

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：ネフローゼ症候群ワーキンググループ

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病態内科学講座腎臓内科

研究分担者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

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
南学正臣 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
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 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
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
岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科
木村健二郎 JCOH 東京高輪病院
柴垣有吾 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
武田朝美 名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科
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血液浄化療法部
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
井ノ上 逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門
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
内田俊也 帝京大学医学部内科
伊藤孝史 島根大学医学部附属病院腎臓内科
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
和田健彦	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
乳原善文	虎ノ門病院分院腎センター
柏原直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
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とその解析を行った。

従来、本邦におけるネフローゼ症候群の疫学情報（寛解率、再発率、腎機能低下、発症原因、治療法の有効性）の検討は十分でなかった。厚生労働省平成22年度進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を行った。JNSCSには有効症例数396例の一次性ネフローゼ症候群が登録された。JNSCSは、微小変化型ネフローゼ症候群の前向きコホートとしては世界最大である。また、日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大である。本年度は、57施設より登録された380名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。2014年末時点、追跡期間中央値4.1年（四分位2.8-4.8）である。微小変化型ネフローゼ症候群（157例（41.3%））と膜性腎症（152例（40.0%））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（10.0%））であり、上記三疾患が全体の90%以上を占めた。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344例（90.5%）と諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率が高かった。

観察期間中23例の死亡が観察され、うち12例（52.2%）は感染症死であった。免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢50歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の2年および4年累積死亡率は0.09（95%信頼区間0.12-0.17）および0.18（0.06-0.28）であり、膜性腎症は0.07（0.03-0.12）および0.10（0.05-0.16）であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。末期腎不全の発症数は14例（3.7%）であった。

観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群155例中147例（94.8%）、膜性腎症152例中101例（66.4%）、巣状分節性糸球体硬化症37例中26例（70.3%）、その他33例中20例（60.6%）であった。また、1年経過時における完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群0.97（0.93-0.99）、膜性腎症0.60（0.61-0.77）、巣状分節性糸球体硬化症0.77（0.57-0.88）、その他0.64（0.43-0.78）であった。

微小変化型ネフローゼ症候群では、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告されているが、予後に及ぼすその臨床的重要的についてはほとんど報告されていない。そこで、今回急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価した。血清Creの上昇（ Δ SC）の大きさを群分けしたところ、 Δ SCが大きい群では寛解しにくいという結果が得られた。多変量解析でも、 Δ SCrのみが寛解予測因子として同定された（per 1 mg/dL, 0.41 [0.21-0.79], P=0.008）。微小変化型ネフローゼ症候群では、急性腎障害は完全寛解になりにくさを予測する因子として有用である。

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研究を行っている。今回は、以下の点に関して解析したので報告する。

- 1) 登録症例の原疾患と治療
- 2) 生命予後
- 3) 腎機能予後
- 4) 尿蛋白予後

5) 微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎障害と完全寛解

日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）

A. 研究目的

平成6年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約20%、微小変化群約30%、巣状糸球体硬化症約10%、膜性増殖性糸球体腎炎約10%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎約10%といわれる。ネフローゼ症候群のう

ち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が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。

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、ネフローゼ症候群診療指針に定める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。

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、R、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。

(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も、(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。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) 登録症例の原疾患

57施設より登録された380名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。微小変化型ネフローゼ症候群（157例（41.3%））と膜性腎症（152例（40.0%））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（10.0%））であり、上記三疾患が全体の90%以上を占めた（表1）。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344例（90.5%）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）。

表1 JNSCS 登録患者の病理型別分類

	合計 [人(%)]	免疫抑制療法[人(%)]
微小変化型ネフローゼ症候群	157 (41.3)	155 (98.7)
膜性腎症	152 (40.0)	130 (85.5)
巣状分節性糸球体硬化症	38 (10.0)	35 (92.1)
NOS variant	18 (4.7)	16 (93.9)
Tip variant	16 (4.2)	15 (93.8)
Per hilar variant	2 (0.5)	2 (100.0)
Collapsing variant	1 (0.3)	1 (100.0)
Cellular variant	1 (0.3)	1 (100.0)
その他	33 (8.7)	24 (72.7)
IgA腎症	14 (3.7)	11 (78.6)
膜性増殖性糸球体腎炎	9 (2.4)	7 (77.8)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (非IgA腎症)	5 (1.6)	3 (50.0)
半月体形成性糸球体腎炎	2 (0.5)	1 (50.0)
腎内増殖性糸球体腎炎	2 (0.5)	2 (100.0)
合計	380 (100.0)	344 (90.5)

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2）。しかしながら、FSGSにおいては、腎機能が中央値でCr 1.17 mg/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。

表2 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）

	MCD	次編	MN	次編	FSGS	次編	その他	次編
人数	157	152	38	33	157	152	38	33
免疫抑制療法 [人(%)]	155 (98.7)	130 (85.5)	35 (92.1)	24 (72.7)	155 (98.7)	130 (85.5)	35 (92.1)	24 (72.7)
年齢 (歳)	42 (26-61)	0	67 (59-75)	0	62 (29-73)	0	58 (46-71)	0
男性 [人(%)]	90 (57.3)	0	84 (55.3)	0	25 (65.8)	0	19 (57.6)	0
浮腫 [人(%)]	146 (93.0)	0	127 (85.2)	0	36 (94.7)	0	25 (75.8)	0
BMI [kg/m ²]	23.9±4.3	3	23.6±3.5	6	23.4±3.8	1	23.1±3.6	0
収縮期血圧 (mmHg)	121±15	2	128±19	4	134±17	0	136±16	0
拡張期血圧 (mmHg)	73±11	2	75±13	4	80±13	0	78±11	0
クレアチニン (mg/dL)	0.9 (0.7-1.2)	0	0.9 (0.7-1.1)	0	1.2 (0.9-1.7)	0	1.1 (0.8-1.7)	0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	70 (46-85)	16	61 (46-73)	1	51 (29-61)	0	52 (29-63)	1
尿蛋白 (g/日 or g/gCr)	7.0 (4.4-10.3)	0	4.7 (3.1-6.4)	0	6.0 (4.3-8.8)	0	5.5 (5.0-7.6)	0
総蛋白 (g/dL)	4.4±0.7	0	4.9±0.8	3	4.5±0.8	0	5.3±0.8	0
アルブミン (g/dL)	1.7±0.6	1	2.1±0.6	1	1.9±0.7	0	2.5±0.4	0
TCHO (mg/dL)	402 (314-492)	22	288 (239-354)	22	359 (258-420)	5	298 (245-335)	4
LDL-C (mg/dL)	261 (190-329)	47	179 (140-232)	44	242 (170-274)	15	170 (144-227)	10
HDL-C (mg/dL)	72 (58-84)	50	58 (48-74)	48	57 (45-73)	18	57 (43-68)	9
総脂質 (mg/dL)	195 (54-695)	32	184 (50-1051)	33	224 (73-601)	9	147 (55-633)	6
HbA1c (%)	5.4±1.3	61	5.4±0.5	60	5.5±1.0	15	5.3±0.5	14
ヘモグロビン (g/dL)	14.2±2.0	4	12.5±2.1	6	13.1±2.1	2	11.7±2.5	0
平均値±標準偏差、中央値 (25%-75%)								

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、経口プレドニゾロンが98.1%、93.8%、100.0%、100.0%であった。静注メチルプレドニゾロンは、27.7%、19.4%、28.6%、54.2%に投与されていた。シクロスポリン投与率は、微小変化型ネフローゼ症候群で低く（15.5%）、膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症（46.5%、42.9%）で高かった（表3）。

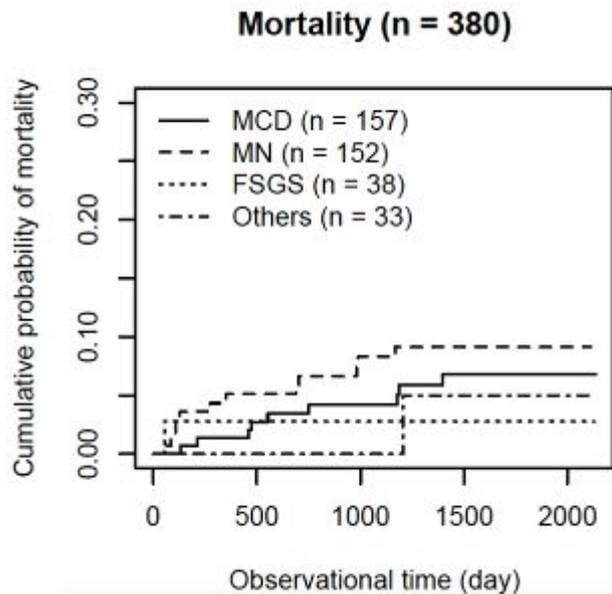
表3 免疫抑制療法開始後1ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

	MCD	次編	MN	次編	FSGS	次編	その他	次編
人数	157	152	38	33	157	152	38	33
免疫抑制療法 [人(%)]	155 (98.7)	130 (85.5)	35 (92.1)	24 (72.7)	155 (98.7)	130 (85.5)	35 (92.1)	24 (72.7)
免疫抑制療法開始時期 [ヶ月の範囲]								
プレドニゾロン [人(%)]	152 (96.1)	0	121 (93.8)	0	35 (90.0)	0	24 (72.0)	0
静注メチルプレドニゾロン [人(%)]	43 (27.7)	0	25 (19.4)	0	13 (32.9)	0	19 (57.6)	0
シクロスポリン [人(%)]	24 (15.5)	0	0 (0.0)	0	15 (42.9)	0	6 (25.0)	0
シタラピリン [人(%)]	2 (1.3)	0	10 (7.6)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	0
シタコホスファミド [人(%)]	3 (1.9)	0	0 (0.0)	0	1 (2.5)	0	0 (0.0)	0
タクロリムス [人(%)]	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
リソネジマブ [人(%)]	3 (1.9)	0	0 (0.0)	0	1 (2.5)	0	0 (0.0)	0

2) 生命予後

2014年末時点において追跡期間は中央値4.1年（四分位2.8-4.8）であり、23例の死亡が観察された（図1）。原疾患別の死亡数は、微小変化型ネフローゼ症候群9例（感染症6例、悪性腫瘍1例、心疾患1例、外傷1例）、膜性腎症12例（感染症5例、悪性腫瘍5例、心疾患1例、呼吸器疾患1例）、巣状分節性糸球体硬化症1例（感染症）、その他1例（悪性腫瘍）であり、23例中12例（52.2%）は感染症死であった。なお死亡例の免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢の最小値は54歳であった。

図1 累積全死亡率（全症例 380 例）

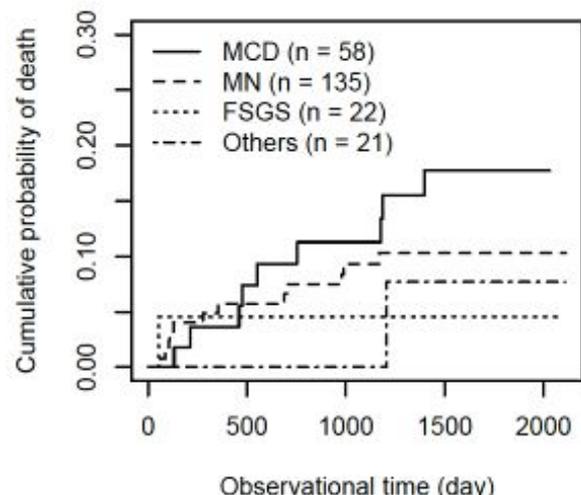


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

微小変化型ネフローゼ症候群は、その他の疾患に比較して、若年層の比率が高いため、免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳のサブグループ解析（236 例）を行った（図 2）。微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は 0.09（95%信頼区間 0.12-0.17）および 0.18（0.06-0.28）であり、膜性腎症は 0.07（0.03-0.12）および 0.10（0.05-0.16）であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。

図2 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳の累積全死亡率

Mortality (age ≥ 50 yr, n = 236)



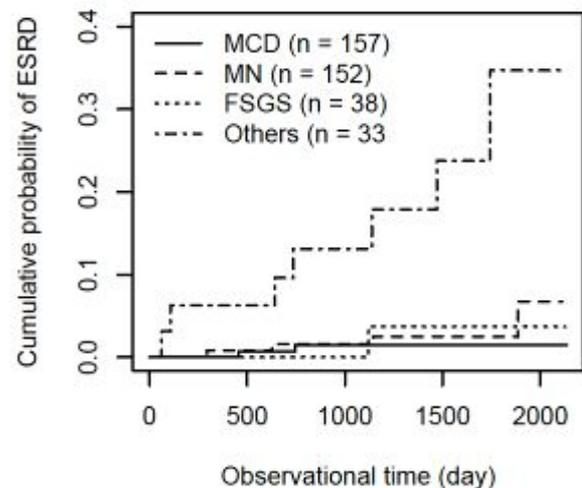
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

3) 腎機能予後

追跡期間中央値 4.1 年（四分位 2.8-4.8）における死亡例 23 人（6.15）に対して、末期腎不全の発症数は 14 例（3.7%）であった。微小変化型ネフローゼ症候群 2 例（1.3%）、膜性腎症 4 例（2.6%）、巣状分節性糸球体硬化症 1 例（2.7%）に比較して、その他の末期腎不全発症率が高かった（7 例 [21.2%]）（図 3）。

図3 累積末期腎不全発症率

ESRD (n = 380)

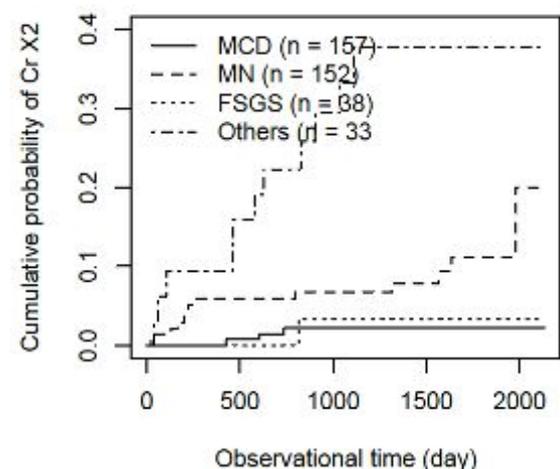


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの 2 倍化（図 4）の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例（1.9%）、膜性腎症 13 例（8.6%）、巣状分節性糸球体硬化症 1 例（2.7%）に、その他 11 例（33.3%）であった（図 4）。

図4 血清クレアチニン 2 倍化の累積発症率

100% increase in SCr (n = 380)

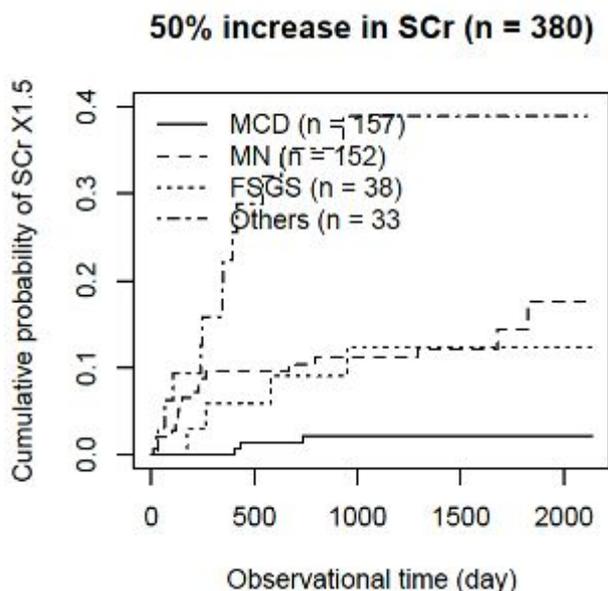


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの 1.5 倍化（図 4）の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例（1.9%）、膜性腎

症 18 例(11.8%)、巣状分節性糸球体硬化症 4 例(10.8%)に、その他 12 例(36.4%)であった(図 5)。腎機能予後は、微小変化型ネフローゼ症候群が最も良好であり、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症は同等であり、その他が最も不良であった。

図 5 血清クレアチニン 1.5 倍化の累積発症率

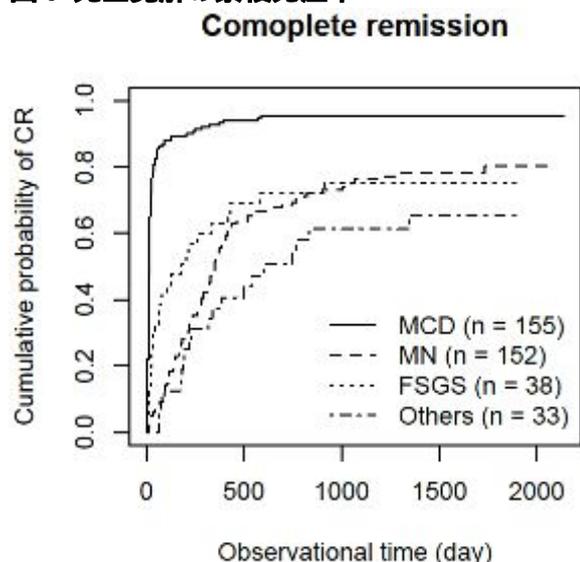


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

4) 尿蛋白予後

尿蛋白 < 0.3g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 0.3) で定義される完全寛解は、免疫抑制療法開始前(あるいは腎生検前)の尿蛋白 < 0.3g/日 377 例中 294 例に認められた。原疾患別の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群において 155 例中 147 例(94.8%)、膜性腎症において 152 例中 101 例(66.4%)、巣状分節性糸球体硬化症において 37 例中 26 例(70.3%)、その他 33 例中 20 例(60.6%)に認められた(図 6)。1 年時の累積完全寛解率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.93 (0.87-0.96)、膜性腎症 0.53 (0.44-0.61)、巣状分節性糸球体硬化症 0.63 (0.42-0.76)、その他 0.37 (0.18-0.52)であった。

図 6 完全寛解の累積発症率

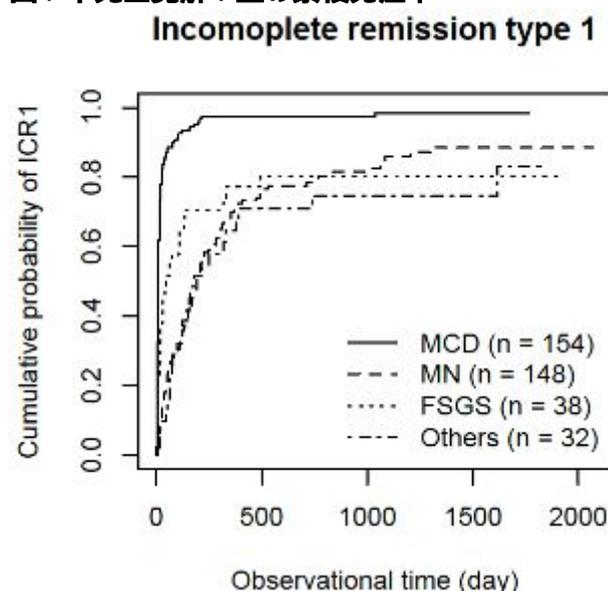


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

尿蛋白 < 1.0g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 1.0) で定義される不完全寛解 I 型は、免疫抑制療法開始前(あるいは腎生検前)の尿蛋白

1.0g/日の 371 例中 313 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 I 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 154 例中 150 例(97.4%)、膜性腎症 148 例中 111 例(75.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 28 例(75.7%)、その他 32 例中 24 例(75.5%)であった(図 7)。1 年時の累積完全寛解率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97 (0.93-0.99)、膜性腎症 0.60 (0.61-0.77)、巣状分節性糸球体硬化症 0.77 (0.57-0.88)、その他 0.64 (0.43-0.78)であった。

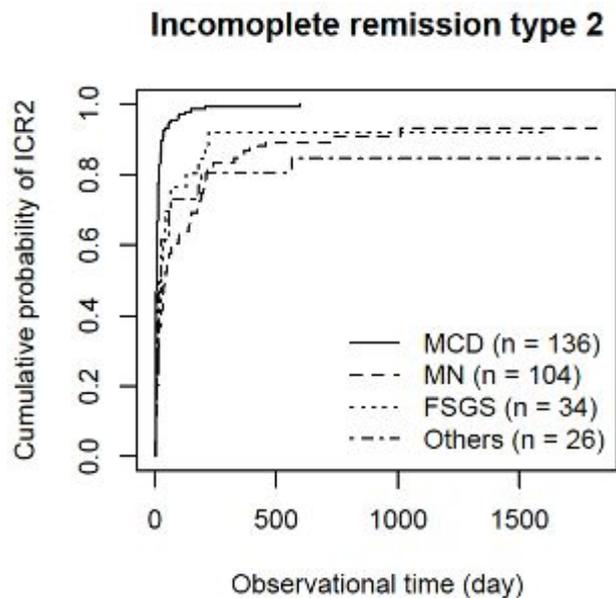
図 7 不完全寛解 I 型の累積発症率



MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

尿蛋白 < 3.5g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 3.5) で定義される不完全寛解 II 型は、免疫抑制療法開始前 (あるいは腎生検前) の尿蛋白 3.5g/日の 299 例中 277 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 II 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 136 例中 136 例 (100.0%)、膜性腎 104 例中 90 例 (86.5%)、巣状分節性糸球体硬化症 26 例中 22 例 (87.9%)、その他 26 例中 22 例 (84.6%) であった (図 8)。1 年累積発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.99 (0.95-1.00)、膜性腎症 0.14 (0.77-0.91)、巣状分節性糸球体硬化症 0.92 (0.71-0.98)、その他 0.81 (0.58-0.91) であった。

図 8 不完全寛解 II 型の累積発症率



MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

平成 26 年度は、微小変化型ネフローゼ症候群の完全寛解および再発予測因子に注目して、下記の解析を行った。

5) 微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎障害と完全寛解

近年、様々な領域において急性腎障害の発症が、その後の生命予後、心血管系疾患、慢性地蔵病等の様々な疾患の発症予測因子である事が報告されている。

微小変化型ネフローゼ症候群では、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告されているが、予後に及ぼすその臨床的重要的についてはほとんど報告されていない。

本研究の目的は、急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価することである。

対象は、JNSCS に登録された微小変化型ネフローゼ症候群 157 例のうち、免疫抑制療法無し (2

例) 免疫抑制療法開始時の年齢 14 歳以下 (3 例)、免疫抑制療法開始時の尿蛋白 3.5g/日 (あるいは g/gCr) 未満 (14 例) 免疫抑制療法開始前の血液透析の施行歴 (14 例) 欠損値無し (2 例) を除外した 122 例を対象にした。

暴露因子である急性腎障害の指標 Δ SCr を下記の通り定義した。

・推定発症前血清クレアチニン (mg/dL) = 免疫抑制療法開始時、免疫抑制療法開始後 1 ヶ月、2 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の血清クレアチニンの最低値

・ Δ SCr (mg/dL) = 免疫抑制療法開始前血清クレアチニン - 推定発症前血清クレアチニン

Δ SCr は、0.00-0.29、0.30-0.69、0.70-1.19、1.20 以上の 4 群に分類し (Wang HE et al. Nephrol Dial Transplant 2013, 28: 1447-54)、アウトカム予測能を評価した。

アウトカムは、免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解 (尿蛋白 < 0.3) である。

アウトカム予測因子の同定は、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。比例ハザード性は Schenfeld 残差を用いて行った。

微小変化型ネフローゼ症候群 122 例の患者背景を表 4 に示す。 Δ SCr 0.00-0.29、0.30-0.69、0.70-1.19、1.20-3.13 (最大値) はそれぞれ 81 例、24 例、8 例、9 例であった。 Δ SCr 高値群は、免疫抑制療法開始前の尿蛋白が多く、血清クレアチニンが高い傾向が認められた。免疫抑制療法開始後の 1 ヶ月後の以内の完全寛解は、それぞれ 68 例 (84.0%)、18 例 (75.0%)、4 例 (50.0%)、4 例 (44.4%) であり、 Δ SCr 高値群において明らかに低下する傾向が認められた。追跡期間 12 ヶ月以内の完全寛解は、それぞれ 75 例 (92.6%)、23 例 (95.8%)、8 例 (100%)、8 例 (88.9%) で認められ、完全寛解に至った症例における完全寛解までの期間は、それぞれ中央値 11 日 (四分位 8-18)、15 日 (11-27)、31 日 (26-51)、31 日 (20-93) であった。推定発症前血清クレアチニンである免疫抑制療法開始後 12 ヶ月間の最低血清クレアチニンは、それぞれ中央値 0.68 (四分位 0.57-0.80)、0.70 (0.62-0.86)、0.81 (0.70-0.89)、1.06 (0.75-1.15) であった。

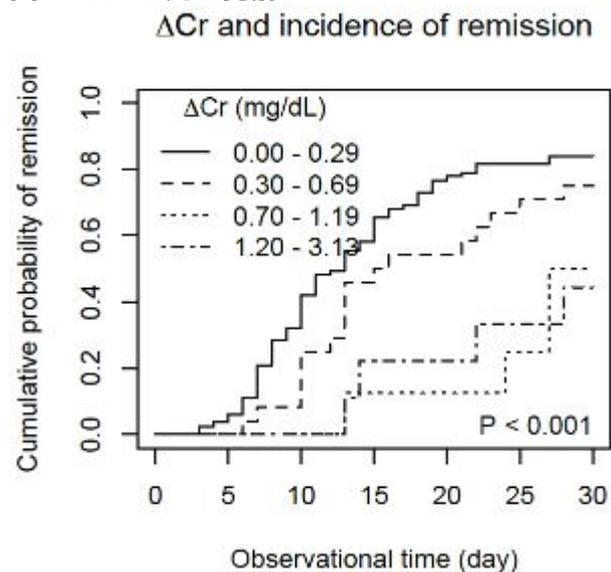
表 4 微小変化型ネフローゼ症候群 122 例の患者背景およびアウトカム

	ΔSCr (mg/dL)				P-trend
	0.00 - 0.29	0.30 - 0.69	0.70 - 1.19	1.20 - 3.13	
Number	81	24	8	9	
Clinical characteristics before immunosuppressive therapy					
Age (year)	39 (27, 58)	45 (25, 70)	24 (20, 35)	43 (29, 61)	0.856
Male (n [%])	39 (48.1)	20 (83.3)	8 (100.0)	6 (66.7)	
Body mass index (kg/m ²)	23.5±4.0	24.2±4.3	25.8±4.6	27.7±3.1	0.006
Hypertension (n [%]) [†]	14 (17.3)	5 (20.8)	4 (50.0)	4 (44.4)	
UP (g/day or g/g) [‡]	7.4 (5.1, 10.0)	6.6 (5.4, 11.0)	14.5 (10.5, 18.1)	8.7 (8.0, 11.7)	0.012
SCr (mg/dL)	0.72 (0.64, 0.87)	1.19 (1.00, 1.30)	1.80 (1.75, 1.97)	3.30 (2.64, 4.14)	0.002
Serum albumin (mg/dL)	1.6 (1.4, 2.1)	1.2 (1.0, 1.7)	1.6 (1.5, 1.9)	1.5 (1.4, 2.1)	0.116
Use of immunosuppressive drugs and remission within 1 month of immunosuppressive therapy					
Corticosteroid (n [%])	80 (98.8)	24 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	
Cyclosporin (n [%])	9 (11.1)	2 (8.3)	2 (25.0)	1 (11.1)	
Mizoribine (n [%])	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Rituximab (n [%])	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Remission (n [%])	68 (84.0)	18 (75.0)	4 (50.0)	4 (44.4)	
Clinical characteristics within 12 months of immunosuppressive therapy					
Remission (n [%])	75 (92.6)	23 (95.8)	8 (100.0)	8 (88.9)	
Time to remission [§] (day)	11 (8, 18)	15 (11, 27)	31 (26, 51)	31 (20, 93)	0.002
Lowest SCr (mg/dL)	0.68 (0.57, 0.80)	0.70 (0.62, 0.86)	0.81 (0.70, 0.89)	1.06 (0.75, 1.15)	0.004

Mean ± SD, median (min - max), median (25%, 75%)
 SCr, serum creatinine; UP, urinary protein
[†]Systolic blood pressure ≥140 mmHg, diastolic blood pressure ≥90 mmHg, and/or use of antihypertensive drugs before immunosuppressive therapy
[‡]Urinary protein/creatinine ratio (g/g) if urinary protein (g/day) was unavailable.
[§]n = 27
[¶]Only patients with remission

図 9 は、ΔSCr のカテゴリー別の免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解の累積発症率である。明らかに ΔSCr 高値群の累積発症率が低かった。

図 9 ΔSCr と完全寛解



多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、寛解予測因子の同定を行った。免疫抑制療法開始時の所見のみを独立因子として組み込んだモデルでは、男性 (vs. 女性, 多変量補正ハザード比 2.03 [95%信頼区間 1.19-3.46], $P=0.009$) および免疫抑制療法開始時血清クレアチン (per 1 log mg/dL, 0.25 [0.12-0.53], $P<0.001$) が完全寛解予測因子として同定された (図 5 の model 1)。

免疫抑制療法開始時血清クレアチンは、推定発症前クレアチンである免疫抑制療法開始後 12 ヶ月間の最低血清クレアチンと ΔSCr の和である。したがって、免疫抑制療法開始時血清クレアチンの代わりに、推定発症前クレアチンと ΔSCr を独立因子として多変量補正 Cox 比例ハザードモデルに組み込んだ結果、ΔSCr のみが寛解予測因子として同定された (per 1 mg/dL, 0.41 [0.21-0.79], $P=0.008$) (図 5 の model 2)。

表 5 免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解予測因子の同定 (Cox 比例ハザードモデル)

Predictors before immunosuppressive therapy	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 [†]		Multivariate model 2 [‡]	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age (per 10 year)	0.88 (0.78, 0.98)	0.024	0.92 (0.81, 1.04)	0.201	0.90 (0.79, 1.02)	0.092
Male	1.04 (0.68, 1.59)	0.848	2.03 (1.19, 3.46)	0.009	1.58 (0.93, 2.68)	0.092
Body mass index (per 1 kg/m ²)	0.94 (0.89, 0.99)	0.032	0.98 (0.92, 1.04)	0.439	0.97 (0.92, 1.03)	0.300
Hypertension	0.62 (0.35, 1.08)	0.093	1.05 (0.56, 1.96)	0.890	1.03 (0.55, 1.93)	0.935
UP (per 1 log g/day or g/g)	0.80 (0.53, 1.19)	0.263	0.87 (0.55, 1.36)	0.544	0.86 (0.55, 1.34)	0.510
Serum albumin (per 1 log g/dL)	0.65 (0.36, 1.18)	0.156	0.63 (0.35, 1.13)	0.124	0.70 (0.38, 1.27)	0.236
SCr (per 1 log mg/dL)	0.38 (0.23, 0.63)	<0.001	0.25 (0.12, 0.53)	<0.001		
Lowest SCr (per 1 log mg/dL)	0.24 (0.09, 0.69)	0.008			0.61 (0.23, 1.62)	0.324
ΔSCr (per 1 mg/dL)	0.44 (0.26, 0.75)	0.002			0.41 (0.21, 0.79)	0.008

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SCr, serum creatinine; UP, urinary protein
[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas

免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解に及ぼす ΔSCr の影響を明らかにするために、ΔSCr のカテゴリーと完全寛解の関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した (表 6)。ΔSCr 0.00-0.29 mg/dL と比較すると、比較的軽度な上昇である ΔSCr 0.30-0.69 mg/dL においても統計学的に優位なハザード比の低下が確認された (0.41 [0.23-0.79], $P=0.007$)。ΔSCr 0.70-1.19 mg/dL および 1.20-3.13 mg/dL 群のハザード比はさらに低下していたが、両者ほぼ同等の値であった (ΔSCr 0.70-1.19 群 0.28 [0.09-0.89], $P=0.032$; ΔSCr 1.20-3.13 群 0.32 [0.11-0.97], $P=0.043$)。

表 6 ΔSCr カテゴリーと免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解 (Cox 比例ハザードモデル)

ΔSCr	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 [†]		Multivariate model 2 [‡]	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
0.00 - 0.29 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
0.30 - 0.69	0.59 (0.34, 1.02)	0.059	0.51 (0.28, 0.92)	0.025	0.41 (0.22, 0.79)	0.007
0.70 - 1.19	0.36 (0.13, 1.02)	0.054	0.23 (0.08, 0.68)	0.008	0.28 (0.09, 0.89)	0.032
1.20 - 3.13	0.27 (0.10, 0.76)	0.013	0.32 (0.11, 0.93)	0.037	0.32 (0.11, 0.97)	0.043

Median (range)
 CI, confidence interval; HR, hazard ratio
[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas
[‡]Adjusted for age, gender, and the lowest serum creatinine within 1 year of immunosuppressive therapy.
[§]Adjusted for the covariates in multivariate model 1 plus body mass index, hypertension, urinary protein, and serum albumin before immunosuppressive therapy.

D. 考察

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) には全国の主たる医療施設の多くが参加し、日本腎臓学会の登録事業 (J-RBR/J-KDR) と連携する

形で順調に進行している。有効症例数 396 例の一次ネフローゼ症候群が登録されている。今回 5 年延長が決定したことで、合計 10 年の長期コホートなる予定である。これは、世界的にみても有数の前向きコホートである。

本年度は、57 施設より登録された 380 名の一次ネフローゼ症候群を解析対象とした。内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群 (41.3%)、膜性腎症 40.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 (10.0%) であり、上記三疾患が全体の 90%以上を占めた。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 344 例 (90.5%) と諸外国と比較して診断 1 ヶ月以内に多くの症例で免疫抑制薬が投与されるとい実態が明らかになった。さらに、会議の討議の中で、免疫抑制療法の方法に地域差、施設差、さらには医師間の個人差が大きいことがわかった。

ネフローゼ症候群においては、死亡も大きな課題であることが明らかになった。特に感染症対策は重要な課題である。実際、観察期間中 23 例の死亡が観察され、うち 12 例 (52.2%) は感染症死であった。免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢 50 歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は 0.09 (95%信頼区間 0.12-0.17) および 0.18 (0.06-0.28) であり、膜性腎症は 0.07 (0.03-0.12) および 0.10 (0.05-0.16) であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。つまり、従来予後良好と考えられていた微小変化型ネフローゼ症候群は特に高齢者においては生命予後不良な疾患と位置づけられる。

観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 155 例中 147 例 (94.8%)、膜性腎症 152 例中 101 例 (66.4%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 26 例 (70.3%)、その他 33 例中 20 例 (60.6%) と、蛋白尿に関しては治療反応性は比較的良好と言える。

今回急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価したところ、急性腎障害の存在は完全寛解になりにくさを予測する因子であることがわかった。

E . 結論

- 1 . JNSCS 研究により、日本のネフローゼ症候群の実態が明らかになりつつある。
- 2 . 今後、こうした解析結果をもとに、ネフローゼ症候群の重症度分類の基準を検討していく必要がある。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 横山仁、丸山彰一:ネフローゼ症候群の最近の話題. 日本腎臓学会誌. 56(4): 460-463.2014
2. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014; 85(3):641-8.
3. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Nov 21. [Epub ahead of print]
4. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014.9(10): e110376.
5. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
6. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014.9(6):e100835.

2 . 学会発表

1. Makoto Yamaguchi. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. the 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2014).2014 年 5 月 16 日(東京)
2. Shoichi Maruyama, Ryohei Yamamoto, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (J N S C S) :A nationwide Prospective Cohort Study of Primary Nephrotic Syndrome in Japan. The Sun Yat-sen International Forum on Clinivaki

- Research and Translational. 2014年5月23日(China)
3. Maruyama S, Yamamoto R, Yokoyama H, Isaka Y, Kosaku Nitta⁴, Muso E, Uchida S, Matsuo S and Imai E. OUTCOMES OF PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN JAPAN: JAPAN NEPHROTIC SYNDROME COHORT STUDY (JNSCS). World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 4. Shin'ichi Akiyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 5. M. Yamaguchi, S. Kato, T. Katsuno, N. Kato, T. Kosugi, N. Tsuboi, Y. Yasuda, Y. Ito, S. Matsuo¹, S. Maruyama. A RISE IN ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODY (ANCA) TITERS IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF RELAPSE IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月14日(Capetown)
 6. 日本腎臓学会学術総会・委員会報告：杉山 齊, 佐藤 博, 上田善彦, 横山 仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2012年次報告と経過報告．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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 秋山真一 武藤玲子 松尾清一 丸山彰一：ネフローゼ患者における抗PLA2R抗体測定の実用化の検討．第57回日本腎臓学会学術総会,(東京,2014年7月4日)
 10. 山口 真、安藤 昌彦、秋山 真一、加藤 佐和子、勝野 敬之、小杉 智規、佐藤 和一、坪井 直毅、安田 宜成、水野 正司、伊藤 恭彦、松尾 清一、丸山 彰一：喫煙と特発性膜性腎症の腎予後との関連性について．第57回日本腎臓学会学術総会,(東京,2014年7月5日)
 11. Shin'ichi Akiyama, PhD, Enyu Imai, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Low Prevalence of Anti-PLA2R Antibody in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japan. Kidney Week 2014.2014年11月15日(U.S.A.)
 12. Makoto Yamaguchi, MD, Sawako Kato, MD, PhD, Takuji Ishimoto, MD, PhD, Tomoki Kosugi, MD, PhD, Waichi Sato, MD, PhD, Naotake Tsuboi, MD, PhD, Masashi Mizuno, MD, PhD, Yasuhiko Ito, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Smoking Is a Risk Factor for the Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Kidney Week 2014.2014年11月15日(U.S.A.)
 13. 秋山真一、丸山彰一：抗 Phospholipase A2 receptor 自己抗体の診断キットの構築．第66回日本生物工学会大会(札幌、2014年9月11日)

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし