

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 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
星野純一 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 帝京大学ちば総合医療センター第三内科
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 金沢大学附属病院腎臓内科
俣田亮平 新潟大学腎臓内科学
前田佳哉輔 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
石本卓嗣 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
長谷川みどり 藤田医科大学医学部腎臓内科学
西野友哉 長崎大学病院腎臓内科
水井理之 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
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 中嶋健太郎

研究要旨

厚生労働省「難治性腎障害研究班」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複数の課題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（JKDR/JRBR の臨床病理学的検討、新たな生体試料収集を含む前向きコホート研究、臨床調査個人票解析）も追加して取り組んでいる。

B. 研究方法

①「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」（継続調査）

平成 19 年より開始された 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。

②「RPGN を対象とした生体試料収集を含む前向きコホートの症例集積」

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（RemIT-JAV-RPGN）。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）。実施している二次研究の結果を元に新規前向きコホート研究を立案する。

③RPGN の全国疫学二次調査（継続調査）

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 2 年度より、F 群（2016 年～2019 年の新規発症例）の予後調査を行った。

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、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 4 年 10 月 27 日付、通知番号 R04-158）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「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」（継続調査）

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。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 2023 年の登録症例 5,342 例中 577 例、10.8% が RPGN であり、RPGN 症例の登録数、割合ともに前年と比較し増加していた。2007 年から 2022 年の年次推移をみると、RPGN の割合は 5.4%→10.8% と増加傾向にある。

②「RPGN を対象とした生体試料収集を含む前向きコホートの症例集積」

RemIT-JAV-RPGN には、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。また、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 例がバンク化され、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。今回、腎糸球体を含む血管内皮細胞に由来するタンパク質の尿中漏出が、ANCA 関連腎炎(ANCA-GN)のバイオマーカーとして有用か否かに関し、尿サンプル残余検体 44 例を用い検討を行った。

血管内皮細胞上に発現する 2 種の接着分子(VCAM-1、ICAM-1)に着目し、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 比を算出し、ANCA-GN の腎病理予測と予後評価を試みた。その結果、U-VCAM-1 値は、腎病理所見上で間質動脈炎を呈する症例で上昇すること、また U-VCAM-1/ U-ICAM-1 比は、腎尿細管の線維化および炎症の重症度を反映しうることが示された。また本検討は、藤田医科大学での ANCA-GN コホート収集検体 76 例においても実施され、RemIT-JAV-RPGN での結果の再現性が得られた。また藤田医科大学コホートでは U-VCAM-1/ U-ICAM-1 比の尿細管間質障害予測能が評価された。ROC カーブを描出することで得られた、U-VCAM-1/ U-ICAM-1 比の、25%以上の尿細管萎縮および間質線維化(IF/TA)予測能は、AUC0.872(sensitivity0.844, specificity0.806)と良好であり、同じく IF/TA 関連する尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンでの 0.827 より優位であり、かつ両者を組み合わせ算出した AUC は 0.911 に達した。

また、上記バイオマーカーの ANCA-GN 治療後における腎予後予測能に関しては、藤田医科大学コホート登録患者を U-VCAM-1/ U-ICAM-1 比の cut-off 値を境として、2 群に層別化し、各群における eGFR の経時的推移を現在検討している。一方、RemIT-JAV-RPGN コホートでも同様藤田医科大学コホート登録症例での解析と同様の傾向が得られたが、44 例と少数での解析であるため、より確定的な結論を導くための、研究プラットフォームとして生体試料収集を備えた前向きの疾患コホート構築が必要と考えられた。

③ RPGN の全国疫学二次調査 (継続調査)

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、Group E (2012-2015 年) に続き、Group F (2016-2019 年) アンケートを実施し、集計調査を行った。疫学分科会実施の疫学一次調査の結果を元に、429 診療科、4,651 例を対象とした。F 群の最終登録数は 129 施設 (30%)、1,761 例 (38%) となった。RPGN 全体の 2 年生存率は 72.0、72.9、77.7、83.0、84.9→83.5%、2 年腎正論率は 68.7、75.4、76.7、73.4、78.2→78.4%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 F 群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 F 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 100 例に関しては、調査開始以来 F 群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。データクリーニングを行った上で、新規症例を選定するため登録年と発症年が同一の症例に限定した。MPO-ANCA 陽性 RPGN 96 例の治療内容として、副腎皮質ステロイド 100%、ステロイドパルス 57.4%、静注大量シクロホスファミド 3.2%、経口シクロホスファミド 7.4%、リツキシマブ 3.2%であり、ステロイド単独治療 84.0%と高率であった。血漿交換の実施頻度は 5.4%であった。抗 GBM 抗体陽性 RPGN59 例の治療内容として、副腎皮質ステロイド 88.9%、ステロイドパルス 84.4%、静注大量シクロホスファミド 11.1%、経口シクロホスファミド 8.9%、リツキシマブ 6.7%、血漿交換 81.1%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。

難治性血管炎研究班と共同で実施した前向き研究 (RemIT-JAV-RPGN) は、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、多くのエビデンスを報告してきた。しかしながら、リツキシマブ使用頻度の増加、副腎皮質ステロイド薬の低用量使用、抗補体薬アバコパンの登場など、昨今 RPGN に対する治療は変化しており、今後の ANCA 関連 RPGN 患者の予後に影響すると考えられる。そのため、RemIT-JAV-RPGN に代わる疾患コホートを構築し、現在の治療内容を反映する疫学研究の実施が求められる。そのため、当分科会では、AMED からの研究資金提供により 2018 年から実施されているネフローゼ疾患登録研究“日本ネフローゼ症候群バイオマーカー研究 (J-MARINE)”のプラットフォームを用いた新規前向き RPGN コホートを計画した。本コホート研究は、AMED 平成 6 年度「難治性疾患実用化研究事業」「診療に直結するエビデンス創出研究分野領域別の希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究分野」に申請された“難治性の希少腎疾患に対する治療最適化に向けた研究開発”に組み込まれ、名古屋大学が研究代表施設となる予定である。

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。

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られると思われる。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)。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 34(2): 382-390, 2024.
2. Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. Mod Rheumatol. 28:34(3):551-558. 2024.
3. Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Mod Rheumatol. 22:34(1):144-150. 2023.
4. Menjo H, Hasegawa M, Fujigaki H,

Ishihara T, Minatoguchi S, Koide S, Hayashi H, Saito M, Takahashi K, Ito H, Yuzawa Y, Saito K, Tsuboi N. Comparison of the Serial Humoral Immune Response according to the Immunosuppressive Treatment after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. Intern Med. 62(23):3445-3454. 2023.

和文論文・著書

1. 臼井丈一、山縣邦弘：Ⅲ. 疾患各論 4.急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群、監修内山聖他、専門医のための腎臓病学第3版、p295-302、医学書院、東京、2023年6月
2. 坪井直毅(分担執筆)、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023, 担当: Part 2. ANCA 関連血管炎の基礎と臨床、編集: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業(難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班/難治性腎障害に関する調査研究班/びまん性肺疾患に関する調査研究班)、出版社: 株式会社診断と治療社 2023.5.15 発行

2. 学会発表

1. 中澤和人、臼井俊明、中島健太郎、原田拓也、秋山知希、角田亮也、岡田絵里、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：SARS-CoV-2 ワクチン接種後に IgA 血管炎による急速進行性糸球体腎炎をきたした1例、第53回日本腎臓学会東部学術大会、仙台、2023年9月16日、口演
2. 松田哲、秋山知希、臼井俊明、甲斐平康、間瀬かおり、森戸直記、斎藤知栄、臼井丈一、川西邦夫、山縣邦弘：非結核性抗酸菌症加療により ANCA 関連血管炎の改善を認めた一例、第53回日本腎臓学会東部学術大会、仙台、2023年9月16日、口演
3. 古野慎太郎、江辺広志、西田麗美、平井健太、荒川 洋、飯塚 正、山縣邦弘：多彩な精神神経症状を呈した急速進行性糸球体腎炎(顕微鏡的多発血管炎)の一例、第53回日本腎臓学会東部学術大会、仙台、2023年9月16日、口演
4. 黒河 周、平井健太、坂田晃子、影山美希子、永井 恵、植田敦志、山縣邦弘：IgA 腎症発症 25 年後に多発血管炎性肉芽腫症を呈した1例、第53回日本腎臓学会東部学術大会、仙台、2023年9月16日、ポスター
5. Ryosuke Umeda, Midori Hasegawa, Naotake Tsuboi, Involvement of kynurenine metabolizing enzymes and its metabolites in antibody-mediated glomerulonephritis.

KIDNEY WEEK 2023, 米国 Philadelphia,
2023 年 11 月 3 日, ポスター

6. 坪井直毅、梅田良祐、林 宏樹、長谷川みどり、ループス腎炎 up to date、第 66 回日本腎臓学会学術総会、2023 年 6 月 10 日、横浜（パシフィコ横浜）、シンポジウム

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