

令和2年度～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）
「難治性腎障害に関する調査研究」
（総合）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 川崎医科大学総合医療センター内科
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
平山浩一 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腎臓・高血圧内科
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
菊池正雄 宮崎大学附属病院血液浄化療法部
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
忰田亮平 新潟大学腎臓内科学
金子修三 板橋中央病院腎臓内科
白井丈一 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：秋山知希，石井龍太，角田亮也，白井俊明，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提供を受け、初期治療内容の把握が可能かの検討を行った。

（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（令和元年 12 月 10 日付、申請番号 70）、筑波大学附属病院倫理委員会（令和 1 年 3 月 3 日付、通知番号 R1-352）の承認を受けた。

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、尿中バイオマーカー、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いる。特に尿中バイオマーカーについて本研究班では、炎症糸球体に集積する白血球細胞表面タンパク CD11b に着目し RemIT-JAV-RPGN 収集尿検体での測定値と、48 ヶ月後の患者予後との関連性について検討を行った。治療開始から 48 か月後までの腎機能低下速度をアウトカムにしたロジスティック回帰モデルで解析した結果からは、尿中 CD11b と eGFR 低下速度との有意な関連性は認められなかった。したがって、治療前の尿中バイオマーカーによる腎機能低下予測は、治療介入による疾患活動性の変化が大きい ANCA 関連腎炎では困難であると結論づけられた。しかしながら、尿中 CD11b の経過中の増加が疾患再燃を予測因子となる、治療後の減少が治療反応性を反映する、あるいは治療内容により動体に変化するなどの可能性はあると考えられ、同尿中バイオマーカーの臨床的意義を明らかにするための前向きコホート構築(経時的生体試料収集と治療内容および予後情報を含む)が次期分科会の課題として挙げられた。また上記に加え、新たに AAV 血管炎により障害を受ける血管内皮細胞上の接着分子 (VCAM-1、ICAM-1) に注目した研究も実施した。RemIT-JAV-RPGN 収集尿検体を使用し、尿中 VCAM-1 (U-VCAM-1)、ICAM-1 (U-ICAM-1) を ELISA 法で測定し、U-Cr 補正、U-VCAM-1/U-ICAM-1 比により評価を行った。その結果、G3 以降の症例では腎機能の低下に伴い U-VCAM-1/U-Cr、U-ICAM-1/U-Cr は低下するが、U-VCAM-1/U-ICAM-1 は上昇する傾向が認められた。また糸球体病変に関しては細胞性半月体割合との関係性は乏しく、硬化糸球体割合や正常糸球体割合との関連性を認めた。この結果から尿中の両血管内皮接着分子の上昇は、活動性糸球体炎症との関連性には乏しいと考えられた。一方、腎病理上の間質動脈炎所見に関連した評価では、U-VCAM-1/U-Cr は間質動脈炎を呈する群で有意な上昇を認めため、今後疾患活動性や患者予後との関連性を評価することとした。

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 2022 年の登録症例 3,995 例中 383 例、9.6%が RPGN であり、RPGN 症例の登録数が増加していた。2022 年に登録された RPGN 383 例の内訳は血管炎症候群 58.7%、次いで IgA 腎症 10.4%であった。血管炎症候群の内訳では ANCA 関連血管炎が 85.8%と大半を占め、MPA 79.1%、次いで GPA 4.9%であった。ANCA 関連血管炎の EUVAS 組織分類の内訳 (176 例) は、Mixed class 28.4%、Crescentic class 36.4%、Focal class 19.9%、Sclerotic class 11.9%、不明 3.4%であった。RPGN の 93.9% (356/379 例) は高リスク (赤ゾーン) 群に該当した。2007 年から 2022 年の年次推移をみると、RPGN の比率は 5.4%→9.6%と増加傾向にある。

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。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、指定難病 220RPGN、221 抗糸球体基底膜腎炎に関して、2015-2017 年申請の新規個票における各病型別に、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、治療内容を確認した。医薬基盤研究所にてデータクリーニングが進められ、最終的に RPGN 444 例の個票を解析した。MPO-ANCA 陽性 RPGN 249 例の治療内容として、副腎皮質ステロイド 98.3%、ステロイドパルス 33.6%、静注大量シクロホスファミド 3.4%、経口シクロホスファミド 3.4%、リツキシマブ 1.7%であり、ステロイド単独治療 74.5%と高率であった。血漿交換の実施頻度は 4.9%であった。抗 GBM 抗体陽性 RPGN117 例の治療内容として、副腎皮質ステロイド 92.1%、ステロイドパルス 51.7%、静注大量シクロホスファミド 13.5%、経口シクロホスファミド 6.7%、リツキシマブ 5.6%、血漿交換 80.9%であった。

また、免疫疾患 3 疾患（43MPA、44GPA、45EGPA）、66IgA 腎症の臨床調査個人票に関しては、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した。MPA、GPA、IgA 腎症各々 65.5、29.4、4.4%であった（EGPA はデータ入力なし。）

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、数多くの二次研究が実施され、今後もこのような探索的研究を継続することで 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を期待できる。本コホート研究は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、他の横断的診療を必要とする難病研究の模範となり得る。

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 に登録されている臨床診断の内訳の中で 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ぐ 3 番目の頻度を占め経年的に増加傾向にあり、RPGN の病型別では 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、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（腎予後、生命予後不良）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、現時点で JKDR/JRBR は登録時情報のみの横断的なデータベースであるが、予後調査の追加が計画されている。これまで登録時の横断的な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プ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。

2 つの指定難病、220RPGN、221 抗糸球体基底膜腎炎の臨床調査個人票（新規、2015-2017 年）の提供を受け、初期治療内容の把握が可能かどうか検討した。すでに RPGN アンケート調査（2012-2015 年）の結果で確認している結果と同様に、免疫抑制薬の使用率が低率でありステロイド単独治療が大半であること、血漿交換療法の併用も 5%程度と低率であること等を確認できた。そのため、臨調調査個人票でもある程度治療内容の把握ができると思われる。課題としては、1.ステロイド単独（=免疫抑制薬併用）割合は比較的妥当な割合であるが、申請時のタイミングにより初期治療の全容が記載されていない可能性がある。2. 回答率が低い項目がある（転帰、慢性透析）。3.軽症例と最重症例（治療開始後早期に慢性透析や死亡した例）は難病申請されない等が挙げられる。

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 のしめる割合は 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。

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. Hara A, Sada KE, Wada T, Amano K, Dobashi H, Atsumi T, Sugihara T, Hirayama K, Banno S, Murakawa Y, Hasegawa M, Yamagata K, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Predictors of damage accrual in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide prospective study. *Mod Rheumatol*. 2023 Mar 17:road029. doi: 10.1093/mr/road029. Epub ahead of print.

2. Kawasaki A, Sada KE, Kusumawati PA, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Kusanagi Y, Itoh K, Sumida T, Yamagata K, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of HLA-class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population. *Front Immunol*. 2023 Mar 8;14:1119064.

3. Kaori Mase, Chie Saito, Joichi Usui, Yoshio Arimura, Kosaku Nitta, Takashi Wada, Hirofumi Makino, Eri Muso, Nobuhito Hirawa, Masaki Kobayashi, Wako Yumura, Shouichi Fujimoto, Naoki Nakagawa, Takafumi Ito, Yukio Yuzawa, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring. *Clin Exp Nephrol* 26(11): 1092-1099, 2022.

4. Shuzo Kaneko, Kunihiro Yamagata, Joichi Usui, Naotake Tsuboi, Hitoshi Sugiyama, Shouichi Maruyama, Ichiei Narita. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. *Clin Exp Nephrol*. 26: 234-246, 2022.

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. 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_{165b} 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

14. 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

和文論文・著書

1. 山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎 内科学第12版,朝倉書店 IV-61-65,2022
2. 山縣邦弘：抗糸球体基底膜抗体病 (Goodpasture 症候群) 内科学第12版,朝倉書店 IV-107,2022

3. 間瀬かおり、山縣邦弘：II.糸球体疾患 11.急速進行性糸球体腎炎、日本臨床別冊、腎臓症候群 I、p70-74、2022 年
4. 臼井丈一：II-A-9.急速進行性糸球体腎炎、腎疾患・透析最新の治療 2023-2025、南江堂、p118-120、2023 年
5. 臼井丈一：急速進行性腎炎症候群 (RPGN)、year note TOPICS 2023-2024、13 eds、メディックメディア、2023 年
6. 臼井丈一：II.糸球体疾患 12.抗糸球体基底膜抗体型糸球体腎炎・Goodpasture 症候群、日本臨床別冊、腎臓症候群 I、p75-78、2022 年
7. 梅田 良祐、坪井 直毅：腎臓症候群(第 3 版)-その他の腎臓疾患を含めて-】各種病態にみられる腎障害 膠原病,血管炎 全身性エリテマトーデス、日本臨床(0047-1852)別冊腎臓症候群 III p236-242 2022
8. 坪井 直毅：【腎炎・ネフローゼ症候群診療の進歩】ANCA 関連腎炎診療の進歩、日本腎臓学会誌(0385-2385)64 巻 7 号 p799-807 2022
9. 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
10. 臼井丈一：抗抗糸球体基底膜抗体病、臨床放射線増刊 66: 1179-1184, 2021
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 臼井丈一：急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) . year note TOPICS 2021-2022、11th eds、E-8-E-9, 2021-03
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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状と将来の展望、日本内科学会雑誌、109 (5)、886-895. 2020 年 4 月
25. 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. 中島健太郎、臼井俊明、秋山知希、石井龍太、角田亮也、藤田亜紀子、甲斐平康、森戸直記、間瀬かおり、臼井丈一、斎藤知栄、山縣邦弘：多発血管炎性肉芽腫症に対するリツキシマブ投与による寛解維持療法中に生じた遅発性好中球減少症の一例、第 52 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2022 年 10 月 22 日ポスター
2. 長谷川みどり、湯澤由紀夫、坪井直毅、腎疾患領域 ANCA 関連血管炎に対するアフェレシス：第 43 回日本アフェレシス学会、ハイブリッド開催、石川県金沢市 (ホテル日航金沢)、2022 年 11 月 11 日～11 月 12 日シンポジウム
3. 長谷川みどり、藤垣英嗣、坪井直毅：第 52 回日本腎臓学会西部学術大会、COVID-19 と糸球体疾患 コロナ禍での免疫抑制治療のジレンマ、ハイブリッド開催、熊本県熊本市 (熊本城ホール)、2022 年 11 月 18 日～19 日シンポジウム

4. 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 10、希少疾患への応用ー抗 GBM 腎炎ー、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

5. 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

6. 高橋真由美、臼井丈一、金子修三、杉山 査、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

7. 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

8. 臼井 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