

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

中川直樹 旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

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学

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

南学正臣 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻・器官病態内科学講座・腎臓内科学分野

升谷耕介 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

今田恒夫 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・衛生学講座

佐藤壽伸 JCHO 仙台病院

佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科・臨床薬学分野

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 腎臓内科学

深水 圭 久留米大学医学部腎臓内科

中野敏昭 九州大学大学院腎高血圧脳血管内科

成田一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学

西野友哉 長崎大学病院腎臓内科

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

風間順一郎 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧内科学

岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科

長谷川元 埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

津田昌宏 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科

林 宏樹 藤田保健衛生大学医学部腎内科

塚本達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

新田孝作 東京女子医科大学第四内科

岩野正之 福井大学腎臓内科

鶴屋和彦 奈良県立医科大学腎臓内科学

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腎臓内科

竹治 正展	市立豊中病院腎臓内科
黒木 亜紀	昭和大学医学部腎臓内科
柴田孝則	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
山本陵平	大阪大学キャンパスライフ健康支援センター保健管理部門
内田俊也	帝京大学医学部内科
藤垣嘉秀	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
長井幸二郎	徳島大学医学部腎臓内科
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	北海道大学病院内科 II
西 裕志	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	高知大学医学部内分泌代謝腎臓内科学
祖父江理	香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
鈴木 仁	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科
廣村桂樹	群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科
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
重松 隆	和歌山県立医科大学・腎臓内科学
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
水野正司	名古屋大学大学院医学系研究科腎不全システム治療学寄附講座
和田健彦	東海大学医学部
川口武彦	国立病院機構千葉東病院腎臓内科

研究要旨

ネフローゼ症候群（NS）は腎臓病の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。しかし、その原因は十分解明されておらず、治療法も確立していない。また日本におけるNSの実態も明らかでなかった。本研究グループでは、日本腎臓病レジストリー（J-KDR）の二次研究として2009年から日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を立ち上げ、2010年12月末までに57施設から400名の患者登録を行い、有効症例396症例のうち、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、J-RBRと患者背景を比較することによりJNSCSの外的妥当性を確認した。また、免疫抑制療法の地域差についても検討した。さらに、希少疾患レジストリとして膜性増殖性糸球体腎炎について臨床的特徴を検討するとともに、C3腎症についても補体学会と連携しながら、登録を進めることとした。また、当初予定した5年間の追跡をさらに5年間延長するJNSCS - Ex研究を開始した。

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。本年度は、以下の点に関して研究を行った。

- 1) JNSCS の外的妥当性ならびに免疫抑制薬使用の地域差に関する論文投稿
- 2) JCNCS-Ex 研究に関する倫理申請
- 3) JCNCS-In 研究としてのコホートメーカー作成
- 4) JCNCS データを用いた新規研究の公募
- 5) MPGN レジストリの解析ならびに論文報告
- 6) MPGN レジストリ解析に基づいた指定難病診断基準に関する提言
- 7) 希少疾患レジストリ：MPGN, C3 腎症の立ち上げ
- 8) リツキシマブ治療に関するアンケート調査

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一次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 年に発症した一次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。

本研究は 15 年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリを使用して、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している。

B. 研究方法

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリ/腎生検レジストリを使用した中央登録による一次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。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である J-RBR と比較検討を行った。JNSCS-Ex 研究として、さらに 5 年間延長の追跡期間を設け、計 10 年間の観察を行うこととした。

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一次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 (I 型、II 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 I 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 I 型、II 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) 一次性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年、10年腎生存率、生存率

(2) 一次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) 一次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一次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

なお、JNSCS-Ex研究として、さらに5年間延長の追跡期間を設け、計10年間の観察を行うこととした。

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(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。

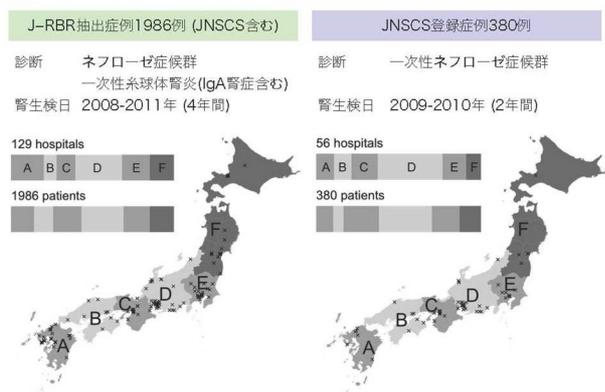
C. 研究結果

1) J-RBRとJNSCSの比較

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。まず、この380名のネフローゼ患者の外的妥当性を比較するために、日本腎臓学会のレジストリであるJ-RBRより一次性糸球体腎炎(IgA腎症を含む)によりネフローゼ症候群と診断された1986名の症例を抽出した。この中にはJNSCSに登録された症例も含まれている。これらのレジストリの参加施設および登録患者数を図1に示す。

なお、J-RBR に登録された患者の腎生検日は 2008 年～2011 年の 4 年間であり、129 施設、1986 症例である。一方、JNSCS に登録された患者の腎生検日は 2009 年～2010 年の 2 年間であり、56 施設、380 症例である。

図 1 J-RBR と JNSCS の参加施設・登録患者数



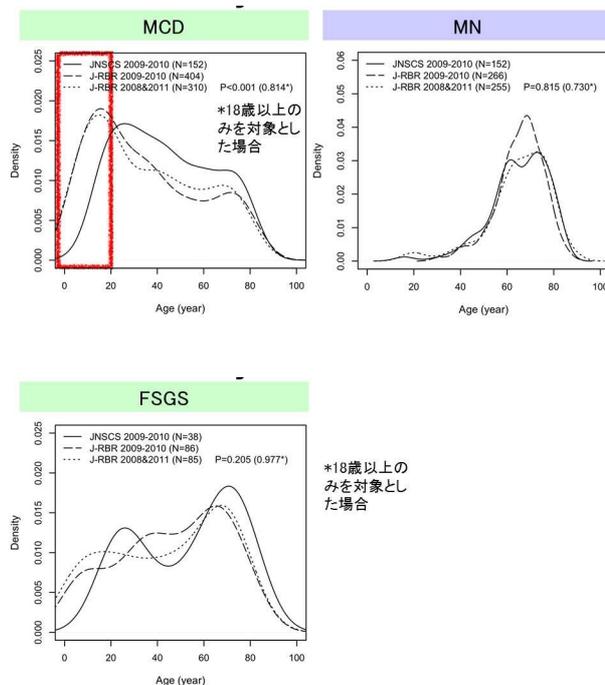
J-RBR と JNSCS の診断名別の割合を表 1 に示す。MCD はともに 40% 強であるが、やや J-RBR の方が多い。一方、MN は逆に JNSCS の方に多い。これは、成人患者が主体の JNSCS では MN の割合が多く、小児患者の割合が相対的に多い J-RBR で MCD の割合が多くなっていると考えられる。FSGS や MPGN では差は見られていない。

表 1 J-RBR と JNSCS の診断名別の割合

診断名	JNSCS 2009-2010	J-RBR 2009-2010	J-RBR 2008&2011
微小変型ネフローゼ症候群(人[%])	157 (41.3)	404 (46.2)	310 (42.3)
膜性腎症(人[%])	152 (40.0)	266 (30.4)	255 (34.8)
巣状分節性糸球体硬化症(人[%])	38 (10.0)	86 (9.8)	85 (11.6)
IgA腎症(人[%])	14 (3.7)	49 (5.6)	35 (4.8)
膜性増殖性糸球体腎炎(人[%])	9 (2.4)	38 (4.3)	28 (3.8)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎(人[%])	6 (1.6)	23 (2.6)	11 (1.5)
管内増殖性糸球体腎炎(人[%])	2 (0.5)	6 (0.7)	6 (0.8)
半月体形成性糸球体腎炎(人[%])	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
合計(人[%])	380 (100.0)	874 (100.0)	732 (100.0)

J-RBR と JNSCS の診断名別の年齢分布の比較を図 2 に示す。MCD については、JNSCS では小児例が有意に少ないことがわかる($p < 0.001$)。しかし、18 歳以上を対象とした場合は、J-RBR(2009-2010, 2008&2011)と JNSCS の 3 群に有意差は見られない。MN, FSGS については、いずれも年齢による有意差は見られない。

図 2 JNSCS と J-RBR の診断名別年齢分布の比較



成人 MCD 患者における腎生検時所見の比較を表 2-1 に示す。年齢は成人患者が主体の JNSCS で有意に高いが、尿蛋白量や血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR については有意差が見られていない。

表 2-1 JNSCS と J-RBR の腎生検時所見の比較 (MCD)

腎生検時所見(JNSCS) 診断時所見?(J-RBR)	JNSCS 2009-2010	人	J-RBR 2009-2010	人	J-RBR 2008&2011	人	P*
MCD, 全患者	157	157	404	310	310		
年齢(歳)	42 (26, 61)	157	30 (15, 53)	404	32 (15, 55)	310	<0.001
男性(人[%])	90 (57.3)	157	257 (63.6)	404	178 (57.4)	310	0.173
MCD, 18歳以上	141	141	278	217	217		
年齢(歳)	45 (30, 62)	141	41 (29, 64)	278	45 (29, 65)	217	0.814
男性(人[%])	80 (56.7)	141	170 (61.2)	278	112 (51.6)	217	0.104
尿蛋白(g/日 or g/gCr)	6.0 (3.5, 8.5)	140	6.1 (3.0, 9.6)	262	6.2 (3.6, 9.1)	200	0.674
血清アルブミン(g/dL)	1.8 (1.4, 2.3)	141	1.8 (1.4, 2.4)	277	1.9 (1.4, 2.4)	216	0.723
血清クレアチニン(mg/dL)	0.87 (0.70, 1.20)	141	0.86 (0.70, 1.10)	278	0.83 (0.66, 1.07)	217	0.340
eGFR (mL/分/1.73m ²)	70 (49, 86)	141	72 (52, 90)	278	73 (52, 91)	217	0.467

中央値(25%, 75%)

*Kruskal-Wallis検定 or χ^2 検定

MN 患者における腎生検時所見の比較をを表 2-2 に示す。年齢や尿蛋白量、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR については有意差が見られておらず、腎生検時所見はほぼ同等である。

表 2-2 JNSCS と J-RBR の腎生検時所見の比較 (MN)

腎生検時所見(JNSCS) 診断時所見?(J-RBR)	JNSCS 2009-2010	人	J-RBR 2009-2010	人	J-RBR 2008&2011	人	P*
MN, 全患者		152		266		255	
年齢(歳)	66(59,74)	152	67(60,73)	266	67(59,75)	255	0.815
男性(人[%)]	84(55.3)	152	159(59.8)	266	144(56.5)	255	0.611
MN, 18歳以上		151		266		253	
年齢(歳)	66(59,74)	151	67(60,73)	266	67(59,75)	253	0.730
男性(人[%)]	84(55.6)	151	159(59.8)	266	143(56.5)	253	0.646
尿蛋白(g/日 or g/gCr)	4.4(3.1,6.3)	150	4.8(3.2,7.8)	255	4.3(3.0,6.4)	240	0.097
血清アルブミン(g/dL)	2.1(1.7,2.5)	151	2.2(1.9,2.8)	266	2.3(1.8,2.8)	250	0.043
血清クレアチニン(mg/dL)	0.86(0.68,1.09)	151	0.84(0.68,1.05)	266	0.84(0.66,1.06)	253	0.545
eGFR(mL/分/1.73m ²)	64(50,73)	151	64(52,78)	266	65(51,83)	253	0.334

中央値(25%, 75%)

*Kruskal-Wallis検定 or χ^2 検定

FSGS患者における腎生検時所見の比較をを表2-3に示す。年齢や尿蛋白量、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFRについては有意差が見られておらず、腎生検時所見はほぼ同等である。

表2-3 JNSCSとJ-RBRの腎生検時所見の比較(FSGS)

腎生検時所見(JNSCS) 診断時所見?(J-RBR)	JNSCS 2009-2010	人	J-RBR 2009-2010	人	J-RBR 2008&2011	人	P*
FSGS, 全患者		38		86		85	
年齢(歳)	62(29,73)	38	50(29,66)	86	46(22,69)	85	0.205
男性(人[%)]	25(65.8)	38	51(59.3)	86	50(58.8)	85	0.744
FSGS, 18歳以上		38		72		68	
年齢(歳)	62(29,73)	38	55(38,68)	72	59(39,70)	68	0.977
男性(人[%)]	25(65.8)	38	42(58.3)	72	40(58.8)	68	0.722
尿蛋白(g/日 or g/gCr)	6.0(4.0,10.7)	37	5.1(3.2,6.9)	67	4.4(2.3,6.9)	65	0.046
血清アルブミン(g/dL)	1.9(1.7,2.3)	38	2.6(1.7,3.0)	72	2.3(1.8,3.0)	68	0.024
血清クレアチニン(mg/dL)	1.08(0.87,1.47)	38	1.04(0.77,1.50)	72	1.01(0.80,1.48)	67	0.726
eGFR(mL/分/1.73m ²)	54(38,68)	38	57(35,76)	72	55(37,73)	67	0.919

中央値(25%, 75%)

*Kruskal-Wallis検定 or χ^2 検定

JNSCSにおける外的妥当性を検討するために、JNSCSとJ-RBRの患者背景を比較したが、成人MCDとMNについてはJNSCSとJ-RBRの腎生検時(診断時)の年齢や検査所見などほぼ同等であり、JNSCSで得られた知見は、J-RBR、さらには日本全体のネフローゼ症候群に反映できると考えてよいと推察できる。一方、FSGSについては、JNSCSで得られた知見を解釈するうえでは、JNSCSの方がJ-RBRより尿蛋白が多く、血清アルブミン値が低いということを考慮する必要がある。

2) 免疫抑制療法の地域差

日本腎臓学会からエビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドラインが出されているが、日常臨床において実際の程度これらのガイドラインに沿った治療が行われているかは明らかではない。また、プレドニゾン以外の免

疫抑制薬の投与に関して、どのような因子が影響しているかも不明である。そこで、本研究ではこの点を明らかにすることとした。

まず、調査の前提として、免疫抑制薬投与の有無を判定するための適切な時期を決定することとした。図3-1に示したように、静注メチルプレドニゾンならびにシクロスポリンの多くは診断後2か月以内に投与されることが明らかとなった。一方、図3-2に示すように、シクロフォスファミド、ミゾリビンが投与された症例は少ないが、こちらもほぼ診断2か月以内に投与されていた。また、タクロリムスやリツキシマブは調査時点で投与された症例は極めて少ないが、これらの免疫抑制薬も診断後2か月以内にはほぼ投与されていた(図3-3)。

図3-1 静注メチルプレドニゾン、シクロスポリン投与開始時期

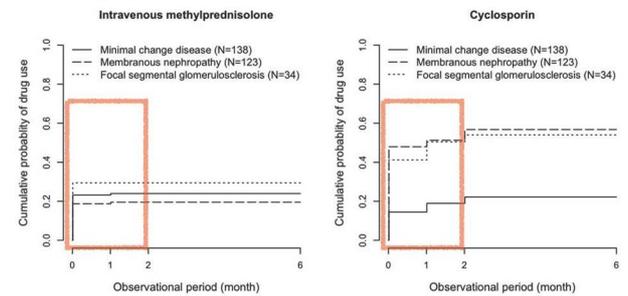


図3-2 シクロフォスファミド、ミゾリビン投与開始時期

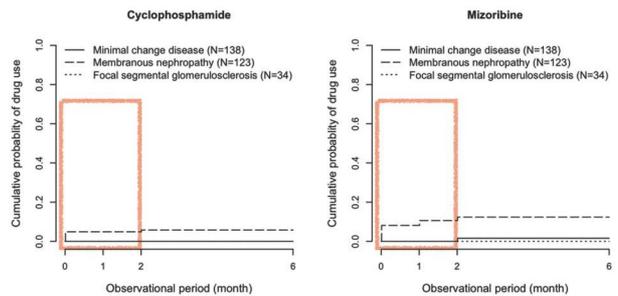
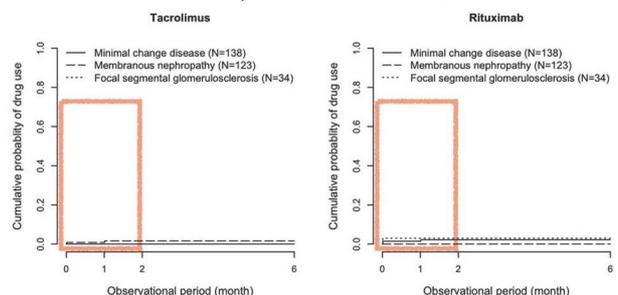


図3-3 タクロリムス、リツキシマブ投与開始時期



次に、静注メチルプレドニゾンならびにシクロスポリン投与に関して、どのような因子が影響しているかを、地域差を含めて検討することとした。18歳以上のネフローゼ症候群の患者362名のうち、腎生検後1年以内に免疫抑制療法を開始した323名を対象とし、免疫抑制療法2か月以内の中止症例、データ欠損、再発を除いた310名について解析した。

図4Aに示すように、MCD, MNに対する静注メチルプレドニゾンの使用には差がみられる。対象となるMCD患者134名のうち、免疫抑制療法2か月以内に静注メチルプレドニゾンを使用した33名について解析すると、表3-1に示したように、北海道・東北地方での使用を基準とした場合、関東ならびに九州での投与は有意に少ない。また、腎生検時の年齢、性別、尿蛋白量に関しては投与の有無に影響がみられていないが、eGFRが低い場合に有意に投与される傾向にある。

また、対象となるMN患者122名のうち、免疫抑制療法2か月以内に静注メチルプレドニゾンを使用した24名について解析すると、静注メチルプレドニゾン投与についても地域差がみられる。表3-2に示したように、北海道・東北地方での使用を基準とした場合、その他の地域での投与は有意に少ない。また、腎生検時の年齢、性別、尿蛋白量、eGFRに関しては投与の有無に影響がみられていない。

一方、シクロスポリンの使用(図4B)については、地域差は認めていない。

図4 免疫抑制療法開始後2か月以内の静注メチルプレドニゾン投与と地域差

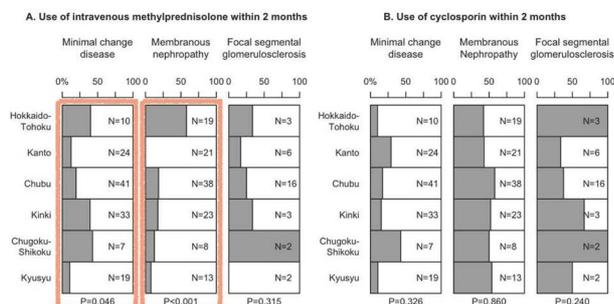


表3-1 MCDに対する免疫抑制療法開始後2か月以内の静注メチルプレドニゾン投与関連因子

免疫抑制療法開始時所見	単変量モデル		多変量モデル	
	オッズ比(95%CI)	P	オッズ比(95%CI)	P
北海道・東北	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
関東	0.76 (0.56, 1.04)	0.086	0.73 (0.54, 0.99)	0.045
中部	0.81 (0.61, 1.09)	0.172	0.82 (0.62, 1.09)	0.167
近畿	0.99 (0.74, 1.34)	0.968	0.94 (0.70, 1.26)	0.675
中国・四国	1.03 (0.68, 1.55)	0.891	0.99 (0.67, 1.47)	0.959
九州	0.74 (0.54, 1.03)	0.077	0.71 (0.52, 0.98)	0.039
年齢 (per 20歳)	0.95 (0.88, 1.03)	0.222	0.92 (0.85, 1.01)	0.086
男性	1.12 (0.97, 1.30)	0.125	1.05 (0.91, 1.21)	0.530
尿蛋白 (per 1 g/日 or g/gCr)	1.01 (1.00, 1.02)	0.047	1.00 (0.99, 1.02)	0.498
eGFR (per 30 mL分/1.73m ²)	0.91 (0.85, 0.98)	0.019	0.88 (0.81, 0.96)	0.005

表3-2 MNに対する免疫抑制療法開始後2か月以内の静注メチルプレドニゾン投与関連因子

免疫抑制療法開始時所見	単変量モデル		多変量モデル	
	オッズ比(95%CI)	P	オッズ比(95%CI)	P
北海道・東北	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
関東	0.56 (0.45, 0.70)	<0.001	0.58 (0.46, 0.74)	<0.001
中部	0.67 (0.55, 0.82)	<0.001	0.69 (0.56, 0.85)	0.001
近畿	0.67 (0.53, 0.83)	0.001	0.70 (0.55, 0.89)	0.004
中国・四国	0.64 (0.47, 0.86)	0.004	0.65 (0.48, 0.88)	0.006
九州	0.61 (0.47, 0.78)	<0.001	0.63 (0.48, 0.82)	0.001
年齢 (per 20歳)	0.92 (0.81, 1.04)	0.187	0.96 (0.85, 1.10)	0.577
男性	1.10 (0.95, 1.27)	0.192	1.07 (0.93, 1.22)	0.359
尿蛋白 (per 1 g/日 or g/gCr)	1.01 (1.00, 1.02)	0.048	1.00 (1.00, 1.01)	0.260
eGFR (per 30 mL分/1.73m ²)	0.99 (0.90, 1.09)	0.876	1.00 (0.91, 1.09)	0.987

上記のJNSCSの妥当性の検討ならびに免疫抑制療法の地域差については、Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Studyとして、Clin Exp Nephrol誌にacceptされた(論文2)。

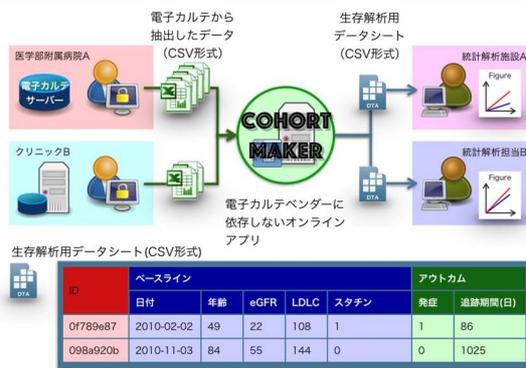
3) JNSCS-Ex 研究

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリ/腎生検レジストリ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。

4) 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。電子カルテ導入の有無、電子カルテベンダーの違いにかかわらず、検査データや処方内容などをCSVファイルとして抽出し、多くの施設から患者情報を抽出することにより、ビッグデータを集積し、統計調査を行いやすくするオンラインアプリを開発している(図5)。

図5 コホートメーカー概念図



このシステムにおいては、薬剤の処方歴の自動判別が可能となり、SS-MIX2 対応施設、非対応施設いずれの施設においても、薬剤コードから ACT 分類への自動変換が可能となっており、処方とイベントの相関をみるなど、利用者の便宜を図っている（図6）。

2018年に limited 版をリリースできる予定となっている。

図6 コホートメーカー自動抽出システム



5) 希少疾患レジストリ(MPGN)

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登録を行うこととし、MPGN について解析をおこなった。

5-1) 目的

本邦における膜性増殖性糸球体腎炎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（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。

5-2) 対象

J-RBR 2007～2015年のデータを用いて、MPGN（Ⅰ型、Ⅱ型）の病理診断のついている症例を対象とした。

5-3) 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。

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

患者基礎情報：年齢、性別、身長、体重

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

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

血圧：収縮期/拡張期

降圧薬内服：あり/なし

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。

年齢分布（ヒストグラム表示のみ）

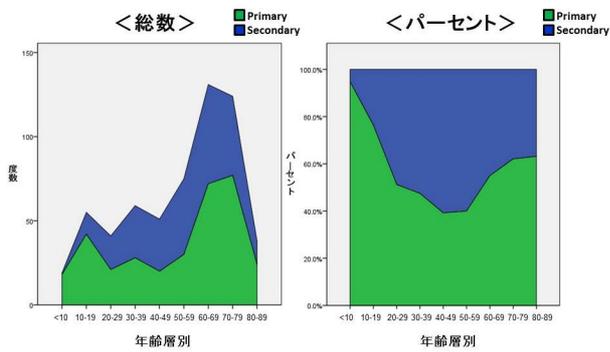
年齢別3群間（小児、成人、高齢者）の比較：one-way ANOVA, 2検定

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)

5-4) 結果

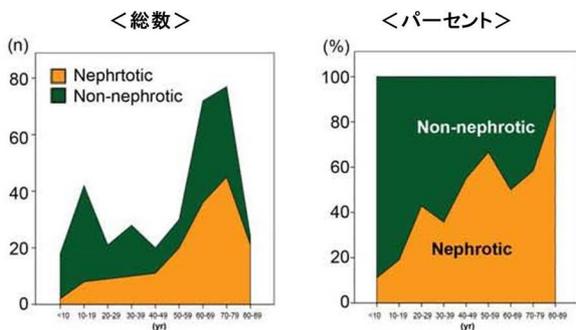
J-RBR に登録された腎生検 26,535 例のうち、MPGN は 593 例（2.2%）であった。原発性および二次性の MPGN の分布は下記の通りであり、MPGN は 50 歳～80 歳にかけて多い傾向にあり、20 歳以降は半数が二次性の MPGN であった(図7)。

図7 原発性および二次性 MPGN の年齢層分布



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8 原発性MPGNにおける臨床診断の年齢比較



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。

表4 成人原発性MPGNにおける予後規定因子

重回帰分析 (stepwise method)

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

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

* 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

上記のMPGNの臨床像の特徴については、Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015として、Clin Exp Nephrol誌に投稿し、論文化された(論文1)。

このような解析結果をもとに、

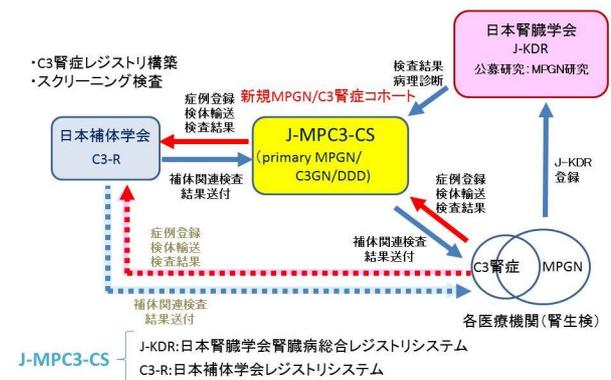
現在の一次性MPGNの指定難病の診断基準である「明らかな原因をもつ二次性を除外し、一次性を対象とする。Aの病理所見で1～6に分類され、臨床所見としてネフローゼ症候群の診断基準を満たすものを確定診断とする」を修正し、

「確定診断は、腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。腎生検で下記に示す病理像を呈し、明らかな原因をもつ二次性を除外したものを、一次性膜性増殖性糸球体腎炎と診断する。」に変更することを提案した。

6) 希少疾患レジストリ(MPGN&C3腎症)

今後、原発性MPGNの発症頻度を検討するとともに、日本腎臓学会、日本補体学会と連携し、MPGN/C3腎症のデータベースを作成するための倫理委員会申請等を行っている。今後の予定としては、J-KDRから対象症例を抽出するとともに、新規症例を組み込んだレジストリを作成し、補体関連C3腎症の発生頻度と補体異常から見た病型分類、補体関連C3腎症の診断補助ツールの開発、補体関連C3腎症の予後調査等を予定している(図9)。

図9 MPGN/C3腎症レジストリ概念図



7) 新規ネフローゼ研究の立ち上げ

JNSCSデータを用いた臨床研究の募集を行い、(1)日本膜性増殖性糸球体腎炎コホート研究、(2)巣状分節性糸球体硬化症の病理所見と治療反応性・予後の関連についての検討、(3)若年層ステロイド感受性MCNS/FSGSに関するコホート研究、(4)ステロイド治療による糖尿病の新規発症ならびに遷延化に関する検討、(5)膜性腎症における寛解後のステロイド薬・免疫抑制薬による維持療法に関する検討、(6)正常血圧一

次性ネフローゼ症候群における ACE 阻害薬 / ARB の処方実態と腎アウトカムとの関連性, (7)JRBR を利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後についての二次調査を行うこととした。

8)成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与に関するアンケート

成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与に関するアンケートを行い、解析を行った。

37 施設より回答があり

成人発症難治性のネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与有の施設は 31 施設、無しの施設は 6 施設であり、投与無しの施設のうち、「添付文書での小児発症の記事のため」と回答した施設は 5 施設であった。

また、投与方法としては、6 か月ごと投与が 19 施設、1 週間隔で 4 回点滴静注が 4 施設であった。

その他、経過観察のための指標など問題点が明らかとなった。

D . 考察

わが国のネフローゼ患者において、JNSCS と J-RBR の疾患別分布、年齢分布、腎生検時の疾患別データを比較検討することにより、JNSCS の妥当性を証明することができたこと、今回はネフローゼ症候群患者について免疫抑制薬使用に関する地域差を検討したところ、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン使用に関して地域差がみられ、経験に基づく治療が行われていることが推察された。現在、JNSCS の解析を 5 年間延長する JNSCS - Ex 研究を開始しており、さらに電子カルテからデータを直接引き出すシステムを構築し、JNSCS-In, JNSCS-Eid など新規コホートを予定している。また、希少疾患レジストリとして MPGN について解析を行うとともに、C3 腎症についてもレジストリ登録準備を開始した。MPGN の解析を基に、指定難病の診断基準改訂に関する提言を行った。成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与に関するアンケートを基に、今後は適応疾患に関する提言も行いたい。NSCS データを用いた臨床研究の募集を行い、今後 7 研究を進める予定としている。

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. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, Sugiyama H, Shimizu A, Isaka Y, Maruyama S, Narita I. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol.* (doi: 10.1007/s10157-017-1513-7. [Epub ahead of print])
2. Yamamoto R et al. Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study *Clin Exp Nephrol* (in press).
3. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, Fujimoto K, Adachi H, Yamaya H, Matsushita M, Yokoyama H. Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* (doi: 10.1093/ndt/gfx235. [Epub ahead of print])
4. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Sasatomi Y, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y. Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Mizoribine therapy combined with steroids and mizoribine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant

nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol.
21(6):961-970, 2017.

2. 学会発表

1. 岩野正之：ネフローゼ症候群の発症機序. 第47回日本腎臓学会西部学術大会(岡山, 2017.10)
2. 中川直樹：MPGNの実態調査と今後の課題. 第47回日本腎臓学会西部学術大会(岡山, 2017.10)
3. 秋山真一：PLA2R抗体とTHSD7A抗体. 第47回日本腎臓学会西部学術大会(岡山, 2017.10)
4. 新沢真紀, 山本陵平, 長澤康行, 大瀬戸奨, 森 大輔, 富田弘道, 林 晃正, 和泉雅章, 福永恵, 山内淳, 椿原美治, 猪阪善隆：微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎障害は寛解を遅らせる. 第60回日本腎臓学会総会(2017.05 仙台)
5. 水井理之, 部坂篤, 松本あゆみ, 山口 慧, 坂口悠介, 猪阪善隆：成人頻回再発型ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療によるCD20陽性Tリンパ球の変動. 第60回日本腎臓学会総会(2017.05 仙台)

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