

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 齊 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 東北医科薬科大学病院腎臓内科
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
悴田亮平 新潟大学腎臓内科学
金子修三 板橋中央病院腎臓内科
臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

共同研究者

医薬基盤研究所難治性疾患研究開発・支援センター 木村友則
筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：高橋真由美，秋山知希，石井龍太，角田亮也，藤田亜紀子，臼井俊明，甲斐平康、
間瀬かおり，森戸直記、齋藤知栄
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

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）、エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2020」（令和元年度公表）と 5 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。令和元年度より、E 群（2012 年～2015 年の新規発症例）の予後調査を開始した。

④臨床調査個人票を用いた RPGN 症例の疫学調査

厚生労働省にて難病申請用の臨床調査個人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。臨床調査個人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（令和元年 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を含め複数の臨床、基礎研究成果が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。現在 10 年間の成果の論文化を進めている。

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 2021 年の登録症例 4,178 例中 406 例、9.7% が RPGN であり、RPGN 症例の登録数が増加していた。2021 年に登録された RPGN 398 例の内訳は血管炎症候群 57.5%、次いで IgA 腎症 9.8% であった。血管炎症候群の内訳では ANCA 関連血管炎が 85.6% と大半を占め、MPA 79.9%、次いで GPA 4.4% であった。ANCA 関連血管炎の EUVAS 組織分類の内訳 (165 例) は、Mixed class 31.9%、Crescentic class 28.3%、Focal class 21.1%、Sclerotic class 12.0%、不明 6.6% であった。RPGN の 94.4% (370/392 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、集計調査を行い、今年度、その成果を発表した (Kaneko S. Clin Exp Nephrol 2022)。疫学分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。RPGN 全体の 2 年生存率は 72.0、72.9、77.7、

83.0、84.9%、2 年腎正論率は 68.7、75.4、76.7、73.4、78.2% といずれも統計学的に有意に改善傾向にあった ($p < 0.01$ for trend)。また、ANCA 関連 RPGN 症例群 1066 例でも同様の傾向にあった。RPGN 治療指針初版で作成された臨床重症度分類は近年の E 群においても生存、腎生存ともに層別化が可能であった。抗 GBM 抗体型 RPGN 群 88 例に関しては、調査開始以来近年まで腎生存率に改善が認められていない。

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った。しかし、提供を受けたデータベースを確認したところ、指定難病 220RPGN、221 抗糸球体基底膜腎炎に関して、提供データ数が限られていたため、解析は困難であると判断した。その代替えとして、43MPA、44GPA の提供データから ANCA 関連 RPGN を抽出し解析を進める方針とした。現在、医薬基盤研究所にてデータクリーニングが進められている。

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が運用している JKDR/JRBR は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに有用な疾患データベースである。JRBR の臨床診断で 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ぐ 3 番目の頻度を占め、病型別では MPO-ANCA 陽性腎炎で RPGN の約半数を占めることが示された。さらに MPO-ANCA 陽性腎炎において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、CKD 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、特に抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は依然改善していないことも明らかとなった。抗 GBM 腎炎に対する予後改善に向けた診療の確立は急務である。早期発見・治療開始、血漿交換療法を含む徹底した積極的治療介入の順守を引き続き促すとともに、国内年間新規発症 150 例と推定される非常に稀少な難病であるため、将来想定されるオーファンドラッグ開発へのアプローチをより容易かつ確実にするための症例集積のための施設ネットワークを構築することが必要である。

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 の占める割合は 1.5% に達しており年々増加している。日本人全体の高齢化がその背景にあると推察でき、高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、RPGN 症例においても維持治療期の CKD 管理の重要さ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診療指針の整理、新規治療法が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。

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. Tawara-Iida T, Usui J, Ebihara I, Ishizu T, Kobayashi M, Maeda Y, Kobayashi H, Kobayashi T, Ueda A, Tsuchida M, Sakai S, Yamagata K; and the Study Group of the Ibaraki Dialysis Initiation Cohort Study. Study protocol and baseline characteristics of newly induced dialysis patients: a prospective multi-center cohort study with a biological sample bank, the Ibaraki Dialysis Initiation Cohort (iDIC) study. BMC Nephrol 23(1): 104, 2022

2. Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I. Epidemiology and treatment changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. Clin Exp Nephrol 26(3): 234-246, 2022

3. Joichi Usui, Soko Kawashima, Ken-Ei Sada, Yoshia Miyawaki, Daigo Nakazawa, Mitsuyo Itabashi, Shuichiro Endo, Tomomi Endo, Takashi Oda, Masaki Ohya, Kiyoki Kitagawa, Tasuku Nagasawa, Junichi Hirahashi, Keiju Hiromura, Takahisa Kawaguchi, Mamiko Takayasu, Naotake Tsuboi, Kouichi Hirayama, Eri Muso, Wako Yumura, Shinya Kaname, Kengo Furuichi, Hirokazu Okada, Ichiei Narita, Committee of Clinical Practical Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. A digest of the evidence-based clinical practice guideline for rapidly progressive glomerulonephritis 2020. Clin Exp Nephrol. 25(12): 1286-1291, 2021
4. Hirayasu Kai, Joichi Usui, Takashi Tawara, Mayumi Takahashi-Kobayashi, Ryota Ishii, Ryoya Tsunoda, Akiko Fujita, Kei Nagai, Shuzo Kaneko, Naoki Morito, Chie Saito, Hiromi Hamada, Kunihiro Yamagata. A case of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis during the first trimester of pregnancy. Intern Med 60: 765-770, 2021
5. Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Hedde PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, Maruyama S, Suganami T. Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. Front Immunol. 2021 Jun 15;12:650856. eCollection 2021

和文論文・著書

1. 臼井丈一、金子修三、高橋真由美、間瀬かおり、斎藤知栄、山縣邦弘、平山浩一、小林正貴、山口直人、小山哲夫：急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の腎予後・生命予後、腎臓内科 13: 737-742, 2021
2. 臼井丈一：抗糸球体基底膜抗体病、臨床放射線増刊 66: 1179-1184, 2021
3. 荒川洋、臼井丈一：抗糸球体基底膜抗体腎炎の病態・診断・治療、リウマチ科 66: 558-564, 2021
4. 臼井丈一：急速進行性腎炎症候群の疫学・予後—わが国の解析より、腎と透析 91: 357-360, 2021
5. 臼井丈一：急速進行性腎炎症候群（RPGN）、year note TOPICS 2022-2023, 12eds、メディックメディア、E-9-E-10, 2022
6. 臼井丈一：急速進行性腎炎症候群（ANCA 関連腎炎を含む）、今日の治療指針 2022 年版、医学書院、p599-600, 2022

7. 臼井丈一、高橋真由美、金子修三：急速進行性腎炎症候群（RPGN）、最新ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-‘22、総合医学社、p56-61, 2021
8. 金子修三、中島健太郎、山縣邦弘：感染症に伴う腎障害、最新ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-‘22、総合医学社、p186-194, 2021
9. 金子修三、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、腎と透析 91: 70-76, 2021
10. 長谷川みどり、坪井直毅、【CKD 患者を診たら-最近の CKD 診療の知見とその活かし方】一般診療でも遭遇する腎臓の指定難病 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)、内科 128(5): 1051-1056,2021
11. 坪井直毅、横江優貴、伊藤辰将、丸山彰一：【急速進行性腎炎症候群-Up date】ANCA 関連腎炎の病理像を反映する尿中バイオマーカー、腎と透析 91(3)：446-449, 2021

2. 学会発表

1. 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 10、希少疾患への応用—抗 GBM 腎炎—、第 42 回日本アフェレシス学会学術大会、2021 年 10 月 17 日口演
2. 臼井丈一：シンポジウム 4、重症 AAV に対する血漿交換療法、第 51 回日本腎臓学会東部学術大会、オンライン、2021 年 9 月 25 日口演
3. 高橋真由美、臼井丈一、金子修三、杉山斉、新田孝作、和田隆志、武曾恵理、有村義宏、榎野博史、松尾清一、山縣邦弘：RPGN 全国アンケート調査二次研究：IgA 腎症および IgA 血管炎の生命・腎予後の検討、第 64 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2021 年 6 月 18 日口演

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