

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（敬称略・五十音順）

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
市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科 講師
伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科 診療教授
内田 俊也 帝京平成大学 ヒューマンケア学部 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 准教授
小池 健太郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教
眞田 寛 JCHO仙台病院 腎センター内科 医長
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附属柏病院 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 部長
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 准教授
富野 康日己 順天堂大学・松和会 名誉教授・常任理事
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
西川 正子 東京慈恵会医科大学 臨床研究支援センター 教授
西野 友哉 長崎大学医学部 腎臓内科 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 部長
服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科 教授
久野 敏 産業医科大学第2病理学 研究員
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 助教
藤垣 嘉秀 帝京大学医学部 内科 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 臨床疫学研究部 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
柳川 宏之
横尾 隆

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
順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 助教
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 月に打ち切られ、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、私達は本邦初の多施設大規模後方視的観察研究により、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、治療法と腎予後、中でも扁桃摘と腎予後との関連性を検討した。後方視的研究の結果から、扁桃摘が部分的に 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、研究事務局への提出は完了している。予測モデル構築のコホートにおいて 20.5% (569 名) 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。日本からは計 76 例の成人 IgA 血管炎症例が登録され、現時点での症例登録、臨床 Data の送付が終了している。

「結合型 IgA 腎症データベースの構築に向けた研究」では、多施設共同研究のデータ (のべ 3,000 例) を基盤とし、観察項目、収集方法などを標準化し、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指すことを目的としている。本研究の結果から、メタ情報を含むデータを EDC システム上で構築しハンドリングすることで、DB の統合が容易となることが確認された。今後は、標準項目の検討などを通して、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指す。

「ヨーロッパと日本における成人 IgA 腎症の臨床的特徴と比較検証調査」では、日本国内の医療施設から IgA 腎症患者の発症年齢、性別、血尿・蛋白尿の既往、eGFR、炎症性腸疾患・扁桃炎の合併や治療内容などの情報を収集し、本邦における IgA 腎症患者の臨床的背景を把握し、多施設共同研究を行うことで、施設ごとに見られる傾向も明らかにする。さらに、JSN (日本腎臓学会) と ERA-EDTA (欧州腎臓透析移植学会) との間で行われている joint program と連動する形で同様の調査をヨーロッパの多施設とも共同研究を行い、ヨーロッパと日本の IgA 腎症患者の臨床的背景を比較検証することを本研究の目的としている。後向きコホートとして 2016 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の間に腎生検にて IgA 腎症と診断された症例を登録し、参加施設へのアンケート調査を行い、ヨーロッパにおける IgA 腎症患者の臨床的背景と比較した。その結果、ヨーロッパと日本の IgA 腎症患者の臨床的背景において、腎生検が施行されるまでの臨床経過や、腸管関連疾患の合併率、治療内容に相違がみられた。

【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 31 年 1 月 31 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 1058 例 (93.6%) 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 957 例のうち、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、扁桃 + 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 (359 例) で 34% と 15%、中等リスク群 (358 例) で 41% と 29%、高リスク群 (159 例) で 35% と 33%、超高リスク群 (81 例) で 33% と 28% に施行され、RA 系阻害薬は低リスク群で 34%、中等リスク群で 60%、高リスク群で 84%、超高リスク群で 89% 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および尿蛋白寛解率の比較

診断から 6 ヶ月以上経過を追跡し得た 919 例を対象に、透析導入リスクの 4 群間、臨床的重症度の 3 群間、組織学的重症度の 4 群間で腎予後のエンドポイント

(血清 C の 1.5 倍化) を比較したところ、エンドポイントに達した症例の割合は、低リスク群で 1.5%、中等リスク群 3.2%、高リスク群で 11.5%、超高リスク群 40.7% であった。

平均 49 ~ 60 ヶ月間の経過観察において、エンドポイントの累積発生率は、ベースラインの尿蛋白量、eGFR、血圧、高度血尿、扁桃/ステロイドパルスによる治療を調整因子とした Cox 解析にて、透析導入リスク + 、C-Grade および H-Grade 、 + において、それぞれにおける最軽症群に比べて有意に高かった。また、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。

D．考察および結論

透析導入リスク、C-Grade、H-Grade の各分類は、腎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 — 予後分類のブラッシュアップとハイ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）2018 年度合同成果報告会．横浜．2019 年 2 月 8 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摘を併用すると 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「扁摘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、治療法と腎予後、中でも扁摘と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、扁摘は有・無の 2

群、ステロイド治療はパルス、経口のみ、ステロイドなしの 3 群とした。扁摘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 1) 傾向スコアによるマッチング解析、2) コホート全体における多変量解析、3) 背景因子別の層別解析である。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 ml/min/1.73m²、1 日尿蛋白量は中央値で約 0.7 g であった。1) 傾向スコアマッチング解析で扁摘は有意に良好な腎予後と関連した。2) コホート全体における多変量解析でも扁摘は良好な腎予後と関連した。3) 背景因子の層別解析で扁摘と腎予後との関連性において意義ある交互作用は認められなかった。

D．考察

IgA 腎症に扁摘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、背景因子ごとの層別解析でも同様の結果が得られていることである。

E．結論

本研究は扁摘が IgA 腎症の予後を部分的に改善させる可能性を示唆した。

G．研究発表

1．論文発表

JAMA Network OPEN に投稿し、2019 年 4 月にアクセプトされた。

2．学会発表

第 41 回 IgA 腎症研究会 2018 年 2 月 3 日 東京
国際 IgA 腎症研究会 2018 年 9 月 29 日アルゼンチン

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・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”）。現在論文投稿中である。なお、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きたい。

E．結論

国際共同研究において、IgA腎症に対するOxford分類を用いた予後予測モデルが作成された。

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】

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、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, petechea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、サイクロフォスファミド、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)、サイクロフォスファミド使用の有無、サイクロフォスファミドの総投与量(mg/Kg体重)、サイクロフォスファミド投与期間(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、サイ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、サイクロフォスファミド使用の有無、サイクロフォスファミドの総投与量(mg/Kg体重)、サイクロフォスファミド投与期間(週)、サイクロフォスファミド開始日、サイクロフォスファミド中止日、サイクロスポリン使用の有無、サイクロスポリンの投与量(mg/Kg/日)、サイクロスポリン投与期間(週)、サイクロスポリン開始日、サイ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、サイクロスポリン、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、サイクロスポリン、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血管炎で高頻度にみ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はチェック済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。

6. 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、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)、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。

*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)

対象者の保護

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、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。

(5) 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渕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

日本から登録した成人 IgA 血管炎は計 76 例であった。現時点で、症例登録、臨床 Data の送付は終了しており、腎生検標本の Virtual slides は病理解析責任者の Dr Mark Haas に送付済みである。

D . 考察

なし

E . 結論

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Comprehensive evaluation of the significance of immunofluorescent findings on clinicopathological features in IgA nephropathy. Katafuchi R, Nagae H, Masutani K, Tsuruya K, Mitsuiki K. Clin Exp Nephrol. 2019 Feb 23;169-181
- 2) A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S, Suzuki Y, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Kimura K, Maruyama S, Tomino Y; Special IgA Nephropathy Study Group. Clin Exp Nephrol. 2019 Jan; 23 (1): 16-25.
- 3) Association between serum albumin level and incidence of end-stage renal disease in patients with immunoglobulin A nephropathy: A possible role of albumin as an antioxidant agent. Kawai Y, Masutani K, Torisu K, Katafuchi R, Tanaka S, Tsuchimoto A, Mitsuiki K, Tsuruya K, Kitazono T. PLoS One 2018; 13(5): e0196655.
- 4) Secular trends in the incidence of end-stage renal disease and its risk factors in Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: 963-971
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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 S, Shimizu S, Niihata K, Sada KE, Yanagita M, Hatta T, Nangaku M, Katafuchi R, Fujita Y, Koizumi J, Koizumi S, Kimura K, Fukuhara S, Shibagaki Y. Clin Exp Nephrol. 2017 Apr;21(2):247-256.
- 10) 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.

2 . 学会発表

- 1) 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
- 2) R Katafuchi¹, T Kawamura, A Hashiguchi, S Hisano, A Shimizu, T Ninomiya, K Joh, The IgA nephropathy Study Group in Japan. Steroid responsiveness on remission of urinary abnormalities according to

the pathological lesions in IgA nephropathy: A Japanese multicenter prospective cohort study. 15th International Symposium on IgA Nephropathy. September 27th-29th, 2018. the Brick Hotel, Buenos Aires, Argentina

- 3) Ritsuko Katafuchi¹, Tetsuya Kawamura², Akinori Hashiguchi³, Satoshi Hisano⁴, Akira Shimizu⁵, Toshiharu Ninomiya⁶, Kensuke Joh⁷, The IgA nephropathy Study Group in Japan. Steroid responsiveness on remission of urinary abnormalities according to the pathological lesions in IgA nephropathy: A Japanese multicenter prospective cohort study. Kidney week 2018: Congress of American Nephrology Society. October 30th, 2018. San Diego Convention Center
- 4) 片淵 律子¹, 川村哲也², 橋口明典³, 久野 敏⁴, 清水章⁵, 城 謙輔⁶
厚労科研 IgA 腎症ワーキンググループ. IgA 腎症における病理所見と治療反応性の検討: IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究. 第61回日本腎臓学会学術大会. 2018年6月10日. 於: 朱鷺メッセ in 新潟

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

【統合型 IgA 腎症データベースの構築にむけた研究】

A . 研究目的

現在まで、IgA 腎症の治療法や予後に関する研究は、主として診断時や治療開始時における情報が用いられたコホート研究が用いられているが、慢性の経過を辿る疾患であるため、経過中の要因変化や急激な腎機能の低下が生じることも多く、日常診療における様々なクリニカルクエスションに対応するエビデンスが確立されているとは言い難い。このため、正確な診療データ・予後データをデータベース化した観察研究に基づくエビデンスの創出が求められている。厚生労働省難治性腎疾患 IgA 腎症 WG はこれまでのべ約 3,000 例を対象としたデータ収集を行っているが、各コホート研究の観察項目は標準化されておらず、統合されたデータベースは存在しない。本研究では多施設共同研究のデータ（のべ 3,000 例）を基盤とし、観察項目、収集方法などを標準化し、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指す研究である。

B . 研究方法

1. データベースの統合にむけた課題整理、EDC システムの開発

IgA 腎症 WG が中心となって運営している研究について、データの統合を目指して項目やデータ数などの確認を行う。各項目について、CDISC 標準である SDTM によってマッピングを行い、開発したデータベースユーティリティを用いて結合させる。結合の確認を目的に記述データの算出を行い、従来の方法で算出した場合との整合性を確認する。

(倫理面への配慮)

- 主に既存資料などを用いる研究であり、インフォームド・コンセントを受けることをかなら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などに掲載する。
- 本研究の研究対象者から研究への参加辞退の申出があった場合は、その対象者を研究対象から除外する。
- 各施設において得られたデータは各施設において研究 ID を付与する(連結可能匿名化)個人情報を含む全てのデータの取扱者の範囲は本研究の研究者のみとする。

C. 研究結果

各データベースについて EDC システムへの展開を行い、各項目について SDTM マッピングを行った。データベースユーティリティ (REDCap2SDTM) を用いてデータを結合し、統計ソフトを用いて記述統計量の算出を行った。データベースの結合は迅速に行われ、算出された記述統計量は従来の方で行った結果と同一であった。

項目	マッピングされた SDTM
性別	SDTM:IT.DM.SEX
生年月日	SDTM:IT.DM.BRTHDTC
収縮期血圧	SDTM:IT.VS.VSORRES.SYSBP

D. 考察

統合型 IgA 腎症データベースの構築に向け、従来のデータセットを EDC システムに展開し、データベースユーティリティを用いた結合を行った。本研究の結果から、たとえ異なる目的で構築されたデータベースであっても、適切なメタ情報を定義することで、再入力などの手間をかけずにひとつのデータセットとして解析できる可能性が示唆された。一方、データベースの品質を保つためにはデータクリーニングを徹底的に行う必要があり、データの取得時から解析を意識した Case Report Form (症例報告書) を作成することが重要であると考えられた。今後は、標準項目の検討などを通して、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指す。

E. 結論

メタ情報を含むデータを EDC システム上で構築しハンドリングすることで、DB の統合が容易となることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 松崎 慶一、山本 景一、石田 真美、片渚 律子、横尾 隆、川村 哲也、成田 一衛、鈴木 祐介。「Electronic Data Capture システムを用いた統合型 IgA 腎症データベース構築に向けた取り組み」第 42 回 IgA 腎症研究会、東京
- 2) 北山 恵、山本 景一、松崎 慶一、鈴木 祐介、横尾 隆、川村 哲也、成田 一衛。「REDCap と REDCap2SDTM を用いた疾患レジストリデータ統合の検証」日本臨床試験学会第 10 回学術集会総会、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

【ERA-EDTA IWG と JSN の合同企画(ヨーロッパと本邦における IgA 腎症の臨床的特徴の比較調査研究)】

A. 研究目的

IgA 腎症は世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。未治療の場合約 20 年の経過で約 40% が末期腎不全へと進行する予後不良な難治性疾患である。

本症の有病率には地域差、人種差があることが知られている。本症は我が国を始めアジア太平洋地域の諸国で多発することが知られており、北欧や北米では比較的少ない。また北米においては北米先住民族に多発し黒人では稀であることも知られている。このような地域差・人種差は何らかの人種的・遺伝的背景の違いによるものであることが想定される一方、腎生検施行の頻度の差などの医療環境の違いが関与する可能性も示唆されている。

また本症に対する治療法についても、本邦と欧米では奏効率に大きな隔たりがある。IgA 腎症は、血中の糖鎖修飾異常 IgA ならびにそれに関連した免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされる自己免疫疾患と考えられている。また上気道炎を契機に発症・悪化するという臨床的特徴があり、扁桃を主体とした粘膜免疫と IgA 腎症との関連は古くから注目されていた。上気道領域の持続感染及びそれに続く異常な抗体の産生が本症の発症に関与しているとの考えから、本邦では口蓋扁桃摘出 + ステロイドパルス療法(扁桃摘出療法)が標準的な治療のひとつとなっている。一方海外においては、2016 年に欧州で行われた多施設大規模後方視的観察研究 (VALIGA study) において「1,147 例中 17 例の扁桃摘出の解析であるが、扁桃摘出が必ずしも良好な腎機能予後と関連しなかった」と報告するなど³⁾、扁桃摘出の有効性を疑問視する報告が散見される。

このような本邦と海外との差異から、本邦では我が国独自の IgA 腎症診療指針を使用し

ている。しかしこのような差異が地域・人種差に起因するものなのか、生活および医療環境の違いなどに起因するものなのか、あるいは合併症などそのほかの要因に起因するもののかなどを比較検証した研究はなされていない。

本研究では日本国内の医療施設から IgA 腎症患者の発症年齢、性別、血尿・蛋白尿の既往、eGFR、炎症性腸疾患・扁桃炎の合併や治療内容などの情報を収集し、本邦における IgA 腎症患者の臨床的背景を把握し、多施設共同研究を行うことで、施設ごとに見られる傾向も明らかにする。さらに、JSN (日本腎臓学会) と ERA-EDTA (欧州腎臓透析移植学会) との間で行われている joint program と連動する形で同様の調査をヨーロッパの多施設とも共同研究を行い、ヨーロッパと日本の IgA 腎症患者の臨床的背景を比較検証することを本研究の目的とする。

B . 研究方法

本研究は後向きコホート研究として、2016 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の間に腎生検が施行され IgA 腎症と診断された症例を登録し、JSN と ERA-EDTA が各参加施設の研究分担者に対してアンケート用紙を配布する。調査内容は、IgA 腎症患者の発症年齢、性別、血尿・蛋白尿の既往、eGFR、炎症性腸疾患・扁桃炎の合併や治療内容などの情報を収集し、本邦とヨーロッパにおける IgA 腎症患者の臨床的背景を比較検証することを本研究の目的とする。厚生労働科研 IgA 腎症ワーキンググループの研究協力施設を主対象に計 550 例を目標とする。

(倫理面への配慮)

本研究参加施設および、日本腎臓学会の倫理審査を受けたうえで、倫理委員会で承認の得られた研究の目的を含めた研究の実施についてオプトアウト文書をホームページ上に掲載する。研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに情報公開する。本研究は、「ヘルシンキ宣言」に遵守して実施し、登録時に症例の個人情報に連結可能匿名化する。

C . 研究結果

まずパイロット研究として、ヨーロッパの 260 症例と日本の 102 症例の臨床情報の比較検討を行った。ヨーロッパの研究登録者では、

caucasian が約 90%、アジア人が約 7%で、アフリカ人、ラテン系アメリカ人も散見された。

腎生検が施行されるまでの臨床経過について、顕微鏡的血尿の陽性率はヨーロッパで約 45%であるのに比し、日本では約 65%と高い陽性率であった。上気道炎後の血尿も同様で、ヨーロッパで約 18%、日本では約 25%と高い傾向がみられた。一方、腎生検時に eGFR が 20%以上低下している症例や、ネフローゼ症候群を呈する症例は、ヨーロッパで約 20%と頻度が高く、日本では、比較的早期に IgA 腎症が診断されていることが示唆された。

興味深いことに、セリアック病、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群などの腸管関連疾患の合併率はヨーロッパで 27%と高値であるのに比し、日本ではわずか 1%であった。一方で、扁桃炎の既往はヨーロッパで 7%、日本で 13%であった。

治療内容については、ヨーロッパも日本でも RAS 阻害薬の使用率は 60%以上であるが、ステロイド薬の使用率はヨーロッパでは約 17%であるが、日本では 45%とステロイド薬の使用率に大きな乖離があることが明らかとなった。

D . 考察

ヨーロッパでは腸管関連疾患の合併率が高く、一方で日本では、上気道炎後の血尿の頻度が高いことが示され、IgA 腎症の病態における扁桃あるいは腸管を主とする粘膜免疫応答異常に相違がみられる可能性が示唆された。現在ヨーロッパ、日本双方で登録数を増やしており、詳細な解析がまたれるところである。

E . 結論

ヨーロッパと日本の IgA 腎症患者の臨床的背景において、腎生検が施行されるまでの臨床経過や、腸管関連疾患の合併率、治療内容に相違がみられた。

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