

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

難治性腎障害に関する調査研究 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
	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/腎臓膠原病内科
	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血液浄化療法人材育成システム開発学
	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
	鶴屋和彦	奈良県立医科大学腎臓内科学
	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
	岩下山連	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	藤田医科大学医学部腎臓内科学
	林 宏樹	藤田医科大学医学部腎臓内科学
	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	東京女子医科大学腎臓内科学
	岩野正之	福井大学腎臓内科
	林 晃正	大阪急性期・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	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門/葉山ハートセンター腎臓内科
	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  
 藤垣嘉秀 帝京大学医学部内科学講座  
 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 北海道大学第二内科  
 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・腎臓内科学講座（第二内科）  
 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 群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学  
 片淵律子 福岡東医療センター内科  
 黒木裕介 福岡東医療センター腎臓内科  
 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  
 宮崎真理子 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・腎臓内科  
 和田健彦 東海大学医学部内科学系 腎・代謝内科学  
 川口武彦 国立病院機構千葉東病院腎臓内科  
 要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科  
 川上貴久 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科  
 中野敏昭 九州大学大学院腎高血圧脳血管内科

## 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、アウトカムについても解析し、論文作成中である。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（MPGN）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。また、PMDAとも相談しつつ、成人期発症の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験を計画している。さらに今年度より、AMED研究「ネフローゼ症候群に関する新規バイオマーカー研究」とも連携を開始した。

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、アウトカムに関する論文報告
- 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) 希少疾患レジストリ：MPGN, C3 腎症
- 6) 成人期発症の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 III 相試験
- 7) AMED 研究「ネフローゼ症候群に関する新規バイオマーカー研究」
- 8) ガイドライン査読
- 9) 臨床個人調査票データベースを用いた研究

## 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%、巣状系球体硬化症約 10%、膜性増殖性系球体腎炎約 10%、メサンギウム増殖性系球体腎炎約 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%が巣状系球体硬化症である。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、巣状系球体硬化症 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。

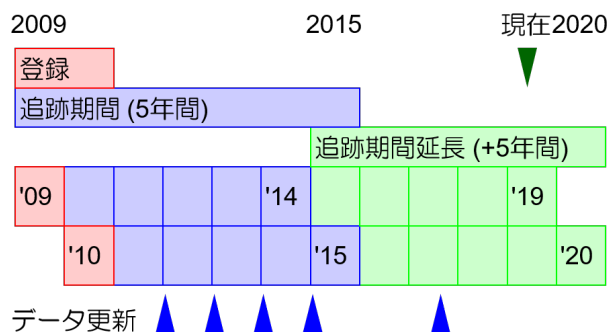
本研究は 15 年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国で

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（図 1）。

図 1 JNSCS と JNSCS-Ex



#### 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、その後定期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で承認された。

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で 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ー (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。

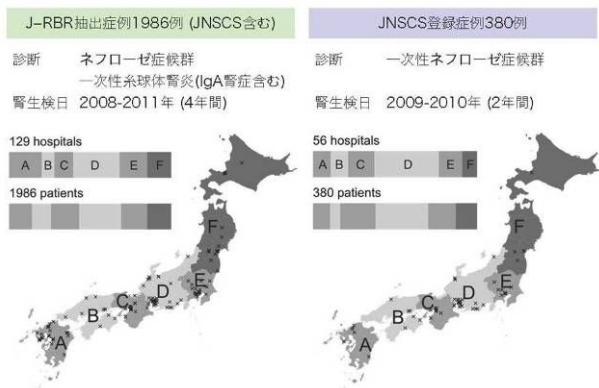
## C. 研究結果

### 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 2 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 2 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。

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
微小変化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)

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。

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、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、プレドニゾロ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ロ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、シクロフォスファミド、ミゾリピ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 (図 3-2)。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ロン、シクロスポリン投与開始時期

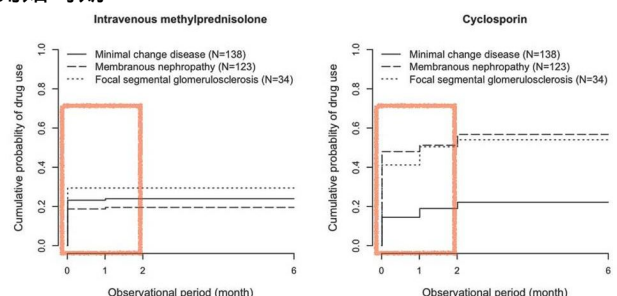


図 3-2 シクロフォスファミド, ミゾリピン投与開始時期

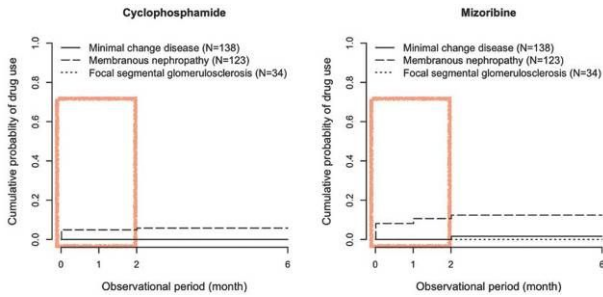
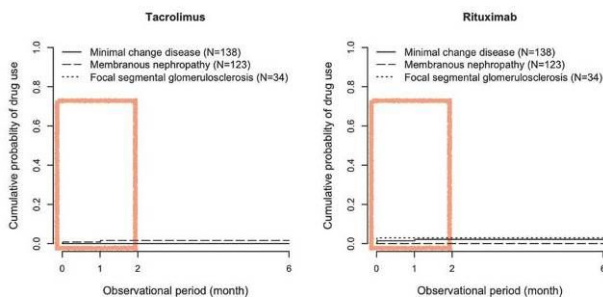


図 3-3 タクロリムス, リツキシマブ投与開始時期



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 2-1 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 2-2 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

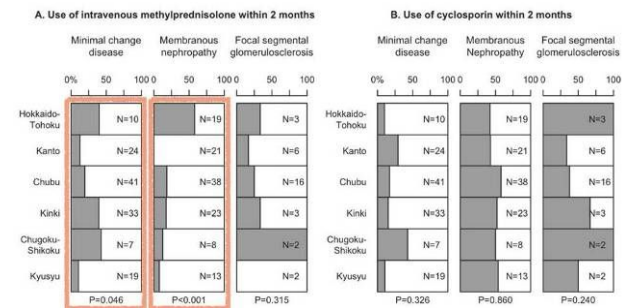


表 2-1 MCD に対する免疫抑制療法開始後 2 か月以内の静注メチルプレドニゾン投与関連因子

免疫抑制療法開始時見	単変量モデル オッズ比(95%CI) P	多変量モデル 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 <sup>2</sup> )	0.91 (0.85, 0.98) 0.019	0.88 (0.81, 0.96) 0.005

表 2-2 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見	単変量モデル オッズ比(95%CI) P	多変量モデル 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 <sup>2</sup> )	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 誌に投稿し、論文化された(論文 1)。

### 3) JNSCS のアウトカム

5 年間のデータが固定された 374 例での解析を進め、MCD では治療開始後 1 年で 9 割以上が完全寛解し、膜性腎症と FSGS は治療開始後 3 年で約 8 割が一度

は完全寛解していた（図5-1）。また、完全寛解後の再発率は、MCDで46.5%、膜性腎症で33.3%、FSGSで40.7%に認めた（図3）。

また、374例中13例（3.4%）が末期腎不全に至り、23名（6.1%）が死亡した（図5-2）。死因としては感染症が11名、悪性腫瘍が7名であった。

図5-1 JNSCSにおけるアウトカム（完全寛解と完全寛解後の再発）

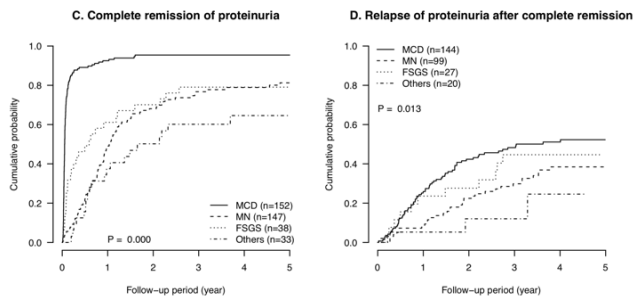
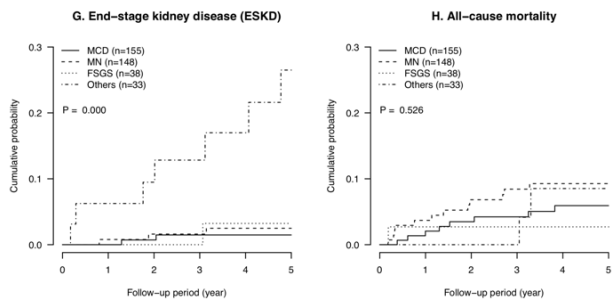


図5-2 JNSCSにおけるアウトカム（末期腎不全および全死亡）



上記の JNSCS のアウトカムについては、Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Cohort Study (JNSCS) として、Clin Exp Nephrol 誌に投稿し、論文化された（論文4）。

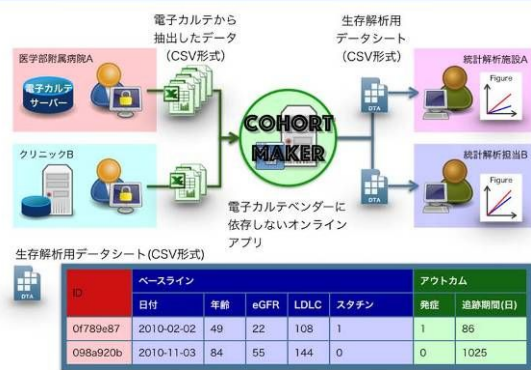
#### 4) JNSCS-Ex 研究

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た。各施設で倫理委員会を申請・認可がほぼ全施設で終了し、今後も解析を行う予定としている。

#### 5) 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6）。

図6 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7）。

今年度中に limited 版をリリースする予定である。

図7 コホートメーカー自動抽出システム



#### 6) pJNSCS

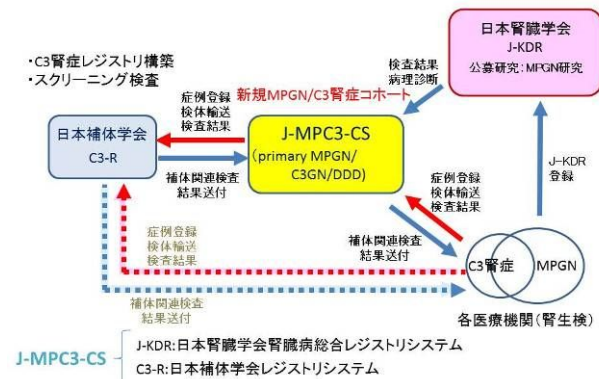
FSGS や MCD について、病理組織学的評価を予定している。

## 7) 希少疾患レジストリ(MPGN&C3 腎症)

J-RBR に登録された 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 誌に論文発表された(論文2)。

さらに、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、研究協力施設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(後向き)とともに、新規症例を組み込んだレジストリ(前向き)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8)。

図8 MPGN/C3 腎症レジストリ概念図



2020年2月現在、後向き80例、前向き95例の症例が登録されており、後向き研究では免疫複合型MPGN 62例、C3腎症8例、IF所見なしが10例で、C3腎症は若年で尿所見・腎機能障害が軽微で腎予後が良い傾向を認めている。

## 7) 新規ネフローゼ研究の立ち上げ

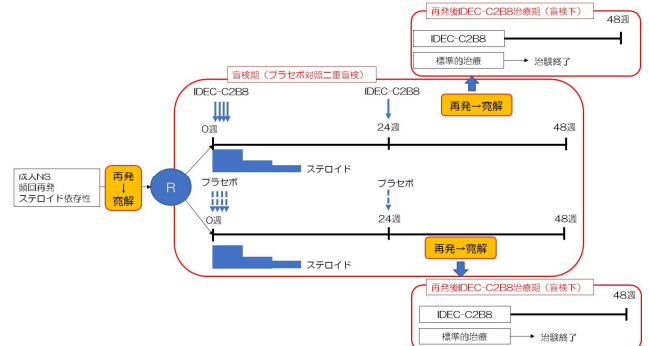
JNSCS データを用いた臨床研究の募集を行い、(1)日本膜性増殖性糸球体腎炎コホート研究、(2)巣状分節性糸球体硬化症の病理所見と治療反応性・予後との関連についての検討、(3)若年層ステロイド感受性MCNS/FSGSに関するコホート研究、(4)ステロイド治療による糖尿病の新規発症ならびに遷延化に関する検討、(5)膜性腎症における寛解後のステロイド薬・免疫抑制薬によ

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、(8)膜性腎症の予後に関する観察研究についての二次調査を行うため、JNSCSの固定データの提供を行った。

## 8) 成人期発症の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者に対するリツキサンの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験

2017年に成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキサマブ投与に関するアンケートを行ったが、その結果をもとに、成人期発症の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者に対するリツキサンの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験を計画している。PMDAと相談しながら試験のプロトコルを検討している(図9)。

図9 成人発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキサマブ治療

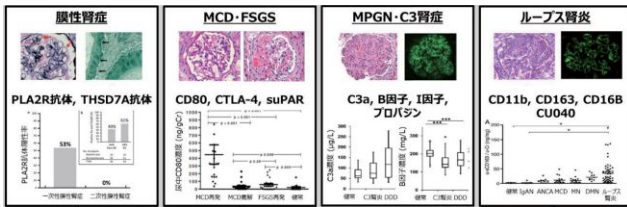


## 9) AMED研究「ネフローゼ症候群に関する新規バイオマーカー研究」との連携

今年度より、AMED研究との連携を開始した。微小変化群/巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、C3腎症/膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎の4つの代表的腎疾患の登録と検体収集を行い、各種バイオマーカーの測定法の確立と、4つの代表的腎疾患の診断や病勢評価、予後予測の有用性について評価する予定である(図10)。2020年2月現在54例が登録されている。



図 10 ネフローゼ症候群の新規診断法の確立



### 10) ガイドライン査読

難治性ネフローゼ症候群ガイドラインのうち、疫学データの部分を担当、執筆した。また査読も行った。さらに、アミロイドーシスに関する調査研究班のアミロイドーシスガイドラインの執筆・査読を行った。

### 11) 臨床個人調査票データベースを用いた研究

指定難病である一次性ネフローゼ症候群および一次性膜性増殖性糸球体腎炎患者の臨床個人調査票データベースを用い、人工知能 (AI) による深層学習、クラスター解析などを行い、重要な因子をあぶりだし、疾患層別化を行う研究に着手した。

わが国のネフローゼ症候群の臨床病態や診療実態を明らかにすることで、今後の診療ガイドラインの見直しや臨床研究の方向性を検討する上での基礎データとする。

### D. 考察

わが国のネフローゼ患者において、ネフローゼ症候群患者の寛解率や再発率、末期腎不全移行率や死亡リスクを検討した。欧米諸国などに比して、膜性腎症や FSGS の寛解率が高い一方、高齢ネフローゼ症候群患者の感染症による死亡リスクが高いことなどが明らかとなった。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-Eld 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を進めている。成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキサン投与に関する臨床研究を進めるためのプロトコルを PMDA とも協議し、早々に臨床研究を開始したいと考えている。さらに「アミロイドーシスに関する調査研究班」の腎アミロイドーシス WG (責任者: 西慎一先生)、昨年度より新規に採択された AMED 研究「ネフローゼ症候群の新規診断法の確立」

(代表者: 丸山彰一先生) 研究とも連携を進めている。

### 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。ネフローゼ症候群ワーキンググループで明らかとした成果は、今後の診療ガイドライン改定・進展に寄与するものと期待される。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yamamoto R et al. Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study Clin Exp Nephrol. 22:1266-1280, 2018
2. Nakagawa N et al. glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. Clin Exp Nephrol. 22:797-807, 2018
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 33:832-840, 2018
4. Yamamoto R, et al. Incidence of Remission and Relapse of Proteinuria, End-Stage Kidney Disease, Mortality, and Major Outcomes in Primary Nephrotic Syndrome: The Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). Clin Exp Nephrol. 2020 [Online ahead of print]

#### 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. 丸山 彰一：「難治性腎障害に関する調査研究」報告.第61回日本腎臓学会学術総会(新潟, 2018.6)

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