

#### 別添4

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  
坪井直毅 藤田医科大学医学部腎臓内科学

#### 研究協力者

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  
要 伸也 杏林大学第一内科  
塚本達雄 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科  
武曾恵理 京都華頂大学現代家政学部・食物栄養学科  
新田孝作 東京女子医科大学第四内科  
和田隆志 金沢大学腎臓内科学  
佐藤壽伸 地域医療機能推進機構仙台病院  
小林正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科  
中田純一郎 順天堂大学医学部腎臓内科  
横尾 隆 東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座  
湯澤由紀夫 藤田医科大学医学部腎臓内科学  
旭 浩一 岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野  
升谷耕介 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学  
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  
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  
鈴木 智 亀田総合病院腎臓高血圧内科  
湯村和子 東北医科薬科大学病院  
伊藤孝史 島根大学腎臓内科  
鶴屋和彦 奈良県立医科大学腎臓内科学  
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  
佐田憲映 高知大学医学部臨床疫学講座  
岩田恭宜 金沢大学附属病院感染制御部腎臓内科  
俵田亮平 新潟大学腎臓内科学  
臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
金子修三 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

#### 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、影山美希子、西田嶺美、松永宇広、角田亮也、田原敬、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：榎野博史、森永裕士

1

#### 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）および RPGN 全国疫学二次調査の解析に取り組んでいる。

## 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）も追加して取り組んでいる。

## B. 研究方法

①「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）。

②「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19～令和 2 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。

③RPGN 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。昨年度より、E 群（2012 年～2015 年の新規発症例）の予後調査を開始した。

④臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査

厚生労働省にて難病申請用の臨床個人調査票のデータベース化が進められており、全国から登録された RPGN 症例の疫学調査を行うためのデータ申請を進めた。

### （倫理面への配慮）

尚、「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、定期的に承認）。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（平成 15 年 9 月 29 日付、通知番号 6 号）および筑波大学附属病院倫理委員会（令和 1 年 5 月 10 日付、通知番号 R1-020）にて承認を受けた。臨床個人調査票を用いた研究に関しては、日本腎臓学会倫理委員会の承認を受けた（令和 1 年 12 月 10 日付、申請番号 70）。

## C. 研究結果

①「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。生命予後、腎予後ともに MPA より腎限局型（RLV）、GPA が良い傾向にあった（統計学的有意差なし）。また維持療法期である 2 年後の慢性腎臓病への移行状況を検討したところ（130 例）、G5 41

例、31.5%を含む83例、63.8%がCGA分類ヒートマップの高リスク群（赤ゾーン）に該当した。

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。腎生検病理組織および肺画像はすでに論文化されており、両研究班にて20件以上の二次研究が進行中である。

### ③「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。

2018年から新登録フォームに移行し登録状況の評価が行われている。新登録フォームでの2018年の登録症例2748例中211例、8.7%がRPGNであり、RPGN症例の登録数が増加していた。2007～2019年では合計2,354例のRPGNが登録された。2020年に登録されたRPGN389例の内訳は血管炎症候群52.2%、次いでIgA腎症11.2%であった。血管炎症候群の内訳ではANCA関連血管炎が81.8%と大半を占め、MPA69.5%、次いでGPA5.4%であった。ANCA関連血管炎のEUVAS組織分類の内訳（167例）は、Crescentic class

34.9%、Focal class 19.2%、Mixed class 28.8%、Sclerotic class 8.9%、不明8.2%であった。RPGNの91.3%（347/380例）は高リスク（赤ゾーン）群に該当した。

### ③ 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群間に続き、Group E（2012-2015年）のアンケートを実施し、集計調査を行った。疫学分科会実施の疫学一次調査の結果を元に、397診療科、3,750例を対象とした。E群の最終登録数は1,386例となった。E群では、生命予後は若干改善傾向で、生命予後は調査毎に改向にある。腎予後については、C、D群では腎

予後は悪化していたがE群では軽症例が増加した（診断時sCr値が統計学有意に低下）結果、全体としては腎予後の改善を認めた（重症例の腎予後の改善はなし）。

### ④臨床個人調査票を用いたRPGN症例の疫学調査

RPGN症例調査のための準備（抽出項目、解析方法など）を行い、厚生労働省へのデータ提供申請を進めている。指定難病220RPGN、221抗糸球体基底膜腎炎に関して、各病型別に、年齢、性別、臨床重症度（年齢、血清クレアチニン、肺病変の有無、血清CRP）、腎生検所見、治療内容を把握する。免疫疾患3疾患（43MPA、44GPA、45EGPA）、66IgA腎症に関しては、申請者全体の急速進行性糸球体腎炎を呈する頻度を算出する予定である。

## 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 2018 年から登録フォームが改訂されたことにより診断精度の向上および回答内容の一層の充実が期待されている。また 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。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。また、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、最新の年代では初めて診断時の腎機能の有意な改善とともに全体の腎予後の改善の兆しを認めた。しかし一方で重症例の腎予後は依然改善していないことも明らかとなった。

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 1.5% 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初期および維持治療における治療指針の整理、新規治療法の開発が求められている。このような腎予後改善を目的とした検討はすでに迎えている高齢化社会を十分に意識しながら、RPGN 研究における最重要の課題として進めていかなければならない。

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の活用が期待される。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、平成 30 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

RPGN 診療ガイドラインおよび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. Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 16;22(1):246.
2. Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Banno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 12;22(1):236.
3. Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawa Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K,

Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jul 8;gfaa097.

4. Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H. Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31(1):205-213.

5. Kikuchi R, Tsuboi N, Sada KE, Nakatochi M, Yokoe Y, Suzuki A, Maruyama S, Murohara T, Matsushita T; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Ito S, Hasegawa H, Dobashi H, Ito T, Makino H, Matsuo S. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-A<sub>165b</sub> are associated with time to remission of granulomatosis with polyangiitis in a nationwide Japanese prospective cohort study. *Ann Clin Biochem*. 2021 Mar;58(2):86-94.

6. Fukui S, Ichinose K, Sada KE, Miyamoto J, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Dobashi H, Arimura Y, Hasegawa H, Yuzawa Y, Yamagata K, Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Makino H, Maeda T, Kawakami A. Complement profile in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: analysis using sera from a nationwide prospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2020 Jul;49(4):301-311.

7. Tawara T, Kai H, Kageyama M, Akiyama T, Matsunaga T, Sakuma A, Ishii R, Tsunoda R, Kawamura T, Fujita A, Kaneko S, Morito N, Saito C, Usui J, Yamagata K. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy during steroid treatment for ANCA-associated renal vasculitis. *CEN Case Rep*. 2020 Nov;9(4):354-358.

8. Kai H, Usui J, Tawara T, Takahashi-Kobayashi M, Ishii R, Tsunoda R, Fujita A, Nagai K, Kaneko S, Morito N, Saito C, Hamada H, Yamagata K. Anti-glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis During the First Trimester of Pregnancy. *Intern Med*. 2021 Mar 1;60(5):765-770.

9. Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y,

Makino H, Matsuo S, Yamagata K. Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly. *PLoS One*. 2020 Jul 13;15(7):e0236017. 10.

和文論文・著書

1. 白井丈一:急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) . year note TOPICS 2021-2022、11th eds, E-8-E-9, 2021-03

2. 金子修三、山縣邦弘:抗糸球体基底膜 (抗体)腎炎における対策 *腎臓* 13(1) 52 – 61. 2021年1月

2. 金子修三、山縣邦弘:難病研究の進歩 III 腎・泌尿器科 急速進行性糸球体腎炎 生体の科学 71(5) 438-439. 2020年10月

3. 金子修三、山縣邦弘:腎泌尿器診療 ガイドラインの使い方急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 腎と透析増刊号 77 – 83. 2020年6月

4. 金子修三、山縣邦弘:我が国の急速進行性糸球体腎炎の診療における現況と将来の展望、日本内科学会雑誌、109 (5)、886-895. 2020年4月

5. 金子修三、山縣邦弘:急速進行性糸球体腎炎 プロフェッショナル腎臓病学、195-207. 2020年9月

## 2. 学会発表

1. 金子修三、山縣邦弘:シンポジウム 2. アフェレシスで血管炎に挑む. 抗糸球体基底膜腎炎 (抗GBM病) .第41回日本アフェレシス学会学術大会 2020年10月

2. 白井丈一、金子修三、河村哲也、山縣邦弘: シンポジウム 3 糸球体疾患に対する生物学的製剤の可能性と問題点～Current and Future Indications、ANCA 関連疾患に対する生物学的製剤治療, 第63回日本腎臓学会学術総会,2020年8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