

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 藤田医科大学医学部腎臓内科学 教授  
旭浩一 岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野 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 亀田総合病院腎臓高血圧内科 部長  
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 奈良県立医科大学腎臓内科学 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 藤田医科大学医学部腎臓内科学 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  
俣田亮平 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：秋山知希、高橋真由美、西久保愛里、渡邊めぐみ、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

**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 関連腎炎・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。

RPGN の全国疫学二次調査（継続）

平成 8 年度より継続実施してきた RPGN 症例の全国多施設アンケート調査の集積症例の解析を実施している。本年度より、E 群（2012 年～2015 年の新規発症例）の予後調査を開始した。

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 の代表的な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。

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 67 例を解析対象とした。EUVAS 系球体組織分類の内訳は、Focal class 30 例、Crescentic class 10 例、Mixed class 19 例、Sclerotic class 8 例であり、腎予後の生存曲線は、4 群ではなく 2 群で層別化された (Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2019)。また、腎機能の推移に関しては Focal class が他の 3 群と比較し有意に良好に保持されていた。その他、RPGN 全例を対象とした臨床所見・治療・予後の関連性を解析中である。両研究班にて 20 件以上の二次研究が進行中である。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

2007～2017 年に 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 抗体型腎炎で占め、63.4% (1,358 例) が半月体壊死性系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 型半月体形成性系球体腎炎 (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 型半月体形成性系球体腎炎 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 型半月体形成性系球体腎炎でより尿蛋白量が多く (0.71 vs 1.39g/日、 $p<0.01$ )、半月体形成性系球体腎炎の頻度が高率であった (86.6 vs 100%、 $p<0.01$ )。2018 年からの新登録フォームにおける RPGN 登録例の検証を開始した。RPGN の占める割合は 8.7% (211/2,419 例) であり、RPGN の 50.7% (107 例) を ANCA 関連血管炎、3.3% (7 例) を抗 GBM 抗体型腎炎が占めていた。RPGN の 92.7% (191/206 例) は CGA 分類

ヒートマップの高リスク (赤ゾーン) 群に該当した。

RPGN の全国疫学二次調査 (継続)

1989～2011 年の RPGN 症例 2782 例、内訳 Group A (1989-1998 年) 883 例、Group B (1999-2001 年) 322 例、Group C (2002-2008 年) 566 例、Group D (2009-2011 年) 1021 例の 4 群間で、年代とともに生命予後は有意に改善傾向にあるものの、腎予後は改善に乏しいことを示し、論文発表した (Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018 in press)。

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我が国の平成元年以降の RPGN 症例のアンケート調査による集積は、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。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ニン 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 (Clin Exp Nephrol 16: 580-588, 2012)、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。

最後に、この数年間に RPGN 診療に関する二つの大きな成果が得られている。一つ目として、平成 27 年に本 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。二つ目として、各関連学会の協力、後押しのもとで、長年の課題であった血漿交換療法の保険収載に関して、平成 28 年度の抗 GBM 抗体型 RPGN に続き、本年度の改正により ANCA 関連 RPGN も保険適応を獲得した。RPGN 重症例 (高度腎不全、肺胞出血合併) の治療選択を充実させることが可能となり、更なる生命予後・腎予後の改善が期待される。

## 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. Aika Suzuki, Susumu Sakamoto, Atsuko Kurosaki, Yasuyuki Kurihara, Keita Satoh, Yusuke Usui, Toshihiro Nanki, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Yasunori Okada, Masayoshi Harigai, Kunihiro Yamagata, Hitoshi Sugiyama, Hiroaki Dobashi, Akihiro Ishizu, Naotake Tsuboi, Joichi Usui, Ken-ei Sada, Sakae Homma, and for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Chest high-resolution

CT findings of microscopic polyangiitis: a Japanese first nationwide prospective cohort study. *AJR* 213: 1-11, 2019

2. Kunihiro Yamagata, Joichi Usui, Hitoshi Sugiyama, Shoichi Maruyama, Ichiei Narita. Temporal change in life and renal prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan via nationwide questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2018 in press

3. Kunihiro Yamagata, Joichi Usui, Michio Nagata, Hitoshi Sugiyama, Ken-ei Sada, Eri Muso, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Tatsuya Atsumi, Shouchi Fujimoto, Yukio Yuzawa, Masaki Kobayashi, Takao Saito, Takafumi Ito, Nobuhito Hirawa, Sakae Homma, Hiroaki Dobashi, Naotake Tsuboi, Akihiro Ishizu, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Seiichi Matsuo, and for Research Committee of Intractable Renal Disease and Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23: 387-394, 2019

4. Ryoya Tsunoda, Joichi Usui, Junichi Hoshino, Takayuki Fujii, Satoshi Suzuki, Kenmei Takaichi, Yoshifumi Ubara, Kunihiro Yamagata. Corticosteroids pulse therapy and oral corticosteroids therapy for IgA nephropathy patients with advanced chronic kidney disease: results of a multicenter, large-scale, long-term observational cohort study. *BMC Nephrology* 19: 222, 2018

5. Haruki Watanabe, Ken-Ei Sada, Yoshinori Matsumoto, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Shoichi Fujimoto, Joichi Usui, Kunihiro Yamagata, Tatsuya Atsumi, Shogo Banno, Takahiro Sugihara, Yoshihiro Arimura, Seiichi Matsuo, Hirofumi Makino, and for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Association between

reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70(10): 1626-1633, 2018

和文論文・著書

1. 臼井丈一、山縣邦弘：第2編第4章第4節 プレシジョン・メディシンの腎臓内科疾患への応用、医療革命プレシジョン・メディスン研究最前線、佐藤孝明他監修、株式会社エヌ・ティー・エス、p311-318、2018年10月

2. 臼井丈一、山縣邦弘：7.抗GBM病(1)疫学・病態、血管炎(第2版)日本臨床増刊号、p377-381、2018年7月

## 2. 学会発表

1. 今井恵理、臼井丈一、河村哲也、金子修三、角田亮也、藤田亜紀子、甲斐平康、森戸直記、齋藤知栄、山縣邦弘：本邦のIgA腎症長期予後検討 - 郵送による追跡調査、第115回日本内科学会総会、京都、2018年4月

2. 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、齋藤知栄、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、医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ2018京都、京都、2018年4月

3. 秋山知希、金子修三、角田亮也、河村哲也、藤田亜紀子、森戸直記、甲斐平康、臼井丈一、齋藤知栄、上杉憲子、長田道夫、山縣邦弘：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の腎病変の臨床・病理学的特徴、第61回日本腎臓学会学術総会、新潟、2018年6月

4. 西岡ひかり、田原敬、金子修三、角田亮也、藤田亜紀子、甲斐平康、森戸直記、齋藤知栄、臼井丈一、山縣邦弘：多発腎動脈瘤など中型血管炎病変を伴ったANCA関連血管炎の1例、東京、第644回日本内学会関東地方会、東京、2018年9月

5. 西田嶺美、金子修三、河村哲也、田原敬、角田亮也、藤田亜紀子、甲斐平康、森戸直記、臼井丈一、齋藤知栄、山縣邦弘：ANCA関連急速進行性糸球体腎炎(ANCA関連RPGN)

における血漿交換療法の透析離脱効果、第39回日本アフェレシス学会学術大会、岡山、2018年10月

6. 金子修三、山縣邦弘：シンポジウム8腎臓病におけるアフェレシス療法の意義と今後の展開、血管炎症候群・抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎、第39回日本アフェレシス学会学術大会、岡山、2018年10月

7. 白井丈一、山縣邦弘：シンポジウム10膠原病・リウマチ性疾患の難治性病態に対するアフェレシス、急速進行性糸球体腎炎に対するアフェレシス、第39回日本アフェレシス学

会学術大会、岡山、2018年10月

#### 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