | 21 (1.5%) | 64 (4.6%) | 92 (6.6%) |
| G3b | 8 (0.6%) | 34 (2.4%) | 163 (11.6%) | 205 (14.6%) |
| G4 | 19 (1.4%) | 50 (3.6%) | 389 (27.8%) | 458 (32.7%) |
| G5 | 14 (1.0%) | 29 (2.1%) | 523 (37.3%) | 566 (40.4%) |
| Subtotal | 56 (4.0%) | 157 (11.2%) | 1,188 (84.8%) | 1,285 (91.7%) / 1,401 (100%) |