

別紙 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

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

責任分担研究者

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）

青木 良輔 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 医員
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 神田西口うちだ内科 院長
漆原 真樹 徳島大学大学院医歯薬学研究部小児科学 教授
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 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 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
二瓶 義人 順天堂大学医学部内科学教室 腎臓内科学講座 助教
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 順天堂大学医学部内科学教室 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
本間 志功 東京慈恵会医科大学 病理学講座 助教
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 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

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、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～」は Oxford 分類を基にした予後予測モデルを構築し検証を行うことを目的とした国際共同研究である。本邦からは予後予測モデルの構築のコホートにおいて 20.5% (569 名) を登録しており、病態に見合った有効な治療法の開発への貢献と、二次研究などにおいて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、23 例の小児 IgA 血管炎症例、計 99 例が登録された。臨床 Data と病理 Data を併合された Database を用いて解析された結果をもとに論文化され 2023 年 12 月 17 日に Clinical JASN の Accept された。

「統合型 IgA 腎症データベースの構築にむけた研究」は複数の IgA 腎症コホートにおけるデータ構造を参照し、IgA 腎症レジストリにおけるスタンダード確立を目指す研究である。収集される主な項目について CDISC 標準である SDTM によるマッピングを行い、成果の一部を JMIR Medical Informatics 誌に発表した。

「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。

「全国疫学調査に向けた体制構築」では、IgA 腎症患者の全国疫学調査の実施を目指し、研究体制の確立、積極的な情報収集を行った。本年度に作成した研究計画に基づき、令和 6 (2024) 年度に全国調査の実施を予定している。

【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。

1) 患者背景

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。

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 m² 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、および扁桃摘・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（扁摘ステロイド療法、ステロイド療法、非ステロイド療法）に関する検討
腎生検時の蛋白尿、血尿、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941例を対象に治療についての解析を行った。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、扁摘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

1. Kawamura T, Hirano K, Koike K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Matsuzaki K, Maruyama S, Tsuboi N, Narita I, Yano Y, Yokoo T, Suzuki Y. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep.* 2023 Oct 27;13(1):18455.
2. Koike K, Kawamura T, Hirano K, Nishikawa M, Shimizu A, Joh K, Katafuchi R, Hashiguchi A, Yano Y, Matsuzaki K, Matsushima M, Tsuboi N, Maruyama S, Narita I, Yokoo T, Suzuki Y. Clinicopathological prognostic stratification for proteinuria and kidney survival in IgA nephropathy: a Japanese prospective cohort study. *Clin Kidney J.* 2023 Nov 27;17(1):sfad294.

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)。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) 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・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を満たし、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示する。

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 年にデータクレンジ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。既に複数の外部データによる検証が行われており、既存の CKD 予測モデルとほぼ同程度の性能であることについても確認がなされている。

本予測モデルを日本において使用する場合、①本邦におけるコホート研究のデータによる external validation が行われていないこと ②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ることの 2 点が課題となっている。特に②については本邦の診療スタイルに合わせた予測モデルの開発が必要であることから、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・検証した (ASN Kidney Week 2019, Washington D.C.)。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

なし

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

【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、扁桃摘日

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(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、扁桃摘日、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、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、タクロリムス、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はチェックす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。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

対象

23 施設から集められた IgA 血管炎 369 例。施設の内訳は日本から 8 施設、アメリカ合衆国 5 施設、イタリア 5 施設、ドイツ 2 施設、中国 1 施設、フランス 1 施設、フィンランド 1 施設。

腎生検標本の観察

Scan された HE 染色、PAS 染色標本は 25 人の病理医に回され、各腎生検組織は 3 人の病理医がスコア化した。

変数の定義

蛋白尿は体表面積で補正した。

Estimated GFR は全年齢層に当てはまるクレアチニン値による推測値を用いた。レニン・アンギオテンシン阻害薬 (RASB) や免疫抑制薬は腎生検前または後で区別した。人種については白人、黒人、アジア人、その他に分類した。末期腎不全 (ESKD) は $eGFR < 15 \text{ ml/min/1.7m}^2$ 、または透析、移植への移行と定義した。

統計解析

3 人の病理医のスコアについて the intraclass correlation coefficient か Gwet's first or second order agreement

coefficient を用いて the inter-rater reliability (IRR) を検証した。IRR < 0.6 を示した病変については再現性不良と判断し、解析から除外した。次にいくつかの組織病変は密接に関係していることが予想されるため、PROC VARCLUS を用いて a clustering analysis を行い、関連しない病変群を同定した。各クラスターの中で $1-R^2$ ratio が最小値を示した病変を、同クラスター内の病変と最も強い相関を示し、他のクラスターとの相関が最も少ないとみなし、その後の解析に選択した。The MEST-C scores は IgA 腎症において重要性が確立されており、すべての解析に使用した。さらに腎生検時の eGFR や尿蛋白と各病変の関係を Spearman's correlation coefficient を用いて解析した。最後に組織所見や臨床的因子と腎予後との関係を latent class mixed models (LCMM) を用いて解析した。LCMM は慢性腎臓病の eGFR の軌道の評価に用いられた手法である。Cohort のうちの 86%、309 例が腎生検後に免疫抑制薬による治療を受けており、経時的な eGFR の軌道に影響をあたえることから、この解析は免疫抑制薬使用例のみで行った。LCMM のアプローチは 2 段階で行った。まず、eGFR の経時的な変動のパターンの多様性を、腎生検時の eGFR のみを変数にした mixed models を用いて検討した。このことにより、eGFR の変動の異なるパターンを同定することができた。我々は 2 つのグループを同定した。一つは最初 eGFR が上昇し、その後、次第に eGFR が低下するグループ (initial improvement/late decline) で、二つ目は腎生検後、eGFR が安定しているグループ (stable disease) であった。

次に組織所見、臨床所見と 2 つのグループの関係を logistic regression models を用いて解析した。P < 0.05 を統計学的有意差とした。

(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。

7. 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。

8. 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。

9. 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。

10. 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：片渕律子（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渕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

- ・ 症例は 361 例の IgA 血管炎の症例で、成人 99 例、小児 262 例であった。発症から生検までの期間の中央値は 2 か月（四分位；1.2-5.1）であった。腎生検時の eGFR の中央値は 102.8 ml/min/1.73m²（4 分位 77.4-120.0）、尿蛋白の中央値は 3.0 g/day（4 分位 1.0-7.3）であった。全例に皮膚の血管炎がみられ、257 例（71%）の症例に、腎外皮膚外症状が認められた。
- ・ 観察期間中（中央値：2.7 年）に 309 例（86%）が免疫抑制療法を受けていた。5 例（1%）が死亡、11 例（3%）が ESKD に進行した。
- ・ 腎生検時の eGFR は T score, C score は逆相関していた。腎生検時の尿蛋白は M, E, C score と正相関、T score と逆相関していた。
- ・ eGFR の経時的変動については、腎生検後に

免疫抑制療法を受けた 309 例で解析した。LCMN で eGFR の変動の 2 パターンが同定された。1 つは eGFR 初期改善/その後の低下するパターンで Class 1（91 例）とした。もう一つは eGFR が安定しているパターンで Class 2（218 例）とした

- ・ 複合エンドポイント（eGFR の 30%低下か ESKD）は 309 例中、24 例（7.8%）に発生した。複合エンドポイント発生リスクは the stable disease サブグループに比べ the initial improvement/late decline サブグループに多く（5-year risk of 14.9% (95%CI 4.4%, 25.4%) versus 3.1% (95%CI 0.4%, 5.9%, p<0.0001), ハザード比は 5.84 (95%CI 2.37, 14.4, p=0.0001)であった。
- ・ MEST-C scores の中では、E1 のみが多変量解析で Class 1 と有意に関係していた。
- ・ Class 1 に関係したその他の因子としては年齢 18 歳以下、男性、腎生検時の eGFR 低値、腎外皮膚外病変であった。ほかに活動性病変を伴わない線維性半月体は Class 2 と関係していた。

D. 考察

我々の研究結果は IgA 血管炎の組織分類のあり方に関し重要な意味をもたらした。

ISKDC 分類は小児の IgA 血管炎で最も使われている scoring system である。小児の IgA 血管炎において ISKDC 分類は単変量解析では腎予後と関連しているが、糸球体、間質尿細管、血管病変を含むスコアに比べると腎予後との関連はかなり弱いことが報告されている。ISKDC 分類は MEST-C のうちの M 病変と C 病変に基づいており、半月体を有する糸球体の%により III, IV, V と Grading される。間質線維化/尿細管委縮と E 病変は考慮されていない。

我々のコホートは症例数も多く、種々の人種を混じており、小児と成人の両方を含んでいるが、この研究で得られた結果により、IgA 血管炎における MEST-C スコアの意義を検証することができた。

我々は E1 病変が IgA 血管炎の進行と強い関連があることを示した。

細胞性、線維細胞性半月体は、ISKDC 分類では重要視されているが、腎予後との関連を示さなかった。しかしながらこれらの結果は我々の解析は免疫抑制療法を受けている症例でのみ行ったことに影響を受けている可能性がある。また、T1/T2 が 4%の症例にしかみられなかったこと、C2 も 12%の症例にしかみられなかったことは強調されるべきである。ただし、C1 は 44%の症例にみられており、C1 病変は免疫抑制療法に反応した可能性がある。The stable disease

group と線維性半月体との関連は、ある意味驚きであった。線維性半月体は活動性半月体 (C-score) との関連はなく、過去の傷害を反映しており、腎生検時には病勢が沈静化していたことを示唆するものと思われた。

これらの結果は、特に E1 が最も強固な進行予測因子であったことから、IgA 血管炎の腎生検レポートに MEST-C score も記載されるべきであることを支持するものである。

この研究の結果により成人、小児を含む IgA 血管炎で臨床経過に関する新たな見識が得られた。IgA 血管炎は特に小児では、自然寛解することもあり、また短期間のステロイド治療で寛解する疾患である。しかしながら腎疾患が腎生検を要するほどに重症であれば組織所見は成人も小児も類似して、あらゆる年齢において、とくに成人に多いが、進行しうるものである。我々のコホートで 64% の症例が腎生検前に免疫抑制療法を受け、腎生検後には 86% の症例が免疫抑制療法を受けていたことは腎病変やその他の皮膚外症状が特に重症であったことを示唆するものである。従って、この研究結果が IgA 血管炎の全例に当てはまるものではなく、特に小児や腎生検や免疫抑制療法も必要でないような軽症の IgA 血管炎には当てはまらない。このことは我々のコホートで成人より小児の方が、腎予後が悪かったことを説明できるかもしれない。IgA 腎症では成人のほうがより慢性病変が多く進行する症例が多いと報告されているが IgA 血管炎では年齢によらず、腎外症状により診断がより早くつき、発症から腎生検までの期間が短いと腎生検組織には慢性病変が少ない。我々の研究でも、慢性病変の出現率の成人と小児の差はわずかであった (T1/2 10% 対 2%; S1 54% 対 47%)。反対に、小児では成人に比べよりメサングウム細胞増多や管内細胞増多が多く、尿蛋白や腎外皮膚外症状が多かった。我々のコホートの小児例ではより病勢が強かったため免疫抑制療法で初期には eGFR が改善するが、その後、低下したのであろう。

また、我々の研究結果から、免疫抑制療法で短期効果が見られたとしても長期予後は必ずしも良好でないことが示唆された。したがって長期のフォローアップを行い、再生検、より良い保存療法、追加可能な免疫抑制療法、あるいは IgA 腎症で現在 Clinical trial が行われている新規薬剤により治療可能な晩期に進行する症例を同定することが重要である。重要なことに、我々は E1、小児発症、男性、腎外皮膚外症状が、数年後の腎機能低下を予測する早期のリスク因子であることを見出した。

このコホートが IgA 血管炎の予後因子を評価する最大規模の一つであるにもかかわらず、フ

ォローアップ期間の中央値は 2.7 年であった。したがって、腎生検から 3-4 年後の eGFR 低下のリスク因子を解明するためには症例数が十分に長期フォローアップした他のコホートで検証すべきである。

E. 結論

我々の腎生検を受け免疫抑制療法を受けた IgA 血管炎を用いた国際的多施設共同研究では、活動性病変、特に ISKDC 分類で採用されていない管内細胞増多 (E1) が臨床経過に影響を与えていた。これらの結果から IgA 血管炎の腎生検レポートに Oxford 分類 MEST-C スコアも記載すべきであることが示唆された。

IgA 血管炎においては免疫抑制療法への初期効果が良い症例においてもその後進行するリスクがあるため、長期フォローアップを行い、IgA 腎症において現在評価されている新たな治療戦略を要するか否か見極めなければならない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Histologic and Clinical Factors Associated with Kidney Outcomes in IgA Vasculitis Nephritis. Barbour SJ, Coppo R, Er L, Pillebout E, Russo ML, Alpers CE, Fogo AB, Ferrario F, Jennette JC, Roberts ISD, Cook HT, Ding J, Su B, Zhong X, Fervenza FC, Zand L, Peruzzi L, Lucchetti L, Katafuchi R, Shima Y, Yoshikawa N, Ichikawa D, Suzuki Y, Murer L, Wyatt RJ, Nelson RD, Narus JH, Wenderfer S, Geetha D, Daugas E, Monteiro RC, Nakatani S, Mastrangelo A, Nuutinen M, Koskela M, Weber LT, Hackl A, Pohl M, Pecoraro C, Tsuboi N, Yokoo T, Takafumi I, Fujimoto S, Conti G, Santoro D, Materassi M, Zhang H, Shi S, Liu ZH, Tesar V, Maixnerova D, Avila-Casado C, Bajema I, Barreca A, Becker JU, Comstock JM, Cornea V, Eldin K, Hernandez LH, Hou J, Joh K, Lin M, Messias N, Muda AO, Pagni F, Diomedici Camassei F, Tokola H, D'Armiento M, Seidl M, Rosenberg A, Sannier A, Soares MF, Wang S, Zeng C, Haas M. Clin J Am Soc Nephrol. 2024 Jan 23. doi: 10.2215/CJN.0000000000000398. Online ahead of print.
2. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. Tetsuya Kawamura, Keita Hirano, Kentaro Koike, Masako Nishikawa, Akira

Shimizu, Kensuke Joh, Ritsuko Katafuchi, Akinori Hashiguchi, Keiichi Matsuzaki, Shoichi Maruyama, Nobuo Tsuboi, Ichiei Narita, Yuichiro Yano, Takashi Yokoo, Yusuke Suzuki. Sci Rep . 2023 Oct 27;13(1):18455. doi: 10.1038/s41598-023-45514-4.

- Clinicopathological prognostic stratification for proteinuria and kidney survival in IgA nephropathy: a Japanese prospective cohort study. Kentaro Koike, Tetsuya Kawamura, Keita Hirano, Masako Nishikawa, Akira Shimizu, Kensuke Joh, Ritsuko Katafuchi, Akinori Hashiguchi, Yuichiro Yano, Keiichi Matsuzaki, Masato Matsushima, Nobuo Tsuboi, Shoichi Maruyama, Ichiei Narita, Takashi Yokoo and Yusuke Suzuki. Clinical Kidney Journal, 2024;17:1–12

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- 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臨床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

- 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、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。

メタ情報については研究開始時に主流とされており、FDA が治験の標準として用いている CDISC 標準を用いたが、近年のリアルワールドデータは OMOP CDM で多くをカバーされている現状がある。今後はこれらの規格に対応し、適切なメタ情報に対応していく必要があると考えられた。

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, Katafuchi 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実施し、2021年5月11日から2022年10月31日までに合計127例の症例登録を行なった。女性優位に認め、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判明した。さらに、約半数例で新規に腎生検を行ったが、ほとんどの症例で 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。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 70%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ことから、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。

E. 結論

今回の研究から、ワクチン接種後の肉眼的血尿は IgA 腎症患者で起こりやすく、女性優位に起こること、腎機能の進行性の悪化は認めないことがわかった。ワクチン接種と肉眼的血尿の因果関係についてはさらなる検討が必要であるが、本研究から IgA 腎症における肉眼的血尿の分子機序を考察する上で重要な知見が得られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Gross hematuria after SARS-CoV-2 vaccination: questionnaire survey in Japan. Keiichi Matsuzaki, Ryousuke Aoki, Yoshihito Nihei, Hitoshi Suzuki, Masao Kihara, Takashi Yokoo, Naoki Kashihara, Ichiei Narita, Yusuke Suzuki. Clin Exp Nephrol. 2022; 26(4): 316-322.
2. Gross hematuria after the COVID-19 mRNA vaccination: Nationwide multicenter prospective cohort study in Japan. Ryousuke Aoki, Yoshihito Nihei, Keiichi Matsuzaki, Hitoshi Suzuki, Masao Kihara, Asa Ogawa, Tomoya Nishino, Satoru Sanada, Shinya Yokote, Masahiro Okabe, Sayuri Shirai, Akihiro Fukuda, Junichi Hoshino, Daisuke Kondo, Takashi Yokoo, Naoki Kashihara, Ichiei Narita, Yusuke Suzuki (現在論文投稿中)

2. 学会発表

1. WCN'24(abstract number : WCN 24-AB-1123) Analysis of the change of biomarker and renal outcomes in a multi-center cohort of gross hematuria after COVID-19 vaccination.
2. ASN 2023(abstract number : TH-PO1109) Elucidating the mechanism of gross hematuria in IgA nephropathy ~analysis of the biomarkers in patients with gross hematuria after COVID-19 vaccination~
3. 第 66 回日本腎臓学会学術総会 O-196 COVID-19 ワクチン接種後の肉眼的血尿症例の病理学的比較について

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
4. その他

【全国疫学調査に向けた体制構築】

A. 研究目的

本邦における希少・難治性疾患（いわゆる「難病」）対策は、スモン（SMON; subacute myelo-optico-neuropathy）をきっかけに 1972（昭和 47）年に策定された「難病対策要綱」によって各種事業が推進されてきた。2015 年（平成 27 年）から「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が施行され、令和 3 年 11 月現在、338 疾病が指定されている。

IgA 腎症は難病法による難病の指定を受けており（指定難病 66）、臨床像のみならず本邦における患者推計数・有病率といった疫学に関連する基礎データを収集する必要がある。しかし、IgA 腎症患者の全国疫学調査は 2011 年を最後に行われておらず、推計患者数については 2003 年に 33000 人と報告されて以来、約 20 年間報告がない。本研究は、全国疫学調査の実施を念頭に、調査方法、実施可能性の検討などを行うことを目的とする。

B. 研究方法

難病疫学研究ネットワークと連携を行い、全国の病院における患者数の調査方法、患者数の推計方法などについて情報収集を行う。また、他の難病における調査結果の検討を行い、本研究における方法の妥当性について検討する。

C. 研究結果

上記の検討の結果、全国疫学調査について、下記を計画した。

研究デザイン：横断研究（質問紙調査）

対象：本邦における医療機関のうち、診療科として「内科」「小児科」「腎臓内科」「泌尿器科」「人工腎臓科」のいずれかを有する医療機関から層別に無作為抽出された施設・診療科。施設・診療科は主に病床数によって層に分類し、それぞれの層ごとに無作為抽出した施設・診療科を対象とする。

対象施設数：約 2500 施設・診療科

調査方法：アンケート調査（Web 調査を予定）

調査項目：当該診療科において過去 1 年間に診療を行った IgA 腎症患者の人数

D. 考察

施設数について、平成 6（1994）年に実施された全国調査では層別に無作為抽出された 2433 施設・診療科が対象となっていた。これに令和 3（2022）年における本邦の病院数（8205 病院）

を考慮し、約 2500 施設を対象にすることとした。

患者数の推計について、各施設からは無作為回収（回収の有無と患者頻度が独立）が行われていることを仮定し、全国の対象施設を病床数と診療科によって作成された層から各層ごとの対象施設数・調査施設数・回収施設数・報告患者数を算出する。層ごとの患者数の点推定値を下記の式で求め、各層を合計することで算出する。

患者数 = 報告患者数 / (回収施設数 / 対象施設数)

E. 結論

本研究において検討した結果を基に、令和 6（2024）年度に調査を実施する。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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