

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のため、エビデンスレベルの向上を目指した課題（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）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 19～27 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。

（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（論文発表、英文論文 2）。既報の 3 つの重症度分類（EUVAS 重症度分類、RPGN 臨床重症度、Five-factor score 2009）と 6 カ月後の寛解率・生命予後と比較検討した。寛解率では、各分類別の疾患群間で有意な差がみとめられなかった。一方、生命予後に関しては、非 RPGN 症例を含んだ検討ではあるが、RPGN 臨床重症度の Grade 間の層別化が確認できた。

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 81 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。腎生検病理組織に関しては、81 例中観察状態の適した 70 例を解析対象とした。EUVAS 糸球体組織分類の内訳は、Focal class 31 例（43.7%）、Crescentic class 12 例（16.9%）、Mixed class 17 例（23.9%）、Sclerotic class 10 例（14.1%）であった。

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。予後に関して、平成 14-18 年以前の症例と比較し生命予後は改善していた一方で、腎予後はむしろ悪化していた (図 1)。

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 6.6% (1,667/25,201 例) の頻度を占め (図 2)、RPGN の 51.6% (860 例) を MPO-ANCA 陽性腎炎、5.3% を抗 GBM 抗体型腎炎、2.6% を PR3-ANCA 関連腎炎を占め (3 疾患で 59.5%)、63.9% が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。3 疾患は半月体形成性壊死性 GN の割合が高く (約 90%)、GBM・MPO-ANCA は腎機能低下例が多い。MPO-ANCA では高齢者の割合が多く (65 歳以上 72.0%)、GBM は腎機能高度低下例の割合が高い (93.2%)。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ると、RPGN の 92.6% (1,519/1,641 例) は高リスク (赤ゾーン) 群に該当した。

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。

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。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。日本透析医学会の調査では我が国の透析導入例における RPGN のしめる割合は 1.4% に達しており年々増加している。高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、症例全体の高齢化がその背景にあると推察でき、RPGN 症例においても維持治療期の慢性腎臓病管理の重要性が浮き彫りとなったと同時に維持治療期の適切な管理法の開発が求められる。このような腎予後改善を目的とした検討は今後のさらなる高齢化社会を迎えるにあたり、RPGN 研究における重要な課題としてあげられる。

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、本WGの対象疾患 RPGN、抗GBM抗体腎炎が指定難病に認定された。2疾患の指定難病認定は、研究班が平成8年からの継続してきた研究の最大の成果である。今後、難病申請時に記載される臨床調査票を用いた疫学調査等への展開が期待される。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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 suppl* 1: i83-i93, 2015
- 2) Ken-ei Sada, Masayoshi Harigai, Joichi Usui, Kunihiro Yamagata, Sakae Homma, Hiroaki Dobashi, Naoki Tsuboi, Akihiro Ishizu, Hitoshi Sugiyama, Yasunori Okada, Yoshihiro Arimura, Seiichi Matsuo, and Hirofumi Makino for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated

vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Modern Rheumatology* 2015 in press

和文論文

- 1) 臼井丈一、山縣邦弘：ANCA関連血管炎と血液浄化、腎臓内科・泌尿器科、第1巻、6号、595-600頁、2015年6月
- 2) 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、内科増大号、第115巻、第6号、1010-1012頁、2015年6月

2. 学会発表

- 1) 田原敬、臼井丈一、高田健治、海老原至、錦健太、植田敦志、岩淵聡、石津隆、飯塚正、竹村克己、小山哲夫、長田道夫、小林正貴、山縣邦弘：腎生検データに基づく感染後腎炎の時代的変遷の検討、第58回日本腎臓学会学術総会、名古屋、2015年6月5日 ポスター
- 2) 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム12血管炎、ANCA関連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、川越、2015年10月31日 口演

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

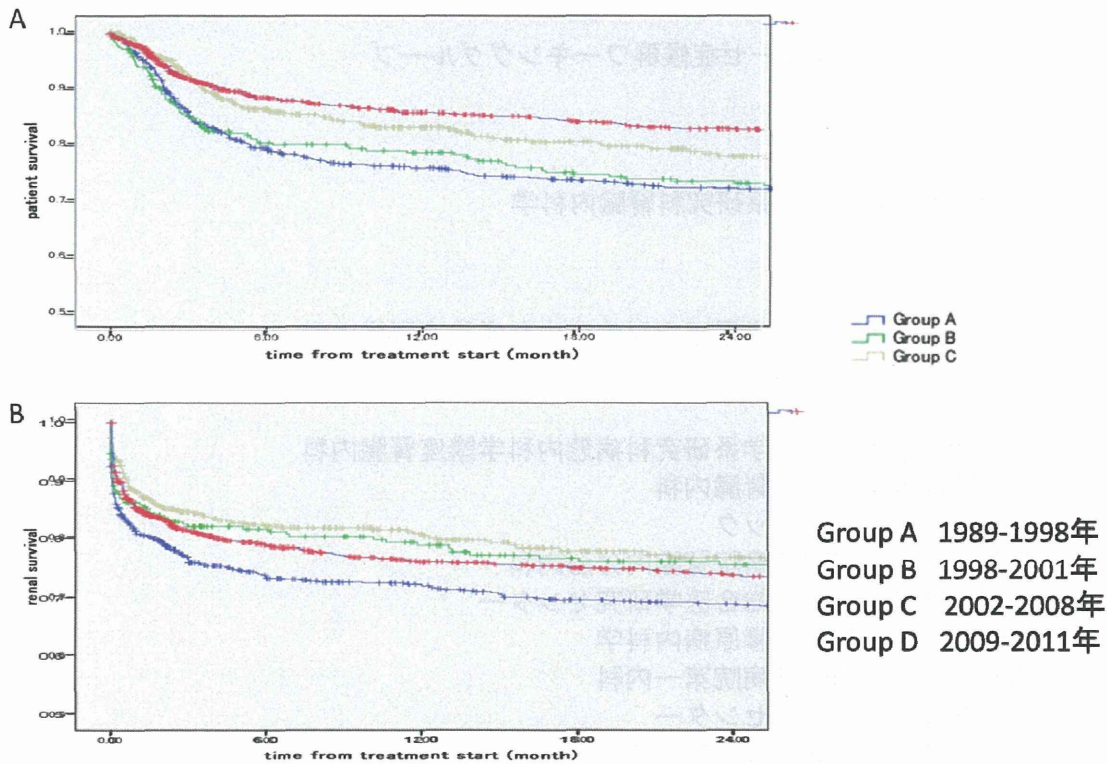
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

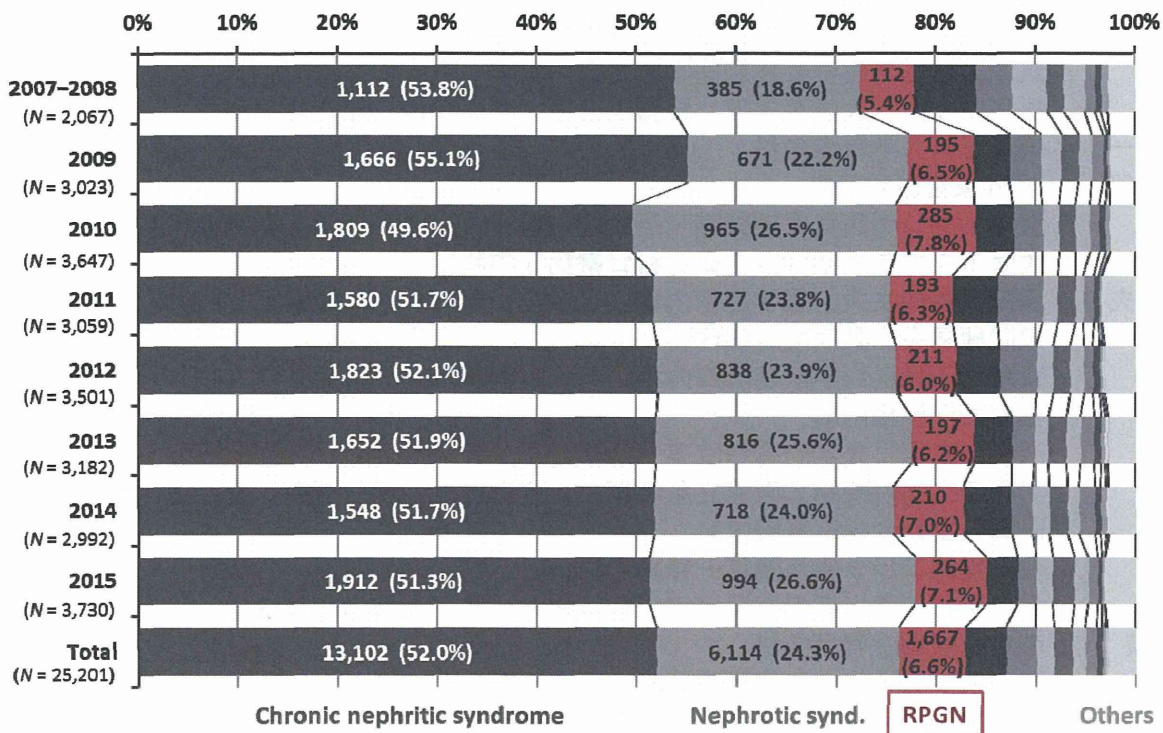
図1 RPGN全国アンケート: 生命予後・腎予後の時代的変遷



Clin Exp Nephrol. 2009; 13(6): 633-650

2015 J-RBR

図2 臨床診断に占めるRPGNの割合：6.6%



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

ネフローゼ症候群ワーキンググループ

責任研究分担者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

研究分担者

坪井直毅 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

研究協力者

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
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
榎野博史 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慢性腎臓病対策 腎不全治療学
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
深水 圭 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
林 晃正 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
竹治 正展 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 大阪大学保健センター
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
川上貴久	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
寺田典生	高知大学内分泌代謝腎臓内科
河野雅和	香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
大澤 勲	順天堂大学腎・高血圧内科
廣村桂樹	群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学
片渕律子	福岡東医療センター内科
安田日出夫	浜松医科大学第一内科
伊藤貞嘉	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野
長井幸二郎	徳島大学医学部腎臓内科
重松 隆	和歌山県立医科大学・腎臓内科学
中川直樹	旭川医科大学第一内科
林 宏樹	藤田保健衛生大学医学部腎内科
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。上記登録患者のうち、腎生検前に治療開始となった症例などを除いた 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 \geq 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。

また、JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行い、微小変化型ネフローゼ症候群（MCD）、膜性腎症（MN）、巣状分節状糸球

体硬化症 (FSGS) いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーである J-RBR の年齢分布とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。

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) JNSCS の外的妥当性の検討
- 6) JCNS-Ex 研究
- 7) JCNS-In 研究
- 8) 希少疾患レジストリーとして MPGN コホート

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候群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 (93.8)
Tip variant	16 (4.2)	15 (93.8)
Perihilar 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)	6 (1.6)	3 (50.0)
半月体形成性糸球体腎炎	2 (0.5)	1 (50.0)
管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	欠損	MN	欠損	FSGS	欠損	その他	欠損
人数	157		152		38		33	
免疫抑制療法 (人[%])	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 (5.9-7.6)	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	296 (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	59 (48-74)	49	57 (45-73)	18	57 (43-69)	9
総蛋白 (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)。

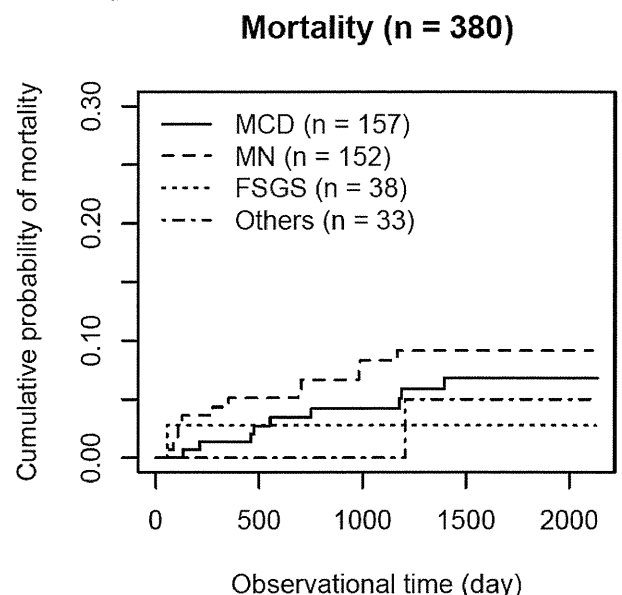
表 3 免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

	MCD	欠損	MN	欠損	FSGS	欠損	その他	欠損
人数	157		152		38		33	
免疫抑制療法 (人[%])	155 (100.0)		130 (100.0)		35 (100.0)		24 (100.0)	
免疫抑制療法開始後 1 ヶ月の薬剤								
経口プレドニゾロン (人[%])	152 (96.1)	0	121 (93.8)	1	35 (100.0)	0	24 (100.0)	0
静注メチルプレドニゾロン (人[%])	43 (27.7)	0	25 (19.4)	1	10 (28.6)	0	13 (54.2)	0
シクロスポリン (人[%])	24 (15.5)	0	60 (46.5)	1	15 (42.9)	0	6 (25.0)	0
ミゾリピン (人[%])	2 (1.3)	0	10 (7.8)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	0
シクロホスファミド (人[%])	3 (1.9)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	0	0 (0.0)	0
タクロリムス (人[%])	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
リツキシマブ (人[%])	3 (1.9)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	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)



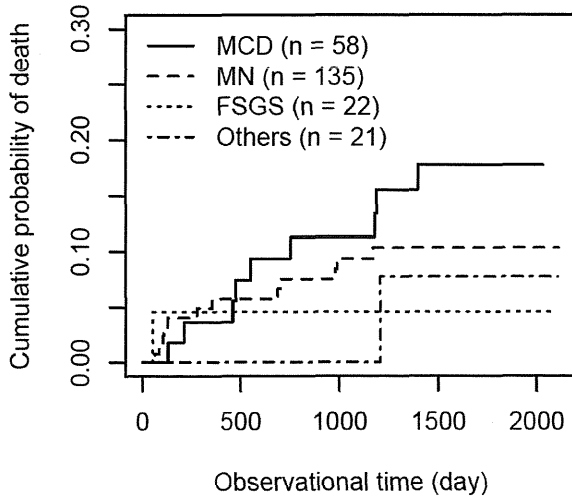
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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)



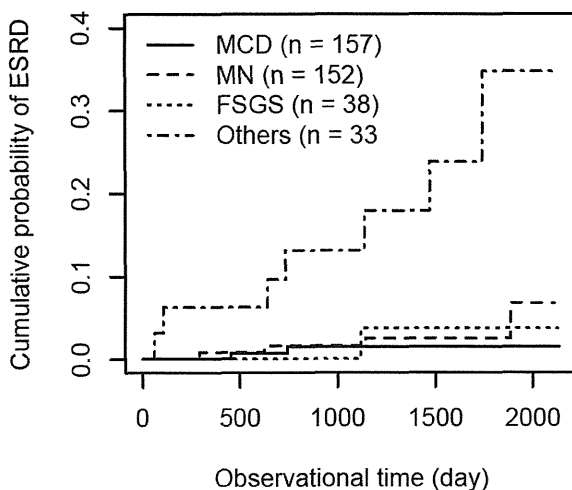
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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

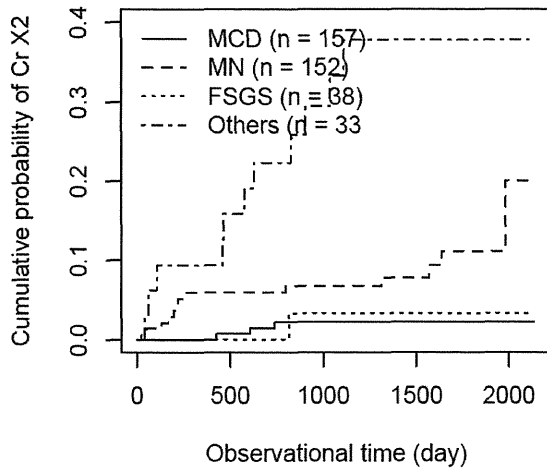
ESRD (n = 380)



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)

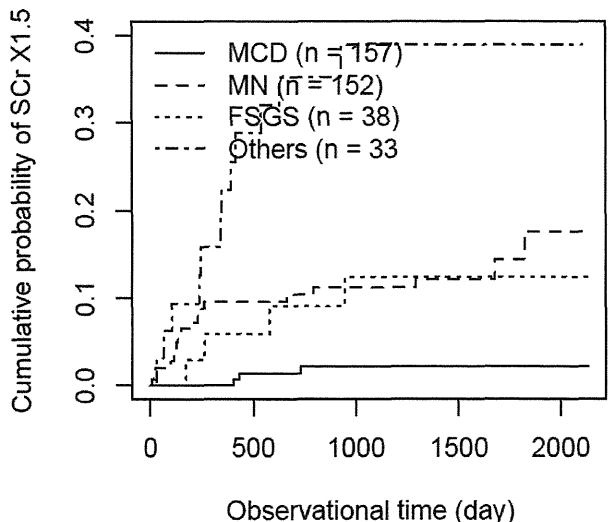


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの 1.5 倍化 (図 5) 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

50% increase in SCr (n = 380)

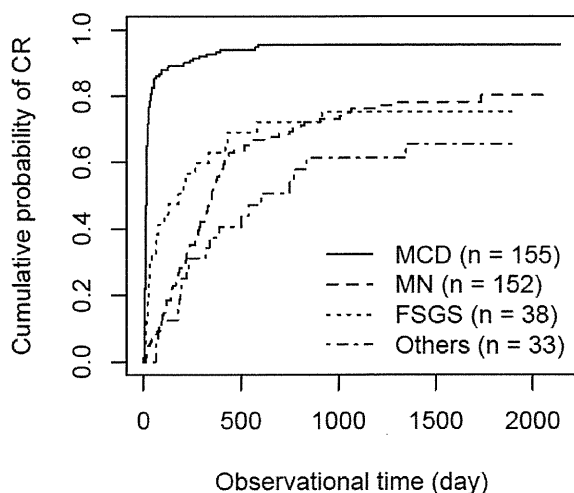


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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 ≥ 0.3 g/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。

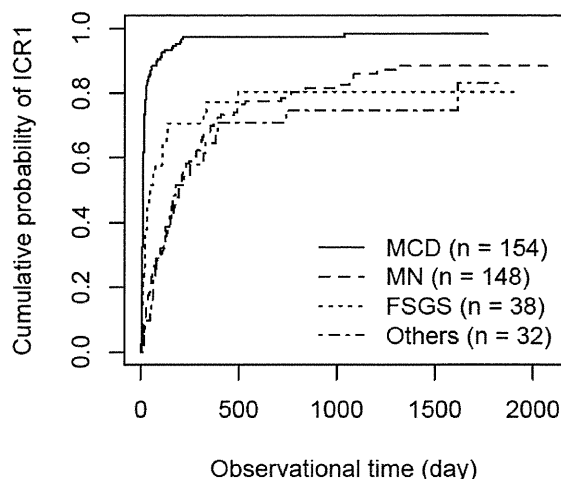
図 6 完全寛解の累積発症率
Comoplete remission



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 ≥ 1.0 g/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 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 年累積発症率は、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。

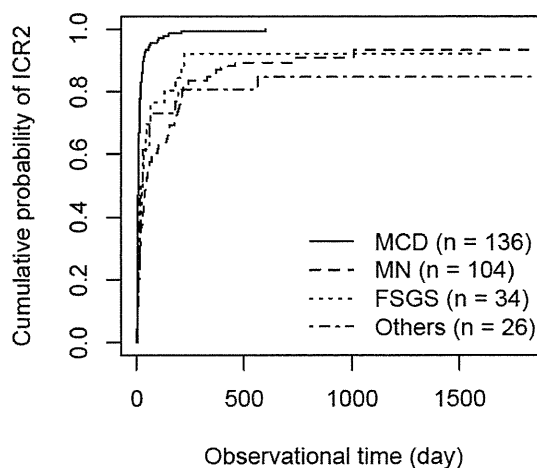
図 7 不完全寛解 I 型の累積発症率
Incomplete remission type 1



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 ≥ 3.5 g/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 (84.6%)、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
Incomplete remission type 2



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

5) 微小変化型ネフローゼ症候群の再発の予測因子の検討

微小変化型ネフローゼ症候群の再発の予測因子として、年齢との関係を検討した。再発の定義は完全寛解後に尿蛋白>1あるいは尿蛋白定性≥2+とした。年齢と再発リスクを寛解後2年間追跡し、検討したところ、若年(15歳~26歳、平均19歳)で有意に再発のリスクが高かった(図8)。また、寛解までの日数が短い群で再発のリスクが低かった(図9)。ただし、いずれの検討においても免疫抑制薬の減量速度など免疫抑制療法が交絡している可能性はある。

図8 微小変化型ネフローゼ症候群の再発までの日数と年齢の関係

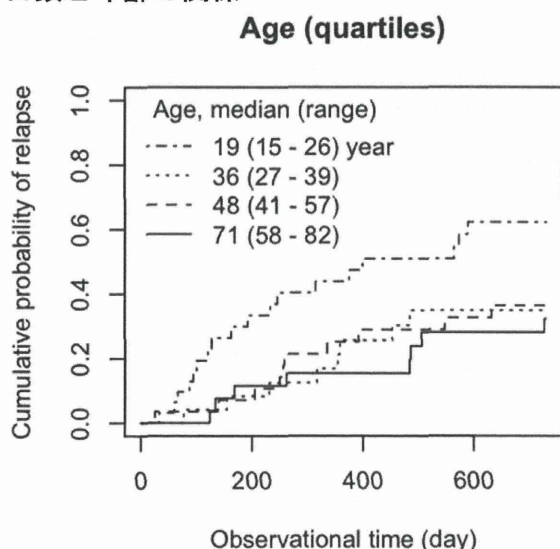
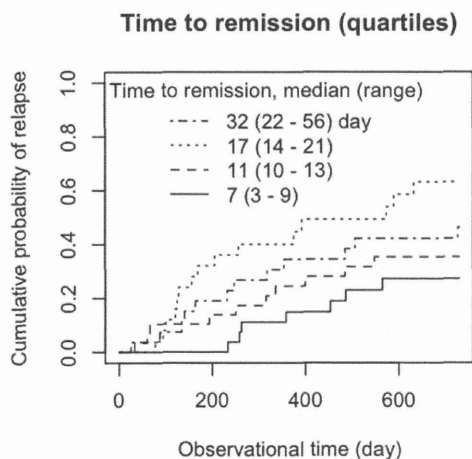


図9 微小変化型ネフローゼ症候群の再発までの日数と寛解までの日数の関係

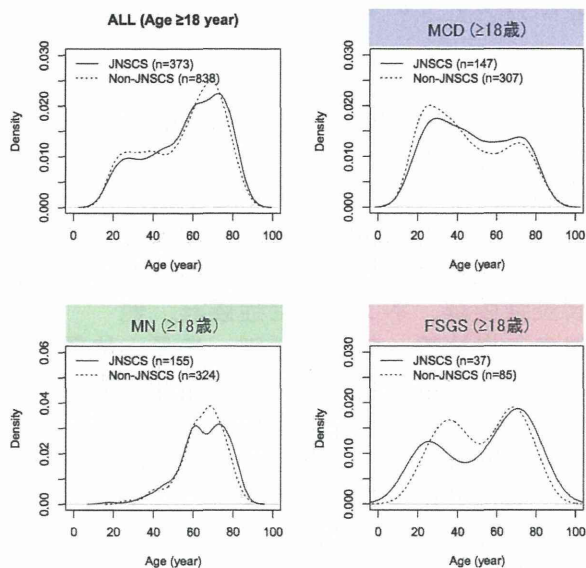


6) JNSCS の外的妥当性の検討

JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行った。JNSCS の年齢分布(実線)は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)、膜性腎症(MN)、巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)

いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーである J-RBR の年齢分布(点線)とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。

図10 JNSCS (実線) と J-RBR (点線) の年齢分布の比較



7) JNSCS-Ex 研究

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5年間の JNSCS 研究を行ったが、追跡調査期間をさらに5年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。

8) JNSCS-In 研究

J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。システムはほぼ完成しつつあり、2016年4月ごろには使用可能見込みである。

9) 希少疾患レジストリー

ネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析をおこなった。

9-1) 目的

本邦における膜性増殖性糸球体腎炎

(Membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) の診断時臨床像について、十分な症例数に基づく全年齢層を対象とした調査は少ない。

そこで、腎生検レジストリー (Japan-Renal Biopsy Registry: J-RBR) 登録症例を用いて、

MPGN の腎生検時における臨床像、組織所見の特徴を調査することとした。

9-2) 対象

日本腎生検レジストリー (J-RBR) 2007~2015 年のデータを用いて、MPGN (I 型、III 型) の病理診断のついている症例を対象とした。

9-3) 方法

J-RBR のデータを用いた後ろ向き臨床研究 (介入なし) とする。

研究項目としては下記の項目を検討した。

- ① 区分項目: 臨床診断急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、反復性または持続性血尿、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、他
- ② 患者基礎情報: 年齢、性別、身長、体重
- ③ 尿所見: 尿蛋白定性、尿蛋白定量、尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血定性、赤血球/HPF
- ④ 血液検査所見: 血清クレアチニン値、血清総蛋白、血清アルブミン、血清コレステロール
- ⑤ 血圧: 収縮期/拡張期
- ⑥ 降圧薬内服: あり/なし
- ⑦ 糖尿病診断: あり/なし、HbA1c (JDS/NGSP)

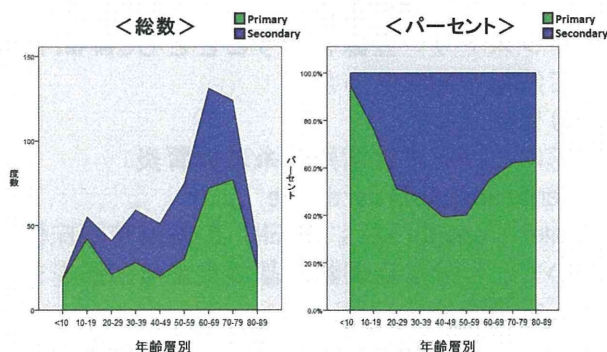
各検討項目について下記の統計解析を行った。

- ① 年齢分布 (ヒストグラム表示のみ)
- ② 年齢別 3 群間 (小児、成人、高齢者) の比較: one-way ANOVA, χ^2 検定
- ③ 成人 MPGN における腎機能低下に寄与する因子の解析: Multiple regression analysis (stepwise method)

9-5) 結果

J-RBR に登録された腎生検 26,535 例のうち、MPGN は 593 例 (2.2%) であった。原発性および二次性の MPGN の分布は下記の通りであり、MPGN は 50 歳~80 歳にかけて多い傾向にあり、20 歳以降は半数が二次性の MPGN であった。

図 11 原発性および二次性 MPGN の年齢層分布



成人の原発性 MPGN において予後規定因子を重回帰分析により検討したところ、収縮期血圧、尿蛋白量、血清コレステロール値が予後規定因子であった。

図 12 成人原発性 MPGN における予後規定因子

診断時臨床データ	Standard β	t	P value
収縮期血圧 (mmHg)	-0.299	-4.254	<0.001
尿蛋白量 (g/日)	-0.216	-2.957	0.004
血清コレステロール値 (mg/dl)	0.147	2.030	0.044

$R^2 = 0.157$, F value = 10.791 (P<0.001*)

* Statistically significant

従属変数: eGFR (20歳以上)
説明変数: 尿蛋白量、収縮期血圧、BMI、血清アルブミン値、血清コレステロール値

成人の原発性 MPGN において、臨床診断の年齢群間比較を行ったところ、20 歳未満においては、慢性腎炎症候群を呈することが多く、逆に 65 歳以上の高齢者ではネフローゼ症候群を呈することが多いことが明らかとなった。

図 13 成人原発性 MPGN の臨床診断の年齢群間比較

	20歳未満 (n=60)	20~64歳 (n=129)	65歳以上 (n=143)	P値
ネフローゼ症候群	10 (16.7%)	63 (48.8%)	90 (62.9%)	<0.001*
慢性腎炎症候群	46 (76.7%)	60 (46.5%)	42 (29.4%)	<0.001*
急速進行性腎炎症候群	1 (1.7%)	3 (2.3%)	6 (4.2%)	0.531
急性腎炎症候群	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0.798
反復性または持続性血尿	2 (3.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0.163
急性腎不全	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0.798

*p < 0.05 by chi-square independent test

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 例の一次性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 名の一次性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う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。

また、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行うことにより、JNSCS の外的妥当性が確認できた。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始し、今後も予後規定因子など解析を継続する。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。このようなシステムにより詳細な解析が行えると考えている。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。今後も C3 腎症など希少疾患について解析を継続する

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 今井圓裕：ネフローゼ症候群の新しい診断基準と定義. 医学のあゆみ. 252 : 1135-1138. 2015
2. 横山仁：成人・高齢者におけるネフローゼ症候群の疫学. 医学のあゆみ. 252 : 1139-1144. 2015

3. 山本陵平、丸山彰一：一次性ネフローゼ症候群の治療の現状と課題. 医学のあゆみ. 252 : 1145-1149. 2015
4. 秋山真一、丸山彰一：膜性腎症と PLA2R 抗体. 医学のあゆみ. 252 : 1150-1153. 2015
5. 今田恒夫：ネフローゼ症候群の新しい流れ. 医学のあゆみ. 252 : 1155-1159. 2015
6. 西慎一：ネフローゼ症候群ガイドライン 2014. 医学のあゆみ. 252 : 1160-1164. 2015
7. 猪阪善隆：ネフローゼ症候群をめぐる研究の進歩. 医学のあゆみ. 252 : 1166-1170. 2015

2. 学会発表

1. Shin' ichi Akiyama, PhD. Anti phospholipase A2 receptor antibody in Japanese patients with Membranous nephropathy. 4th CKD Frontier, (名古屋, 2015 年 2 月 28 日)
2. 秋山真一、今井圓裕、松尾清一、丸山彰一：日本人特発性膜性腎症患者における血中 PLA2R 抗体のサブクラス、濃度と予後. 第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
3. 秋山真一、丸山彰一：日本の膜性腎症の診断-PLA2R 抗体とポドカリキシン-. ワークショップ、第 45 回日本腎臓学会西部学術大会、(金沢、2015 年 10 月 23 日)
4. 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕：急性腎傷害は微小変化型ネフローゼ症候群の寛解予測である：日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)、第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
5. 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕：微小変化型ネフローゼ症候群の寛解までの期間は再発を予測する：日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)、第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
6. 山本陵平、新澤真紀、横山仁、今井圓裕、丸山彰一、猪阪善隆、松尾清一：ネフローゼ症候群、ワークショップ、第 58 回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム、(松江、2015 年 7 月 11 日)
7. 山本陵平、猪阪善隆、守山敏樹：生存解析を目的としたデータシート作成支援システムの開発、第 35 回医療情報学会連合大会 (沖縄、2015 年 11 月 2 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特許出願、名称：抗ホスホリパーゼ A2 受容体抗体の簡易想定、発明者：秋山真一、出願人：名古屋大学、出願番号：特願 2014-144583、出願日：平成 26 年 7 月 14 日

2. 実用新案登録

なし

多発性嚢胞腎ワーキンググループ

責任研究分担者

武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授

研究分担者

堀江重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究協力者

土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授

望月俊雄 東京女子医科大学・腎臓内科・講師

花岡一成 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・講師

西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教

河野 春奈 順天堂大学・泌尿器科・助手

研究要旨

【背景・目的・方法】

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)：前向きコホート研究
2. 常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関するQOL調査：多施設共同前向き観察研究

【結果及び考察】

1. 271例が登録された。男性95例(35%)、女性176例(65%)。平均年齢52.4歳。合併症では肝嚢胞は230例(85%)、脳動脈瘤47例(17%)、心臓弁膜症63例(23%)を認めた。降圧療法は216例(80%)に対して行われ、RAA系阻害薬は205例(76%)に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHgであった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 mlであった。
中間集計では、1年目209例(77.1%)、2年目165例(60.9%)、3年目70例(25.8%)、4年目39例(14.4%)が登録終了している。登録時をベースラインとしてANOVA解析すると、腹囲(p=0.0184)、腎容積(p=0.0324)、s-Cr(p=0.0411)は有意に増大し、eGFR(p=0.0265)は有意に低下したが、収縮期血圧(p=0.3823)、拡張期血圧(p=0.5982)に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡1例、嚢胞感染2例、嚢胞出血1例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは1例に対して施行され、腎代替療法は血液透析2例、腎移植1例が行われた。
2. 対象群54例、コントロール群57例の登録が終了した。登録時QOL調査ではFACT-Hep 55.8±11.1点(0-72点)、FANLTC 72.6±13.9点(0-104点)であった。FANLTC(p=0.0499)、FACT-Hep(p<0.0001)いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を1年後(n=101)、2年後(n=53)まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的QOLの経年変化は、p=0.0191と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的QOLも同様に肝嚢胞が大きいほど有意(p<0.001)に不良であった。

A. 研究目的

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
2. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり 2.5 年の登録期間が 2012 年 6 月に終了した。追跡期間は最終登録後 5 年、2017/6/30 までである。
2. 適格基準: CT もしくは MRI で、肝嚢胞が肝実質の 25%以上であると主治医が判断した ADPKD 症例。

除外基準: 肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満。

多施設共同前向き観察研究 (現在 6 施設、登録数 64 例) (疫学分科会との共同研究)

マッチング方法 (frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮)

QOL 調査内容 (調査票、調査時期、郵送方式の採用)

エンドポイントの定義 (総合点数、各下位尺度点数)

サンプルサイズ計算 (肝嚢胞占拠割合による QOL スコア差の効果量を仮定)

共変量の選定 (QOL 評価時点、評価時点と直近の肝嚢胞占拠割合の交互作用、性別、年齢、CKD ステージ)

統計解析計画作成 (線形混合モデル)

UMIN 臨床試験登録 (受付番号 R000009467、試験 IDUMIN000008039)

FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25%以上の群の QOL 低下を 25%以下の群と 3 年間比較する。

2013 年 6 月 30 日: 登録期間終了

2016 年 6 月 30 日: 追跡期間終了

目標症例数

対象群 (肝嚢胞占拠割合 25%以上) 40 例

コントロール群 (肝嚢胞占拠割合 <25%) 40 例

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を順守して行った。「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」い

ずれも、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、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による。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、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した。

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、各施設倫理委員会の承認を得ている。特に「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究) に関しては日本腎臓学会倫理委員会でも承認されている (申請番号 6 番)。

C. 研究結果

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。家族歴あり 191 例 (70%)、なし 21 例 (8%)、不明 59 例 (22%)。腹囲は平均 81.3cm。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲 ($R^2=0.059082$ 、 $p=0.0014$)、両腎容積 ($R^2=0.255351$ 、 $p<0.0001$)、収縮期血圧 ($R^2=0.048493$ 、 $p=0.0003$)、血清尿酸値 ($R^2=0.369167$ 、 $p<0.0001$) と有意に逆相関し、血清 Hb 値 ($R^2=0.261425$ 、 $p<0.0001$)、血清 Hct 値 ($R^2=0.253074$ 、 $p<0.0001$)、血清 alb 値 ($R^2=0.080838$ 、 $p<0.0001$) と有意に相関した。

2016/2/1 における中間集計では、1 年目 240 例 (88.6%)、2 年目 199 例 (73.4%)、3 年目 123 例 (45.4%)、4 年目 39 例 (16.7%) が登録終了されている。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0146$)、腎容積 ($p = 0.0331$)、s-Cr ($p = 0.0401$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0211$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.6213$)、拡張期血圧 ($p = 0.7216$) に差を認めなかった。合併症では感染を 1 年目に 6 例、2 年目に 3 例、3 年目に 1 例、4 年目に 2 例認めた。嚢胞出血は 1 年目に 6 例、2 年目

に4例、3年目に3例、4年目に3例を認めた。死亡は2年目に1例、3年目に2例認められた。今回の中間集計までに行われた治療は、腎動脈塞栓術3例、肝動脈塞栓術2例であった。また末期腎不全に対する治療では、透析療法は1年目1例、2年目6例、3年目4例、4年目2例が導入され、腎移植は1年目に2例、2年目に3例に対して行われた。降圧療法は常に約80%の患者に対して行われ、そのうち約80%の症例がRA系阻害薬を投与されていた。

2. 対象群54例、コントロール群57例の登録が終了した。登録時QOL調査ではFACT-Hep 55.8±11.1点(0-72点)、FANLTC 72.6±13.9点(0-104点)であった。FANLTC(p=0.0499)、FACT-Hep(p<0.0001)いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

経年変化を1年後(n=102)、2年後(n=97)、3年後(n=49)まで確認した。包括的QOLの経年変化は、p=0.0329と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意なQOLの低下を認めた。しかし、肝嚢胞の割合が0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の4群で比較すると、75%以上の群が他の群と比べて有意なQOLの低下を認めた。肝特異的QOLも同様な結果であった。

D. 考察

1. JPKD コホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約80%の症例では降圧剤が投与され、そのうちRA系降圧薬は約80%の症例に投与されていた。
2. 包括的および肝特異的QOLは経年変化でも、肝嚢胞<25%の対象群と比較して>25%の対象群では有意なQOLの低下を認めた。しかし肝嚢胞の割合を25%おきに比較すると、75%を超える群では75%以下の3群と比較して明らかに有意なQOLを認めたことから、cut off値を75%とした場合の臨床的因子の比較も加えることにした。

E. 結論

1. J-PKD コホート研究は日本の唯一のPKD コホートであり、日本人のPKDの自然史ならびに治療介入の実態について調査を継続する。
2. ADPKDにおける包括的および肝特異的QOLは肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、具体的にどの程度肝嚢胞が存在するとQOLが悪化するのか検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of Arginine Vasopressin Surrogate Marker Urinary Copeptin with Severity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Clin Exp Nephrol 19: 1199-205, 2015.
- 2) Kataoka H, Tsuchiya K, Naganuma T, Okazaki M, Komatsu M, Kimura T, Shiohira S, Kawaguchi H, Nitta K. Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis. Nephrology (Carlton). Suppl 4:14-21. 2015

(ア)学会発表

- 1) Muto S, Lu Y, Kawano H, Horie S. Urinary copeptin is the surrogate marker of progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 2) Muto S, Kawano H, Noguchi T, Sugiura S, Koyasu H, Kimura M, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. The Burden of Tolvaptan Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 3) Higashihara E, Horie S, Ubara Y, Muto S, Nutahara K, Narita I, Okada T. Long-term safety profile of tolvaptan in Japanese ADPKD patients. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 4) Kawano H, Muto S, Horie S. The short term effect of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. 2015/11/7, San Diego, CA, US.
- 5) Nakanishi K, Yoshikawa N. <Symposium 8 Evidence-based treatments for childhood diseases> Evidence-based Treatments for Childhood IgA Nephropathy. The 11th Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka, Japan
- 6) Nozu K, Kamiyoshi N, Minamikawa S, Matsunoshita N, Otsubo H, Yamamura T, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic, pathological and clinical backgrounds in autosomal

- dominant Alport syndrome. 48th annual scientific meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, September 3-5, 2015, Brussels, Belgium
- 7) Urine $\beta 2$ -microglobulin as a sensitive diagnostic maker in children with CKD stage 3-5. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Hattori M, Tanaka R, Ohashi Y, Nakanishi K, Harada R, Mikami N, Nakai H, Kaneko T, Iijima K, Honda M. 48th annual scientific meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, September 3-5, 2015, Brussels, Belgium
- 8) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Togawa H, Mukaiyama H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Childhood IgA nephropathy with nephrotic syndrome (NS-IgAN) at onset. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
- 9) Kamiyoshi N, Nozu K, Yamamura T, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Somatic mosaicism and variant frequency detected by next-generation sequencing in X-linked Alport syndrome. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
- 10) Sato M, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Dysregulation of miR-378a-3p and ADAMTS1 gene in cpk mice, a model of ARPKD. (Publication only) 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
- 11) 武藤 智. 特別企画 2. よくわかるシリーズ 21. ADPKD に対する治療の breakthrough. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋. 2015/6/5-7
- 12) 片岡浩史. BMI23 にて層別化した IgA 腎症患者の 20 年予後について. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015/6/6 名古屋.
- 13) 金子佳賢, 酒巻裕一, 成田一衛. IgA のインテグリンを介したメサンギウム細胞への作用. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015/6/6 名古屋.
- 14) 後藤 慧, 金子佳賢, 佐藤勇也, 河内 裕, 成田一衛. レプチン欠乏は IL-23/IL-17 連関抑制を介し腎炎を軽減する. 第 58 回日本腎臓学会学術総会.
- 15) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療の経験. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015/6/6 名古屋.
- 16) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. 当院における CKD stage 4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 3, 東京.
- 17) 武藤 智, 河野春奈, 野口尊弘, 子安洋輝, 木村将貴, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. ADPKD 患者に対する Tolvaptan 投与は患者にとってどの程度負担になるか? 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 3, 東京.
- 18) 須藤真則, 酒巻裕一, 若松彩子, 渡辺博文, 蒲沢秀門, 山本 卓, 金子佳賢, 山崎 肇, 風間順一郎, 成田一衛. TAFRO 症候群に合併した急性腎障害に対して CRRT を要した 1 例. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 東京
- 19) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. 当院における CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 東京
- 20) 片岡浩史. 透析導入時の貧血管理と患者予後との関連性について～長時間作用型 ESA の効果の検討～. 第 60 回日本透析医学会 2015
- 21) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療の経験. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 2015/4/21, 金沢
- 22) 河野春奈, 堀江重郎. 腎癌モデル動物の幹細胞を用いた Tsc2 欠損による腫瘍発生機序の解明. 第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2015/6/11, 愛媛
- 23) 河野春奈, 堀江重郎. 結節性硬化症に常染色体優性多発性嚢胞腎を合併した二例. 第 3 回日本結節性硬化症学会学術総会. 2015/10/17, 東京
- 24) 金子佳賢, 成田一衛. 糞便性イレウスから腹部コンパートメント症候群に陥った慢性腎不全の 1 例. 第 61 回日本老年医学会関東甲信越地方会.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む。)
- 1. 特許取得**
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし