

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

IgA 腎症ワーキンググループ

責任分担責任者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 教授

分担研究者

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 特任教授

伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科 診療教授

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科 助教

内田 俊也 帝京大学医学部 内科 教授

小倉 誠 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腎臓・高血圧内科 准教授

小畑 陽子 長崎大学医学部 第二内科 准教授

香美 祥二 徳島大学医学部 小児科 教授

片淵 律子 福岡東医療センター内科 部長

菊池 正雄 宮崎大学医学部 循環体液制御学分野 助教

木原 正夫 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 助教

小池 健太郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教

佐藤 光博 JCHO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

島 友子 和歌山県立医科大学 小児科 講師

清水 昭博 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教

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横浜市西部病院 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 准教授

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・松和会 名誉教授

仲谷 慎也 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 講師

中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座 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教室 専任講師

幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科 医長

服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科 教授

久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授

平野 景太 足利赤十字病院 内科 腎臓内科部長

深尾 勇輔 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 医員

福田 顕弘 大分大学医学部 内分泌・膠原病・腎臓内科学講座 医員

藤垣 嘉秀	帝京大学医学部 内科 病院教授
藤元 昭一	宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 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
松崎 慶一	京都大学 健康管理部門/附属健康科学センター 助教
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附属第三病院 腎臓・高血圧内科 教授
安田 隆	吉祥寺あさひ病院 内科 副院長
安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科 CKD地域連携システム寄附講座 准教授
柳川 宏之	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 助教
横尾 隆	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 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。新規の症例登録は平成 27 年 9 月に打ち切れ、最終的な症例登録施設は 44 施設、総登録症例数は 1,130 例であった。透析導入リスクの分類が可能であった 887 例のうち、追跡データが入手できた 848 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 1.5%、中等リスク群で 3.3%、高リスク群で 10.0%、超高リスク群 44.1%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 47.8 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 施設で 2002 年～2004 年までの 3 年間に腎生検で診断された IgA 腎症を対象に、既往コホートデザインでデータを収集して解析した。後方視的研究の結果から、ステロイド治療や扁桃摘が IgA 腎症の予後を改善させる可能性が示唆された。

「IgA 腎症における病理組織分類 (Oxford 分類) を用いた予後予測モデルの構築～国際共同研究～」では、Oxford 分類を基にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行うことを目的としている。2015 年 10 月～2016 年 3 月末に計 7 施設から 636 例の登録があり、データスクリーニングは終了している。予測モデル構築のコホートにおいて 20.5%が本邦からの登録であり、今後行われる二次研究で本邦にとっても有用な様々な検討がなされることが期待される。

「Oxford 分類 2 次研究 : IgA 血管炎の腎予後予測モデル構築のための国際他施設共同研究」では、IgA 腎症に関する腎予後予測モデルが IgA 血管炎患者にも適応拡大できるかを国際他施設共同研究で明らかにすることを目的としている。日本からは 7 施設、計 77 例の症例が登録され、Clinical Data sheet を作成中である。

〔IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS) 〕

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 未満の頻度とする。以上の評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較する。

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

解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(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

新規症例登録の締め切り日を平成 27 年 8 月末日と参加施設に周知したが、9 月 2 日にも 2 症例の登録があり、これをもって新規登録を打ち切った。最終的な症例登録施設は 44 施設、総登録症例数は 1,130 例である。平成 30 年 1 月 16 日現在で、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 1,122 例 (99.3%) および 982 例 (86.9%) である。生検時臨床データの解析が可能であった 1,130 例の腎生検時の男女比は 1 : 1、年齢の中央値は 37 歳で、20 歳未満の小児例は 131 例 (11.6%) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.58 g/日、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ 1.0 mg/dl および 76ml/分 /1.73 m² であった。

1 . 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較

臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった 887 例のうち、6 ヶ月以上経過を追跡し得た 848 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、扁摘 + ステロイドパルス療法およびパルスを含むステロイド単独療法は低リスク群 (317 例) で 35% と 16%、中等リスク群 (316 例) で 42% と 30%、高リスク群 (147 例) で 35% と 34%、超高リスク群 (68 例) で 31% と 31% に施行され、RA 系阻害薬は低リスク群で 33%、中等リスク群で 61%、高リスク群で 84%、超高リスク群で 93% に施行されていた。

2 . 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較

経過を追跡し得た 848 例のうち、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例の割合は、低リスク群で 1.5%、中等リスク群 3.3%、高リスク群で 10.0%、超高リスク群 44.1% 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。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 0.9%、高リスク群で 5.3%、超高リスク群で 32.4% であった。

D . 考察

平均 47 ~ 55 ヶ月間の経過観察において、腎生存率 (血清 Cr の 1.5 倍化) は透析導入リスク 4 群間、

C-Grade3 群間、H-Grade4 群間で有意な差を示し、超高および高リスク群、C-Grade 、H-Grade 、 、 における腎生存率が最軽症群に比べて有意に低かった。

蛋白尿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、超高および高リスク群、C-Grade および H-Grade 、 、 での寛解率が最軽症群に比べて有意に低かった。

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確にできるものと思われる。

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1 . 川村 哲也 . IgA 腎症前向きコホート研究 - 予後分類の「ラッシュアップ」と高リスク患者の透析移行を阻止する治療法の開発 難治性疾患実用化研究事業及び免疫アレルギー疾患実用化研究分野 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野) 2017 年度合同成果報告会 . 横浜 . 2018 年 2 月 9 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

3 . その他

[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

2014 年に厚生労働省進行性腎障害調査研究班から発表された多施設無作為比較試験は「ステロイド治療に扁桃を併用すると IgA 腎症の蛋白尿がさらに減る可能性がある」ことを示した (Nephrol Dial Transpl 2014)。一方で、欧州の無作為比較試験は支持療法を上回るステロイド療法の有益性を立証できず

(STOP-IgA 研究、N Engl J Med 2015)、別の欧州の多施設大規模後方視的観察研究は「扁桃が必ずしも良好な腎機能予後と関連しない可能性」を示した (VALIGA 研究、Nephron 2016)。そこで今回、私達は本邦初の多施設大規模後方視的観察研究により、治療選択肢の中でもステロイド療法と扁桃に関して腎予後との関連性を検討した。

B . 研究方法

厚生労働省進行性腎障害調査研究班に所属する全国 42 施設で 2002 ~ 2004 年に腎生検で確定した IgA 腎症を対象に、既往コホートデザインでデータを収集した。治療群の決定は、腎生検後 1 年間の経過に基づき、ステロイド治療に関してはパルス、経口のみ、ステロイドなしの 3 群、扁桃は有・無の 2 群、合計で $3 \times 2 = 6$ つのカテゴリとした。治療法と予後との関連性は以下の 3 つの解析系を採用した。すなわち「ステロイド治療有 vs 無」と「扁桃有 vs 無」のそれぞれに関して、1) 6 つの治療群の多重比較から併合ハザード比を検出する解析系、2) 背景因子ごとにみた層別解析でハザード比を検出する解析系、3) マッチングによる解析系である。アウトカムはクレアチニン値の 1.5 倍化とした。この後方視的観察研究は各所属施設で倫理委員会の承認を経て行った。

C . 研究結果

収集された 1,174 例の内、臨床所見の明らかな 1,065 例 (90.7%) が対象となった。eGFR は平均で約 $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、1 日尿蛋白量は中央値で約 0.7 g であった。1) コホート全体を併合したとき、併合ハザード比はステロイド治療と扁桃のいずれも 0.5 前後であった。2) 背景因子ごとにみた層別解析においても、ステロイド治療と扁桃のいずれもハザード比の平均はおよそ 0.5 であり、大半の 95% 信頼区間が 1 未満であった。3) 既知の背景因子の全てをマッチングさせた解析で、ステロイド治療と扁桃のいずれもハザード比は 0.35 前後であり、有意であった。

D . 考察

IgA 腎症におけるステロイド治療と扁桃の有用性を示唆した本研究は、既報と比べて、以下の特徴を有する。1 つは、本邦初の大規模多施設観察研究であり、後方視的とはいえ 2002 年 ~ 2004 年の全例を調査対象としていることである。2 つ目は、併合ハザードによる多

重比較、背景因子ごとの層別解析、マッチング解析の3つの異なる手法で一定の見解を得ていることである。

E．結論

本研究はステロイド治療や扁桃摘が IgA 腎症の予後を改善させる可能性を示唆した。

G．研究発表

1．論文発表

下記の発表等の討議を経て、現在、国際誌への投稿が進行中である。

2．学会発表

第 41 回 IgA 腎症研究会 2018 年 2 月 3 日 東京

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

【IgA 腎症における病理組織分類（Oxford 分類）を用いた予後予測モデルの構築～国際共同研究～】

A．研究目的

IgA 腎症における病理組織所見は診断の根幹をなし、病理組織所見によって潜在的なリスクの検討が可能となる。以前は再現性と外的妥当性の高い病理組織分類は存在しなかったが、近年報告された Oxford 分類は再現性が高く、腎機能の進展に対しては腎機能、血圧、尿蛋白とは独立した因子でありこれらの問題点を解決し得ると考えられている。

2015 年 4 月にカナダの Prof. Daniel Cattran より、現在構築中の IgA 腎症の国際的レジストリー

（Global Template）を用いて、Oxford 分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究において検証を行うという国際共同研究が本 WG に紹介され、わが国による本研究への参加・協力が要請された。健診システムが整備されたわが国における IgA 腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃摘・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニークな背景と特徴がある。従って、わが国が本国際

共同研究に参加することで、IgA 腎症患者の病態を幅広い視点から捉え、病態に見合った有効な治療法の開発に貢献できることが期待される。

B．研究方法

（1）研究実施期間：倫理委員会承認～2016 年 9 月 30 日

（2）研究の種類・デザイン：過去起点コホート研究

（3）患者選択基準：参加協力施設において、一定期間内に腎生検を施行され、IgA 腎症と診断された患者のうち以下の条件を満たす患者

1）18 歳以上

2）腎生検組織より Oxford 分類が可能である症例

3）診断より 12 ヶ月間のフォローが可能、もしくは 12 ヶ月以内に末期腎不全に至っている症例

4）診断日から 6 ヶ月以内に血圧、尿蛋白、eGFR の測定が行われている症例

5）経過観察時に血圧、尿蛋白、eGFR、免疫抑制薬の投与、RAS 系阻害薬投与の有無が判明している症例

（4）除外基準：

1）腎生検後の診療記録が無い症例

2）本研究への研究同意が撤回された症例

3）研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

（5）観察および検査項目（下線は必須項目）

1）腎生検時観察項目

生年月日、性別、腎生検日時、RAS 系阻害薬内服の有無、副腎皮質ステロイド剤内服の有無、扁桃摘の有無・日時、病理組織分類（Oxford 分類、半月体形成の有無）

2）経過観察時観察項目

観察日、身長、体重、血清クレアチニン値、eGFR、尿中アルブミン・クレアチニン比、尿中蛋白・クレアチニン比、尿中蛋白量、降圧剤内服数、RAS 系阻害薬内服の有無、副腎皮質ステロイド薬内服の有無、免疫抑制薬内服の有無、Fish Oil 内服の有無、透析開始の有無・日時、腎移植の有無・日時、死亡の有無・日時。

上記（3）患者選択基準のすべてを満たし、かつ（4）除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

（6）統計解析方法

患者背景（性別、年齢、病理組織所見など）について基本統計量を算出する。一次エンドポイントは eGFR の 50% 減少もしくは末期腎不全への進展とし、腎生検

からのエンドポイントまでの経過時間について Cox 比例ハザードモデルを用いた予後予測モデルを構築する。先行研究より予測モデルには eGFR, 尿蛋白, 血圧, 病理解学的所見 (Oxford 分類) を投入し、モデルのあてはまり、峻別能 (discrimination)、較正能 (Calibration) についての検討を行う。次にこのモデルの変数に年齢、性別、人種を追加し、同様の解析を行う。また、作成された 2 つのモデルに対して cNRI, NRI, IDI を用いた比較を行う。信頼区間についてはブートストラップ法を用いて算出する。作成された予後予測モデルは独立したコホート研究において検証を行う。

(倫理面への配慮)

既存資料のみを用いる観察研究であり、インフォームド・コンセントを受けることを必ずしも必要としないものであるが、本研究を事前に公開するために、本研究の目的を含む研究実施についての情報を各施設のホームページに掲示する。

本研究の対象患者から研究参加への不同意があった場合は、その患者を研究対象より除外する。

個人情報について、得られたデータは全て連結可能匿名化し、個人情報を含むデータの取り扱い者の範囲は本研究の研究者のみとする。

C. 研究結果

登録期間中 (2015 年 10 月 ~ 2016 年 3 月末) に計 7 施設 (順天堂大、久留米大、慈恵医大、藤田保健衛生大、聖マリアンナ医大、宮崎大、名古屋大) から 636 例の登録があった。既にデータクリーニングおよび研究事務局への提出は完了している。

2017 年 11 月に米国ニューオリンズで行われたアメリカ腎臓学会総会において腎生検 5 年後における予後予測モデルが発表された ("The Derivation and Validation of an International Multi-Ethnic Risk Prediction Model in IgA Nephropathy")。モデル構築におけるコホートにおいて、本プロジェクトからの登録症例は全体の 20.5% (569 名) を占めていた。

D. 考察

Oxford 分類は再現性、外的妥当性が担保された国際的な病理組織分類であり、この分類を用いた予後予測スコアが開発されることは臨床的に意義深い。健診システムが整備された我が国における IgA 腎症は、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃摘出・ステロイドパルス療法などの治療により尿所見が寛解

に至る症例が多いことなど、諸外国とは異なった背景と特徴がある。このため、予測モデル構築のコホートにおいて本プロジェクトから 20.5% が登録されたことは予後予測スコアの本邦における有用性において大変意義深いと考えられた。

今後、登録症例を用いた二次研究が行われる予定である。様々な人種や国家からの登録が行われている本コホートを用い、様々な検討を行っていきたい。

E. 結論

登録者数の約 20.5% を本邦からの登録で占めるコホートにおいて、IgA 腎症に対する Oxford 分類を用いた予後予測モデルが構築された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【Oxford 分類 2 次研究: IgA 血管炎 (旧称: ヘノッホ・シェーンライン紫斑病) の腎予後予測モデル構築のための国際多施設共同研究】

A. 研究目的

人種、地域を問わず実臨床で使用できる IgA 腎症に関する腎予後予測モデルが IgA 血管炎患者にも適応拡大できるか否かを明らかにすること。

B. 研究方法

1. 研究の種類・デザイン: 過去起点コホート研究

2. 対象

1) 選択基準

1990 年以降に腎生検を受け IgA 血管炎と診断された症例

Oxford 分類を含む、腎生検組織病理所見の評価が可能である症例

少なくとも 12 ヶ月以上の経過観察を行っている

る、もしくは12ヶ月以内にエンドポイント（eGFRの50%以上の低下、もしくは末期腎不全）に進行している症例
腎生検施行日から6ヶ月以内に血圧、蛋白尿、eGFRの測定が行われている症例
年齢、性別、人種が特定できる症例
経時的に血圧、蛋白尿、eGFR、免疫抑制の投与、RAS系阻害剤投与の有無が判明している症例
ACEIもしくはARB使用の有無が判明している症例

2) 除外基準

全身性ループスエリテマトーデスの症例
ANCA関連血管炎の症例

3. 評価項目

1) 主要評価項目：腎死：eGFRの50%以上の低下または末期腎不全（ESRD）への進行

2) 臨床データ：観察および検査項目

i) ベースラインの臨床データ

生年月日、人種、性別、IgA血管炎の発症日（腎外症状も含む）、皮膚所見（なし、purpura, petechiaから選択）、皮膚生検の有無、腎外症状（腹痛、関節痛、その他から選択）、その他の腎外症状（あれば記載）、ANCA（測定なし、陰性から選択）、腎症状の発症日、腎生検日

ii) 治療に関するデータ

腎生検時または腎生検前

免疫抑制薬使用の有無（なし、ステロイド、サイクロfosファミド、アザチオプリン、MMF、シクロスポリン、その他から選択）、腎生検日の免疫抑制薬使用の有無、免疫抑制薬の開始日、免疫抑制薬の中止日、経口ステロイド使用の有無、経口ステロイドの総投与量（mg/Kg体重）、経口ステロイドの一日投与量（mg/日）、ステロイドパルス療法の有無、静注ステロイドの総投与量（mg/Kg体重）、ステロイド投与期間（週）、サイクロfosファミド使用の有無、サイクロfosファミドの総投与量（mg/Kg体重）、サイクロfosファミド投与期間（週）、血漿交換の有無、その他の免疫抑制薬使用の有無（アザチオプリン、MMF、シクロスポリンから選択）、RAS系阻

害薬内服の有無、扁桃の有無、扁桃日

腎生検後

ステロイドパルス療法の有無、静注ステロイドの総投与量（mg/Kg体重）、経口ス

テロイドの総投与量（mg/Kg体重）、ステロイド投与期間（週）、ステロイド（静注、経口を含む）開始日、ステロイド（静注、経口を含む）中止日、サイクロfosファミド使用の有無、サイクロfosファミドの総投与量（mg/Kg体重）、サイクロfosファミド投与期間（週）、サイクロfosファミド開始日、サイクロfosファミド中止日、シクロスポリン使用の有無、シクロスポリンの投与量（mg/Kg/日）、シクロスポリン投与期間（週）、シクロスポリン開始日、シクロスポリン中止日、血漿交換の有無、その他の免疫抑制薬使用の有無（タクロリムス、アザチオプリン、MMF、その他から選択）、RAS系阻害薬内服の有無、扁桃の有無、扁桃日、維持免疫抑制療法（ステロイド、タクロリムス、アザチオプリン、MMF、シクロスポリン、その他から選択）

iii) フォローアップデータ

各観察日における身長、体重、血圧、血清クレアチニン、尿蛋白（g/日：蓄尿分）、尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血訂正、尿中赤血球（数/HPF）、降圧剤の種類の数、RAS系阻害薬内服の有無、免疫抑制療法（ステロイド、タクロリムス、アザチオプリン、MMF、シクロスポリン、その他から選択）

iv) 予後

50%以上のeGFR低下の有無、有の場合は、到達日、透析開始の有無、ありの場合は開始日、腎移植の有無、有の場合は移植日、死亡の有無、有の場合は死亡日、死因

3) 病理組織評価項目

最近UpdateされたOxford分類（Kidney International 91: 1014-1021, 2017）の他、糸球体の壊死性病変などIgA血管炎で高頻度に見られる病変について評価する。

4 . 症例の登録

Dr Coppo (Turin, Italy) は選択基準のチェックリスト、除外基準のチェックリスト、最小限必要な臨床データを記入する登録フォーム (資料 1) を各参加施設に送る。このフォームには参加施設コード (アルファベット) が記入されている。参加施設は、登録フォームを用いて登録症例リストを作成する。その際、個人情報を削除し、症例番号をつける。番号と個人の連結表は参加施設に保存する。参加施設は登録症例リストが記入された登録フォームを Dr Coppo に送り返す。

5 . データの収集

1) 臨床データの収集

Dr Coppo が腎生検時の臨床所見、フォローアップ期間の臨床データを記入するデータシート (資料 2) を参加施設に送り、参加施設は必要事項を記入して Dr Coppo に送り返す。

Dr Coppo は参加施設から送られた臨床データをチェックし、データ記入に漏れがないか確認する。漏れがある場合は、その部分のデータ記入を参加施設に依頼する。

Dr Coppo はチェックすみの臨床データシートをデータ解析センターの Dr Barbour, Division of Nephrology, Department of Medicine, The University of British Columbia (Canada) に送る。

2) 病理データの収集

個人情報を削除し、施設コードと症例番号のみを付した腎生検標本をスキャンしたバーチャルスライドを Dr Haas (Department of Pathology and Laboratory Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California (USA)) に送る。なお、当院では病理標本のスライドスキャナーがないため、他施設に依頼予定である。

Dr Haas は送られてきたバーチャルスライドをチェックし、スキャンがうまくいっているか否かを確認する。スキャンがうまくできていないときは、再スキャンを参加施設に指示する。

全症例のバーチャルスライドが揃ったら、Dr Haas は病理のメンバーに配布する。その際、1 症例につき、3 名の病理メンバーがスコアリングを行うように配布する。

病理メンバーは送られたバーチャルスライドをスコアリン

グする。その際には、専用のスコアシートを用いる (資料 3) 。スコアリングする病理のメンバーには一切の臨床情報を知らせない。スコアリングが終わったら、各病理メンバーはスコアリングの結果と自分の名前を書き込んだスコアシートを Dr Haas にメールで送る。

Dr Haas は送られてきた全症例のスコアシートをチェックし欠損値があれば、該当する病理メンバーに連絡し、欠損値を埋めてもらう。

すべてのスコアシートが揃ったら、まとめてデータ解析センターの Dr Barbour, Division of Nephrology, Department of Medicine, The University of British Columbia (Canada) に送る。

5 . 解析方法

MEST-C スコア*を含む病理所見と腎生検時の尿蛋白、eGFR との関係を、線形相関モデルを用いて解析する。また eGFR の 50% 以上の低下または末期腎不全を一次評価項目とし、MEST-C スコアを含む病理所見が予後に及ぼす影響を、Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析する。次に MEST-C スコアと、IgA 腎症の予後予測モデルに採用された臨床所見をいれたモデルを作成し、これらの所見と一次評価項目の関係を、Cox 比例ハザードモデルを用いて、単変量、多変量的に解析する。IgA 腎症のプロジェクトで作成された予後予測モデルを IgA 血管炎の症例に当てはめ、モデルのあてはまり、峻別能 (discrimination) 、校正能 (Calibration) についての検討を行う。次にこのモデルの変数に年齢、性別、人種を追加し、同様の解析を行う。

*MEST-C スコア : Oxford の新しいバージョンである。M は Mesangial hypercellularity, E は Endocapillary hypercellularity, S は Segmental sclerosis, T は Tubular atrophy/interstitial fibrosis, C は Crescent で、M については Mesangial hypercellularity score は 0.5 以下を 0、0.5 より大を 1 とする。E, S については病変の有無で 0 または 1 にスコア化し、T と C についてはその程度により、0, 1, 2 にスコア化する。

(倫理面への配慮)

- 1 . 対象者の保護
- 2 . インフォームドコンセント

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年 12 月 22 日、平成 29 年 2 月 28 日一部改正 文部科学省、厚生労働省）」に従い、個人情報の保護に関する必要な措置がとられ、個人を識別できる情報が外部に漏れることはない。また、本研究は試料の採取を伴わない観察研究であり、必ずしもインフォームド・コンセントを要するものではないが、本研究の実施は福岡東医療センターホームページより広報され（資料 4）、本研究の対象患者の申し出により対象となることを拒否することを保障する。ただし、不参加を表明されたときには、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、結果などを破棄できないことがある。

3. 同意書の取得

インフォームド・コンセントの手続きの簡略化のため同意書は必要ない。

4. 利益相反について

本研究は、福岡東医療センター腎臓内科の研究費により実施する。外部の企業からの資金や便益等の提供はなく、研究者が企業等とは独立して計画し実施するものであり、研究結果および解析等に影響を及ぼすことは無い。

5. 個人情報の保護と対象者の識別

データはすべて連結可能匿名化されたものであり、個人情報の漏洩の可能性はない。

6. データの管理

- (1) 資料などの匿名化および連結可能性の有無：得られたデータは全て連結可能匿名化する。
- (2) 個人情報を含むデータの取り扱い者の範囲：片淵律子（各施設の責任者）が取り扱う。
- (3) 研究参加への不同意があった場合は、その患者を研究対象より除外するように統計センターに連絡する。
- (4) 対応表及びデータの管理方法：連結可能匿名化対応表ならびに臨床データシートはエクセルファイルで管理を行い、登録フォームはワードファイルで管理する。ファイルにはパスワードを設定し、ネットワークから切り離されたコンピューターに保存する。

ファイルが保存されたコンピューターは福岡東医療センターの施設可能なロッカーにおいて保存され片淵律子が厳重に管理する（各施設においては当該施設の責任者）。

C. 研究結果

日本からは 7 施設、計 77 例の症例が登録された。現在、各施設が Clinical Data sheet を作成中である。

D. 考察

なし

E. 結論

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014.

Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, Kitamura H, Goto M, Yasuda T, Sato M, Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Yasuda Y, Komatsu H, Takahara M, Harabuchi Y, Kimura K, Matsuo S.

Clin Exp Nephrol. 2016 Aug;20(4):511-35.

Reproducibility for pathological prognostic parameters of the Oxford classification of IgA nephropathy: a Japanese cohort study of the Ministry of Health, Labor and Welfare.

Hisano S, Joh K, Katafuchi R, Shimizu A, Hashiguchi N, Kawamura T, Matsuo S; IgA Nephropathy Study Group in Japan.

Clin Exp Nephrol. 2017 Dec;21(6):1137-1138.

Clinicopathological significance of monoclonal IgA deposition in patients with IgA nephropathy.

Nagae H, Tsuchimoto A, Tsuruya K, Kawahara S, Shimomura Y, Noguchi H, Masutani K, Katafuchi R, Kitazono T.

Clin Exp Nephrol. 2017 Apr;21(2):266-274.

A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy.

Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, Cattran D, Cook HT, Coppo R, Feehally J, Pani A,

Perkowska-Ptasinska A, Roberts IS, Soares MF, Trimarchi H, Wang S, Yuzawa Y, Zhang H, Troyanov S, Katafuchi R.

J Am Soc Nephrol. 2017 20:691-701

A J-shaped association between serum uric acid levels and poor renal survival in female patients with IgA nephropathy.

Matsukuma Y, Masutani K, Tanaka S, Tsuchimoto A, Fujisaki K, Torisu K, Katafuchi R, Hirakata H, Tsuruya K, Kitazono T

Hypertens Res. 2017 Mar;40(3):291-297.

Development of quality indicators for care of chronic kidney disease in the primary care setting using electronic health data: a RAND-modified Delphi method.

Fukuma S1,2, Shimizu S1, Niihata K2, Sada KE3, Yanagita M4, Hatta T5, Nangaku M6, Katafuchi R7, Fujita Y8, Koizumi J9, Koizumi S10, Kimura K11, Fukuhara S1,2, Shibagaki Y12.

Clin Exp Nephrol. 2017 Apr;21(2):247-256.

2 . 学会発表

Katafuchi R1, Verhave JC2, Troyanov S3, Haas M4

A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy

ISN Frontiers Meeting 2018 Feb 23, 2018,

Keio Plaza Hotel. Tokyo

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし