

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括分担研究報告書

「難治性腎障害に関する調査研究」

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 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科 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 柔道整復学科 教授
漆原 真樹 徳島大学医学部 小児科
片渕 律子 医療法人豊資会 加野病院 副院長
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
坂口 涼子 東京慈恵会医科大学 病理学講座
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 客員教授
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横浜市西部病院 腎臓・高血圧内科 副部長（講師）
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 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 大阪公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電子顕微鏡研究室 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	順天堂大学医学部腎臓内科学講座 助手
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 学内講師
藤垣 嘉秀	帝京大学医学部内科学講座 教授
藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 特別教授
松崎 慶一	北里大学医学部公衆衛生学 講師
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 准教授
森山 能仁	東京医科大学 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 直成	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
青木 良輔	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 医員

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 月に打ち切られ、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。分類の妥当性を検証した解析では、血清 Cr 値の 1.5 倍化と定義したアウトカムに達した症例は、低リスク群 1.7%、中等リスク群で 5.0%、高リスク群で 13.1%、超高リスク群 43.2%であった。血清 Cr の 1.5 倍化をアウトカムとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。中央値 66 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50%増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。治療法についての検討では非ステロイド療法と比較して、ステロイド療法ならびに扁桃摘出ステロイド療法の有用性が示され、特に血尿を呈する急性病変を有する症例に対する有用性が明らかとなった。

「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、中でも扁桃摘出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、扁桃摘出が部分的に 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 の送付済で、現在病理 Data 解析が終了しており、臨床 Data と病理 Data を併合し、Cleaning 中である。

「統合型 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。

「COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究」では、糸球体腎炎患者（特に IgA 腎症患者）において新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のワクチンを接種後に、接種前の IgA 腎症の活動性に関わらず肉眼的血尿を呈する症例を認めており、このような症例は本邦のみならず世界的に認められていることより、COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連、尿所見や腎機能の経時的な変化について検討する前向き観察研究を計画した。

【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。2021 年 5 月 31 日をもって観察期間を終了した。

1 次評価項目は透析導入および血清 Cr の 50%増（但し、20 歳未満では eGFR の 25%減*）の複合エンドポイントとする。2 次評価項目は、尿蛋白 0.3g/日 (g/gCr) 未満（尿蛋白寛解）および尿沈渣中

赤血球 5 個/hpf 未満（血尿寛解）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。治療法の検討においては、背景因子による多項ロジスティック回帰式で扁桃併用ステロイド療法群、ステロイド単独療法群、非ステロイド療法群の 3 群の傾向スコアを算出した。

(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

新規症例登録を2015年8月末日で終了し、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。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991例であった。

1) 患者背景

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0.58g/日、eGFRの平均値は76ml/分/1.73m²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。治療にかんしては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。

2) 組織学的重症度、臨床的重症度、透析導入リスク群別にみた腎予後

診断から6ヶ月以上経過を追跡し得た991例を対象に、組織学的重症度の4群間(HG I、II、III、IV)、臨床的重症度の3群間(CG I、II、III)および透析導入リスクの4群間(RG I、II、III、IV)で腎予後(1次エンドポイントは血清Crの1.5倍化)を比較したところ、血清Crの1.5倍化に達した症例の割合は、HG I 620例中15例(2.4%)、HG II 245例中28例(11.4%)、HG III 90例中24例(26.7%)、HG IV 36例中20例(55.6%)、CG I 432例中11例(2.6%)、CG II 338例中20例(5.9%)、CG III 221例中56例(25.3%)、RG I 358例中6例(1.7%)、RG II 377例中20例(5.3%)、RG III 165例中22例(13.3%)、RG IV 91例中39例(42.9%)であった。

性別、腎生検時の年齢、尿蛋白量、eGFR、平均血圧、高度血尿、血清尿酸値、および扁桃・ステロイ

ド・レニン-アンジオテンシン系阻害薬による初期治療を調整因子としたCox多変量解析でもHG、CG、RGいずれも有意に腎予後と相関した。

3) 組織学的重症度、臨床的重症度、透析導入リスク群別にみた尿異常寛解

HG、CG、RGのいずれの分類においても重症度が増すごとに有意に尿蛋白寛解の頻度は減少した。Cox多変量解析においても有意に尿蛋白寛解と相関した。一方、血尿については重症度が増加することで寛解の頻度は低下する傾向はみられるものの蛋白尿寛解ほど強い相関は認めなかった。

4) 治療(扁桃ステロイド療法、ステロイド療法、非ステロイド療法)に関する検討

傾向スコアを基にoverlap-weighting法で3群に重み付けを行い3群の背景因子を均一に揃えた。そこで3群と1次エンドポイントとの関連性を解析したところ、非ステロイド療法群に比してステロイド療法は良好な腎予後と関連したが、扁桃併用ステロイド群は非ステロイド療法群のみならず、ステロイド単独療法群に比しても良好な腎予後と関連することが判明した。この治療群と腎予後との関連性は高度血尿例で顕著であった。

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は、腎予後、尿蛋白寛解を識別できる妥当な予後分類と考えられた。

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

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る。

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)。また、白井らが診断時に軽度蛋白尿を呈する IgA 腎症の予後因子に関する報告を行った (Clin Exp Nephrol. 2023; 27: 340-348)。

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

- 1) Takahito Moriyama, Hiroshi Kataoka, Kosaku Nitta, Keita Hirano, Keiichi Matsuzaki, Takashi Yasuda, Yoshinari Yasuda, Kentaro Koike, Shoichi Maruyama, Takashi Yokoo, Seiichi Matsuo, Tetsuya Kawamura, Yusuke Suzuki. Impact of the number of steroid pulses in tonsillectomy combined with steroid pulse therapy: a nationwide retrospective study in Japan. Clin Exp Nephrol. 2021 Jan;25(1):19-27.
- 2) Sayuri Shirai, Takashi Yasuda, Hiroo Kumagai, Hanako Matsunobu, Daisuke Ichikawa, Yugo Shibagaki, Yoshinari Yasuda, Keiichi Matsuzaki, Keita Hirano, Tetsuya Kawamura, Yusuke Suzuki,

Shoichi Maruyama. Prognostic factors of IgA nephropathy presenting with mild proteinuria at the time of diagnosis (a multicenter cohort study). Clin Exp Nephrol. 2023; 27: 340-348.

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。従前、再現性と外的妥当性に優れた病理組織分類は存在しなかったが、2009 年に報告された 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 の呼びかけにより、IgA 腎症の国際的レジストリー

(Global Template) を用い Oxford 分類を元にした予後予測モデルの構築・検証を行う国際共同研究への参加が要請された。健診システムが整備されたわが国においては、発症早期かつ軽症な段階で診断される IgA 腎症患者が多く、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。このため、わが国が本国際共同研究に参加することにより 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) (1) 研究実施期間：倫理委員会承認～2016 年 9 月 30 日
- (2) (2) 研究の種類・デザイン：過去起点コホート

研究

(3) (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（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、予測モデルの性能向上と Validation cohort の検討を行っている。

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。今後は、データ構造の検討、参加施設を中心とした 2 次研究の展開など、発展的な取り組みを予定している。

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

- 1) Improving treatment decisions using personalized risk assessment from the International IgA Nephropathy Prediction Tool. Barbour SJ, Canney M, 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. Kidney Int. 2020;98(4): 1009-1019.
- 2) Quantifying remission duration on clinical outcome. Canney M, Barbour SJ, Zheng Y, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Matsuzaki K, Suzuki Y, Katafuchi R, Reich HN, Cattran DC; International IgA Nephropathy

Network Investigators. J Am Soc Nephrol. 2021;32(2):436-447.

- 3) Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, Er L, Reich HN, Barratt J, Cattran DC; International IgA Nephropathy Network. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. Kidney Int. 2022;102(1):160-172.

2. 学会発表

- 1) Corticosteroid therapy improves renal prognosis in IgAN patients with crescent. Keiichi Matsuzaki, Hitoshi Suzuki, Takumi Imai, Rei Aida, Sean J Barbour, Daniel C. Cattran, Ritsuko Katafuchi, Yusuke Suzuki. Kidney Week 2020 (PO1836), Digital meeting

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, petechia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、シ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)、シクロフォスファミド使用の有無、シクロフォスファミドの総投与量(mg/kg体重)、シ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、シ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、シクロフォスファミド使用の有無、シクロフォスファミドの総投与量(mg/kg体重)、シクロフォスファミド投与期間(週)、シクロフォスファミド開始日、シクロフォスファミド中止日、シクロスポリン使用の有無、シクロスポリンの投与量(mg/kg/日)、シクロスポリン投与期間(週)、シクロスポリン開始日、シ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(タクロリムス、アザチオプリン、MMF、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、タクロリムス、アザチオプリン、MMF、シクロスポリン、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、タクロリムス、アザチオプリン、MMF、シクロスポリン、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血管炎で高頻度に見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。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 との関係を、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、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：片渚律子（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渚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。2021 年 4 月時点で、腎生検標本の Virtual slides は病理班（責任者：Dr Mark Haas）での解析が終了。2022 年 1 月時点で臨床 Data と病理 Data を併合し、Dr Sean Barbour により併合 Data の Cleaning 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）である。

2021 年 4 月時点で、腎生検標本の Virtual slides は病理班（責任者：Dr Mark Haas）での解析が終了し、臨床 Data と病理 Data が併合された。その後、解析責任者の Dr Sean Barbour らによって解析され、2022 年 11 月 2 日の Hybrid meeting において解析結果の中間報告がなされた。解析結果の概要は次の通り。

Baseline の所見

症例は 361 例、成人（18 歳より大）99 例、小児（18 歳以下）262 例

平均フォローアップ期間は 32 か月（成人 40、小児 30 か月）、年齢の中央値は 10 歳（成人 45 歳、小児 8 歳）、腎外・皮膚外症状は 71%（成人 52、小児 79%）にみられた。腎生検時の eGFR の中央値は 103ml/min/1.73m²（成人 88、小児 110）、腎生検時の一日尿蛋白（BSA で補正）の中央値は 3g（成人 1.3、小児 4.1）、腎生検後の免疫抑制療法は 86%（成人 81、小児 87%）に施行されていた。Oxford 分類の内訳は次の通り。M1（36%；成人 10、小児 46）、E1（70%；成人 62、小児 74%）、S1（49%；成人 54、小児 47）、T1 または T2（4%；成人 10、小児 2）、C1（44%；成人 43、小児 44）、C2（12%；成人 11、小児 13）。係蹄壊死は 4.4%（成人 5.1、小児 4.2）、TMA は 1.4%（成人 1、小児 1.5）にみられた。

主な解析内容

1. 病変診断の再現性の検討

3 人の病理医による各病変診断の再現性を検討した。管内細胞増多を示す糸球体の%、分節性硬化を示す糸球体の%、全節性硬化を示す

糸球体の%, %表示した間質線維化/尿細管萎縮はゼロが多く IRR の評価は不可であった。E score, S score は IRR がそれぞれ 0.586, 0.442 であり, 診断再現性は中等度であったが, その他の病変の診断再現性は良好 (IRR0.61-0.80) あるいは極めて良好 (0.81-1.00) であった。

2. 病変と腎生検時の eGFR と尿蛋白の相関

慢性病変 (動脈内膜肥厚, 硝子様変化, 線維性半月体, 全節性硬化糸球体) と C スコアが eGFR と逆相関し, 急性病変 (M スコア, 係蹄壊死, M, E, C) は尿蛋白と正相関, 慢性病変は尿蛋白と逆相関していた。

3. 病変, 臨床所見が腎予後に及ぼす影響

eGFR 減少または末期腎不全をアウトカムとすると, イベント数が少ないため腎生存率の評価が出来なかった。また eGFR の推移が直線的でなかったため eGFR slope での評価もできなかった。またほとんどの症例は免疫抑制療法を受けていたため, 腎予後については eGFR 改善群と不変群に分けて解析した。

1) eGFR 改善群と不変群の腎生検所見, 腎生検時の臨床所見の比較

eGFR 改善群は, 小児例, 皮膚外腎外症状を有する症例, 発症から腎生検までの期間が短い症例, 腎生検前に免疫抑制療法を受けた症例, 腎生検時の eGFR が低い症例, 腎生検時の尿蛋白が多い症例, M1, E1 を呈する症例であった。すなわち活動性の高い症例であった。これに対し, eGFR 不変群は慢性期の症例で, 発症から腎生検までの期間が長い症例, S1, 線維性半月体を呈する症例であった。C スコアと T1/T2 には両群で差はなかったが病変頻度が低い。ため, 結論を出すことができないと思われた。

2) eGFR 改善と関連する因子: ロジスティックモデルによる多変量解析

すべての因子をいれたロジスティックモデルでは eGFR 改善に有意に関連した因子は, 小児, 男性, 腎外皮膚外症状で, eGFR 不変に有意に関連した因子は線維性半月体, 腎生検時の eGFR であった。E score と C score は関連するためモデルから C score を除外すると E score は

eGFR 改善と有意な関連を示した。

D. 考察

なし

E. 結論

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Clinicopathological significance of light chain deposition in IgA nephropathy. Ritsuko Katafuchi, Hiroshi Nagae, Kosuke Masutani, Toshiaki Nakano, Mikio Munakata, Kazuhiko Tsuruya, Koji Mitsuiki. Clin Exp Nephrol. 2021 ;25(6):621-632.
2. Quantifying Duration of Proteinuria Remission and Association with Clinical Outcome in IgA Nephropathy. Mark Canney, Sean J Barbour, Yuyan Zheng, Rosanna Coppo, Hong Zhang, Zhi-Hong Liu, Keiichi Matsuzaki, Yusuke Suzuki, Ritsuko Katafuchi, Heather N Reich, Daniel Cattran, International IgA Nephropathy Network*; International IgA Nephropathy Network Investigators. J Am Soc Nephrol. 2021;32(2):436-447.
3. A digest from evidence-based clinical practice guideline for IgA nephropathy 2020. Hitoshi Suzuki, Masao Kikuchi, Kentaro Koike, Hiroyuki Komatsu, Keiichi Matsuzaki, Kazuo Takahashi, Daisuke Ichikawa, Masahiro Okabe, Yoko Obata, Ritsuko Katafuchi, Masao Kihara, Kaori Kohatsu, Takaya Sasaki, Akihiro Shimizu, Koichi Nakanishi, Akihiro Fukuda, Yoichi Miyazaki, Masahiro Muto, Hiroyuki Yanagawa, Yusuke Suzuki, Shoichi Fujimoto, Kengo Furuichi, Hirokazu Okada, Ichiei Narita, Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020. Clin Exp Nephrol. 2021;25(12):1269-1276.

4. A cross-sectional study in patients with IgA nephropathy of correlations between clinical data and pathological findings at the time of renal biopsy: a Japanese prospective cohort study. Kamano C, Shimizu A, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T; Japan IgA nephropathy prospective cohort Study Group. Clin Exp Nephrol. 2021 May;25(5):509-521.
5. Structural modeling for Oxford histological classifications of immunoglobulin A nephropathy. Joh K, Nakazato T, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Okonogi H, Koike K, Hirano K, Tsuboi N, Kawamura T, Yokoo T, Narita I, Suzuki Y. PLoS One. 2022 Sep 9;17(9):e0268731.

2. 学会発表

1. 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
2. IgA 腎症における軽鎖沈着の偏りに関する臨床病理学的検討. R Katafuchi¹, T Kawamura, A Hashiguchi, S Hisano, A Shimizu, T Ninomiya, K Joh, The IgA nephropathy Study Group in Japan. 片渕 律子, 永江洋, 升谷耕介, 中野敏昭, 鶴屋和彦, 満生浩司. 第 43 回 IgA 腎症研究会. 2020 年 2 月
- 3.

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

【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

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、CDISC 標準などの適切なメタ情報の定義によって、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。また、データベース結合における律速段階として各データベースにおけるデータクリーニングの期間が挙げられ、品質保持のためには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。

本邦における IgA 腎症データの蓄積は世界的にも精緻かつユニークであり、今後更なる注目が集まることが期待される。本研究で得られた知見が本邦における IgA 腎症レジストリの技術的基盤となり、レジストリ活用に寄与することが期待される。

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

1. Matsuzaki K, Kitayama M, Yamamoto K, Aida R, Imai T, Ishida M, Katafichi R, Kawamura T, Yokoo T, Narita I, Suzuki Y.

A Pragmatic Method to Integrate Data from Pre-existing Cohort Studies using the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SDTM): Practical use of REDCap2SDTM. JMIR Preprints.

2. 学会発表

なし

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

【COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究】

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のワクチン接種の副反応としては全身倦怠感、頭痛、発熱などが多く報告されているが、糸球体腎炎患者（特に IgA 腎症患者）においてワクチンを接種した後に、接種前の IgA 腎症の活動性に関わらず肉眼的血尿を呈する症例を認めており、このような症例は本邦のみならず世界的に認められている。

日本腎臓学会・厚生労働省「難治性腎障害に関する調査研究（成田班）」IgA 腎症ワーキンググループ合同研究班はワクチン接種後の肉眼的血尿の実態を把握するために、2021 年 6 月に「COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての調査」と称し、日本腎臓評議員を対象としたアンケート調査を行った。72 施設から 27 例の肉眼的血尿陽性症例が報告され、約 3 割は腎生検における組織診断が行われていなかった。また、既に IgA 腎症と診断されており、治療によって尿所見の寛解が認められていたものの、ワクチン接種によって肉眼的血尿を呈した症例も報告されており、ワクチン接種によって糸球体における何らかの炎症が惹起され、肉眼的血尿を含む尿所見の出現が誘発された可能性が考えられる。

この結果を踏まえ、我々は COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連、尿所見や腎機能の経時的な変

化について検討する前向き観察研究を計画した。本研究から得られる知見によって、糸球体腎炎(特に IgA 腎症)患者における血尿出現の病態解明を目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向き観察研究である。本研究に参加する施設において、2021 年 10 月から 2022 年 10 月の期間に COVID-19 ワクチン接種を行い、その後肉眼的血尿を認めた患者のうち、「COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究」に同意された 18 歳以上の患者約 500 名を対象とする。同意取得後試験の登録を行い、試験登録後の 6 ヶ月間の観察及び検査を行い、データの集積を行う。なお、観察開始時と観察終了時、また登録後初回検査時を基準として 2-3 ヶ月経過時に採血・採尿検査施行している場合は、検体の一部を冷凍保存する。なお、糸球体腎炎(特に IgA 腎症)患者の血尿出現の病態解明の一助となると考えられる血清・尿のバイオマーカー及び血液検体を用いた末梢血単核細胞における mRNA 遺伝子、腎病理の結果等の解析も合わせて行うこととする。

(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

現在 22 施設で前向き観察研究を行っており、2022 年 12 月 31 日時点で 112 症例の登録を行なっている。

順天堂医院及び順天堂大学附属浦安病院の COVID-19 ワクチン後に肉眼的血尿を認めた症例の中間解析では、mRNA ワクチン後の症例のみで認めたことや、女性優位に認めることなど先行調査で認めた特徴と違いはなかった。また 2 回目のワクチン接種後に肉眼的血尿の出現が多く、複数回血尿を認める症例が存在することもわかった。さらに、約半数で新規に腎生検を行ったが、全例で IgA 腎症の診断となった。

D. 考察

腎生検の結果からは IgA 腎症の病態と関連していることが示唆されるが、現時点では発症や増悪の機序は不明である。中間解析の結果では、今回の研究対象者では約 7 割は未診断の症例であったが、そのうちの 75%の症例で尿所見異常の既往があり、大部分の症例で肉眼的血尿は数日以内に消失し、深刻な進行性

の腎機能障害に至った症例は存在しなかった。そのため、今回の COVID-19 ワクチンによる変化は一過性であり、これまで未診断の症例や sub-clinical の状態にあった症例が今回のエピソードにより顕在化した可能性が考えられた。因果関係に関しては不明であり、今後さらなる研究が必要である。

E. 結論

現在症例登録期間は終了しており、フォロー期間が終了次第解析を行う

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gross hematuria after SARS-CoV-2 vaccination: questionnaire survey in Japan. Keiichi Matsuzaki, Ryouyuke Aoki, Yoshihito Nihei, Hitoshi Suzuki, Masao Kihara, Takashi Yokoo, Naoki Kashihara, Ichiei Narita, Yusuke Suzuki. Clin Exp Nephrol. 2022; 26(4): 316-322.

2. 学会発表

1. WCN'22(abstract number : WCN 22-0467) Gross Hematuria after SARS-CoV-2 Vaccination : Questionnaire Survey in Japan
2. 第 65 回日本腎臓学会学術総会 O-096 COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての調査結果

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