

別添 4

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

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授

研究協力者（敬称略・五十音順）

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  
上田 裕之 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 講師  
内田 俊也 帝京平成大学 ヒューマンケア学部 教授  
漆原 真樹 徳島大学医学部 小児科  
片淵 律子 医療法人豊資会 加野病院 副院長 / 国立病院機構福岡東医療センター  
川村 哲也 東京慈恵会医科大学 客員教授  
菊池 正雄 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授  
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 覚 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 東京慈恵会医科大学病理学講座 客員教授  
白井 小百合 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科 講師  
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 前任准教授  
高橋 和男 藤田医科大学医学部 解剖学Ⅱ講座 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 医療法人社団松和会 理事長  
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 長崎大学病院 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  
平野 景太 足利赤十字病院 内科 副院長  
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 内分泌代謝・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学講座 教授
藤元 昭一	宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 特別教授
松崎 慶一	京都大学 環境安全保健機構 健康管理部門/附属健康科学センター 助教
三浦 健一郎	東京女子医科大学 腎臓小児科 准教授
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
牟田 久美子	長崎大学病院 腎臓内科 講師
森山 能仁	東京女子医科大学 腎臓内科 准教授
安田 隆	吉祥寺あさひ病院 内科 副院長
安田 宜成	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
柳川 宏之	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 助教

## 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 [組織学的重症度(HG)、臨床的重症度(CG)および透析導入リスク群(RG)] 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。解析対象となる 998 例については、年齢の中央値 37 歳、腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値 0.58 g/日、eGFR の平均値は 76ml/分/1.73 m<sup>2</sup> であった。現在、前向きに追跡観察を行っているため、追跡期間終了後に分類の妥当性、ならびに重症度別の治療法の比較について検証を行う。

「長期予後に関する後ろ向き研究の二次研究の推進 (JNR-IGAN)」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、JAMA Network Open に報告した (2019;2(5):e194772)。現在、二次研究を 15 施設で実施しており、二次研究を推進していく。

「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、日本からも本研究に参加している。本邦では治療やその経過が諸外国とは異なる背景と特徴があるが、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、病態に見合った有効な治療法の開発への貢献と、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 (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」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、症例登録、臨床 Data の送付後、現時点でバーチャルスライドのスコアリングが終了している。

「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。

## 【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

本前向き多施設共同研究では、腎生検により IgA 腎症と診断された患者の各種臨床データおよび腎病理所見と、治療に対する反応性・腎機能予後との関係を明らかにすることにより、我が国における IgA 腎症予後分類 [組織学的重症度(histological grade, HG)、臨床的重症度(clinical grade, CG)および透析導入リスク群(end-stage renal disease risk group, RG)] の妥当性、正当性を検証し、修正点があればこれらをブラッシュアップすることを目的としている。さらに治療に関しては、我が国で標準的治療となりつつある口蓋扁桃摘出術(扁桃摘) + ステロイドパルス療法が、軽症だけではなく重症の IgA 腎症患者にも有効な治療であるかどうかを明らかにするために、治療法の比較に関する検討を行う。

### 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、中間報告にあたっては、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 I 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 I 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 CG、HG、RG の水準ごとに Kaplan-Meier 法による腎生存曲線を算出し、各水準間の比較は Log-rank 検定および Cox 回帰分析で行う。二次評価項目である蛋白尿、血尿の寛解については、主要評価項目である血清 Cr の 100%増または透析導入を競合リスクと考えて Cumulative Incidence Function (CIF) 曲線を図示し、CG、HG、RG のそれぞれにおける水準間比較は Gray の検定と Fine-Gray model で解析する。各種治療法 (扁桃摘出術の有無、副腎皮質ステロイド薬の有無、両者の併用、レニン-アンジオテンシン系阻害薬など) が一次および二次評価項目に及ぼす影響についての比較は、治療法ごとに Kaplan-Meier 法による腎生存曲線を算出し、各治療法の比較は Log-rank 検定および Cox 回帰分析で行う。

(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。2020 年 1 月 28 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。腎生検時の蛋白尿、腎機能が欠損している症例、HG が確定しない症例、フォローアップデータが登録されていない症例を除外したデータの解析が可能な症例は 998 例であった。腎生検時の男女比は 1 : 1、年齢の中央値は 37 歳であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.58 g/日、eGFR の平均値は 76ml/分/1.73 m<sup>2</sup> であった。各重症度分類における症例の分布は CG I 44% CG II 34% CG III 22%、HG I 63%、HG II 24%、HG III 9%、HG IV 4%、RG I 37%、RG II 38%、RG III 16%、RG IV 9%であった。

続いて解析対象の 998 例に対して、生検後 1 年以内に行われた治療を確認した。57%に RAS 阻害薬が

投与された。ステロイドに関しては、6%に経口ステロイド薬投与、58%にステロイドパルスが施行された。扁桃腺摘出術は43%の症例に施行された。

#### D. E. 考察および結論

組織学的重症度、臨床的重症度、透析導入リスク群の各分類を検証するに十分な症例が登録され、前向きにフォローアップ中である。フォローアップ終了後に予後分類の妥当性、重症度別に有効な治療法の比較について解析予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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

#### 【長期予後に関する後ろ向き研究の二次研究の推進 (JNR-IGAN)】

##### A. 研究目的

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、JAMA Network Openに報告した(2019;2(5):e194772)。多施設大規模後方視的観察研究で得られたデータセットをもとに、ワーキンググループメンバー各施設より応募を募り、二次研究を推進していく。

##### B. 研究方法

多施設大規模後方視的観察研究で得られたデータセットを、応募した各施設に配布し、それをもとに二次研究を進めていく。

##### C. 研究結果

現在、二次研究を15施設で実施しており、森山らが扁桃摘パルス療法のプロトコールの違いが腎予後に及ぼす

影響に関する報告を行った (Clin Exp Nephrol.2021 Jan;25(1):19-27)。

#### D. 考察

#### E. 結論

今後も継続して二次研究を推進していく方針である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Clin Exp Nephrol. 2021 Jan;25(1):19-27.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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、扁桃摘・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、扁桃摘の有無・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載する。

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。2017年にデータクリーニングを行い研究事務局への提出を完了した。2019年4月にレジストリーに登録された症例から包含基準・除外基準を適応して抽出された2,781例（derivation cohort）を対象とした解析により、腎生検時の年齢、eGFR、血圧（MAP）、尿蛋白、Oxford分類（MEST score）、内服薬（RAS阻害薬、免疫抑制薬）使用の有無、人種（Caucasian, Japanese, Chinese）を変数として用い、腎生検から5年後の50%のeGFR減少の予測モデルを算出した（C statistic 0.82, 95% CI 0.81 to 0.82）。同様に抽出された1,146例（validation cohort）を用いた検証においてもほぼ同様の結果が得られ（C statistic

0.82, 95% CI 0.81 to 0.83) 、予測式の外的妥当性が裏付けられた。

#### D. 考察

本研究の特徴は、多民族・多国家から症例登録を行い、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る Oxford 分類や治療法（日本の扁摘・扁摘パルス治療も含む）を変数として用い、高い外的妥当性を有する予測モデルを開発した点にある。このため、結果は広く活用可能であり、本邦における IgA 腎症における治療方針の決定や臨床試験のデザインにも有用であると考えられる。

一方で、本邦と諸外国の間では診断に至る過程や治療選択方針が異なり、本邦の診療スタイルに合わせた予測モデルの開発が望まれている。このため、我々は本邦からの登録症例の解析を行い、治療を含めた予測モデルを構築・検証し、2019年11月に行われた ASN Kidney Week 2019(Washington D.C.)で発表した(TH-PO 1023 “Risk prediction model including therapeutic options in IgA nephropathy.”)。現在、予測モデルの更なる解析および二次研究に向けた準備を行っている。本研究で集積されたデータは本邦における IgA 腎症コホートとしても規模の大きなコホート研究であり、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構築・検証された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, Katafuchi R, Er L, Espino-Hernandez G, Kim SJ, Reich HN, Feehally J, Cattran DC; International IgA Nephropathy Network. JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):942-952.

##### 2. 学会発表

Risk prediction model including therapeutic options in IgA nephropathy.

Keiichi Matsuzaki, Hitoshi Suzuki, Takumi Imai, Rei Aida, Sean J Barbour, Daniel C. Cattran, Ritsuko Katafuchi, Yusuke Suzuki. Kidney Week 2019 (TH-PO1023), Washington D.C.

#### 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】

##### A. 研究目的

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

- ① 1990 年以降に腎生検を受け IgA 血管炎と診断された症例
- ② 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
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 年齢、性別、人種が特定できる症例
- ⑥ 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

- ① 全身性ループスエリテマトーデスの症例
- ② 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）、腎症状の発症日、腎生検日
    - ii). 治療に関するデータ
      - ① 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
      - ② 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（アザチオプリン、MMF、サイクロスポリン、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、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、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、個人情報を削除し、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

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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

- ① 個人情報情報を削除し、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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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)

- ① 対象者の保護
- ② 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・コンセントを要するものではないが、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錠可能なロッカーにおいて保存され片淵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。現在、病理は解析中である。

本 Project 全体の参加症例数は 679 例（成人 249 例、小児 430 例）で、国別の分け訳は表 1 の通りである。

2021 年 4 月の時点での進捗状況：病理メンバーに

よるバーチャルスライドのスコアリングが終了。

## D. 考察

なし

## E. 結論

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Improving treatment decisions using personalized risk assessment from the International IgA Nephropathy Prediction Tool. Sean J Barbour 1, Mark Canney, Rosanna Coppo, Hong Zhang, Zhi-Hong Liu, Yusuke Suzuki, Keiichi Matsuzaki, Ritsuko Katafuchi, Dilshani Induruwage, Lee Er, Heather N Reich, John Feehally, Jonathan Barratt, Daniel C Cattran, International IgA Nephropathy Network. *Kidney Int* 2020 ;98 :1009-1019

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). Ryohei Yamamoto, Enyu Imai, Shoichi Maruyama, Hitoshi Yokoyama, Hitoshi Sugiyama, Kosaku Nitta, Tatsuo Tsukamoto, Shunya Uchida, Asami Takeda, Toshinobu Sato, Takashi Wada, Hiroki Hayashi, Yasuhiro Akai, Megumu Fukunaga, Kazuhiko Tsuruya, Kosuke Masutani, Tsuneo Konta, Tatsuya Shoji, Takeyuki Hiramatsu, Shunsuke Goto, Hirofumi Tamai, Saori Nishio, Arimasa Shirasaki, Kojiro Nagai, Kunihiro Yamagata, Hajime Hasegawa, Hideo Yasuda, Shizunori Ichida, Tomohiko Naruse, Tomoya Nishino, Hiroshi Sobajima, Satoshi Tanaka, Toshiyuki Akahori, Takafumi Ito, Yoshio Terada, Ritsuko Katafuchi, Shouichi Fujimoto, Hirokazu Okada, Eiji Ishimura, Junichiro J Kazama, Keiju Hiromura, Tetsushi Mimura, Satoshi Suzuki, Yosuke Saka, Tadashi Sofue, Yusuke Suzuki,

Yugo Shibagaki, Kiyoki Kitagawa, Kunio Morozumi, Yoshiro Fujita, Makoto Mizutani, Takashi Shigematsu, Naoki Kashihara, Hiroshi Sato, Seiichi Matsuo, Ichiei Narita, Yoshitaka Isaka Clin Exp Nephrol 2020 ;24:526-540.

## 2. 学会発表

The Effect of Kasuya CKD network on The Prevention of Progression of Chronic Kidney Disease : Successful Collaboration of a Public Health Service, Primary Care Physicians and Nephrologists; Population Based Cohort Study. Ritsuko Katafuchi, et al. The 10th CKD Frontier Meeting: February 28, 2021

慢性腎臓病(CKD)対策連携システムの CKD 進行抑制効果の検証. 片瀬 律子 他. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 O-315

## 【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チ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法で行った結果と同一であった。

表：マッピングされた SDTM の例

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。現在、項目の標準化を目指した文献レビューと項目の抽出を行っている。これらを通じて、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**

北山 恵, 山本 景一, 松崎 慶一. CDISC SDTMを活用したREDCap2SDTMによる複数疾患レジストリデータ統合の検証 第23回日本医療情報学会 春季学術大会（熊本）

## **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