

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
分担研究報告書

急速進行性糸球体腎炎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血液浄化療法人材育成システム開発学講座 教授

研究協力者

要伸也 杏林大学第一内科 教授  
塚本達雄 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長  
武曾恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院第三研究部 研究員  
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  
中田純一郎 順天堂大学医学部腎臓内科 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 教授  
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授  
旭浩一 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 准教授  
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  
鈴木智 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 助教  
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  
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学 准教授  
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 准教授  
岩田恭宜 金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学 特任助教  
悴田亮平 新潟大学腎臓内科学 助教  
臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 准教授  
金子修三 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 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：河村哲也、佐久間亜季、田原敬、影山美希子、本村鉄平、角田亮也、永井恵、藤田亜紀子、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄  
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：槇野博史、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。現在は過去の診療指針・ガイドラインの改訂のため、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、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）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)、「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2017」(平成 28 年度公表)と 4 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)、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」(平成 28 年度)と 3 つの診療ガイドラインを発表した。これらの診療指針・ガイドラインの改訂を目標にすえ、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、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討)に取り組んでいる。

## B．研究方法

「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)。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19～29 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。

臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査

難病申請用の臨床個人調査票のデータベース化が予定されており、全国から登録された

RPGN 症例の疫学調査を行うための準備を進めた。

## (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

「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。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(基盤論文としてすでに発表済)。

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 33 例 (47%)、Crescentic class 10 例 (14%)、Mixed class 19 例 (27%)、Sclerotic class 8

例（11%）であり、腎予後の生存曲線は、4群ではなく2群で層別化された（論文投稿中）。

また、RPGN 全例の臨床所見、治療内容、予後の検討やその他複数の二次研究が進捗している。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

JKDR/JRBR で登録された患者の中で RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.6%（2,143/32,453 例）の頻度を占め、RPGN の 51.8%（1,100 例）を MPO-ANCA 陽性腎炎（両 ANCA 陽性腎炎で 54.5%）、5.0%（108 例）を抗 GBM 抗体型腎炎を占め、63.4%（1,358 例）が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。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 92.5%（1,949/2,108 例）は高リスク（赤ゾーン）群に該当した。最後に、ANCA 陽性腎炎と pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎（ANCA 陰性を想定）の比較検討を行った。平成 24～29 年の 6 年間に ANCA 陽性腎炎 1,101 例、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 45 例が登録されていた。特徴的な臨床病理所見のとして、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎でより尿蛋白量が多く（0.71 vs 1.39g/日、 $p<0.01$ ）半月体形成性糸球体腎炎の頻度が高率であった（86.6 vs 100%、 $p<0.01$ ）。

臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査

成果報告時点で、臨床個人調査票の研究活用は今後の解析予定となっている。調査のための準備（抽出項目、解析方法など）を行った。

#### 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、現在複数の二次研究が進捗しており、ANCA 関連 RPGN の標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

平成 19 年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されている JKDR/JRBR は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症例群である。登録された RPGN 症例の臨床病理所見結果から J-RBR 臨床診断に RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ 3 番目の頻度を占め、MPO-ANCA 陽性腎炎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。

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を示している。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さ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。腎機能別に腎予後を検討すると、腎機能予後の改善したのは治療開始時血清クレアチン 3.0mg/dl 未満の患者で、治療開始時血清ク

レアチニン 3-6mg/dl の患者群の腎機能予後は改善が認められず (CEN(2012) 16:580-588)、腎機能障害の進んだ ANCA 関連血管炎の腎予後改善のための治療法の開発が必須である。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。

一昨年度、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 28 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 2017」と血管炎に関する研究班合同で発表した「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」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

英文論文

1. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, Tsunoda R, Imai E, Kai H, Morito N, Saito C, Nagata M, Yamagata K. Anemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. BMC Nephrol 18: 337, 2017
2. Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada KE, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H; Research Committee of the Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of the Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of

Japan. Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis. Arthritis Res Ther 19: 117, 2017

## 2 . 学会発表

1. 西久保愛里、角田亮也、植田敦志、斎藤知栄、臼井丈一、山縣邦弘：透析離脱し得た抗 GBM 抗体腎炎の一例、第 62 回日本透析医学会 学術集会・総会、横浜、2017 年 6 月
2. 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 1 血管炎に対するアフエレス治療、抗糸球体基底膜腎炎に対するアフエレス治療、第 38 回日本アフエレス学会学術大会、浦安、2017 年 10 月
3. 金子修三、河村哲也、臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 2 アフエレス治療の腎臓病への新たな視点、我が国における RPGN への血漿交換療法、第 38 回日本アフエレス学会学術大会、浦安、2017 年 10 月
4. 三木康祐、河村哲也、臼井丈一、永井恵、藤田亜紀子、金子修三、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、山縣邦弘：ANCA 関連腎炎初期治療におけるシクロホスファミド併用の生命予後への寄与、第 47 回日本腎臓学会東部学術大会、横浜、2017 年 10 月
5. Kawamura T, Miki K, Usui J, Nagai K, Fujita A, Kaneko S, Kai H, Morito N, Saito C, Yamagata K: Comparison of initial therapy in patients with ANCA-associated renal vasculitis: A single center retrospective cohort. ISN Frontiers meetings, Tokyo, 2018 Feb

## 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