

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

進行性腎障害に関する調査研究

(H23-難治-一般-033)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松尾 清一

平成 24 (2012) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科・准教授
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・准教授
城 謙輔 仙台社会保険病院・病理部・主任部長
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域・腎臓内科学・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・特任教授
南学 正臣 東京大学医学部附属病院・腎臓内分泌内科・特任講師
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科・教授
奴田原 紀久雄 杏林大学医学部・泌尿器科・教授
横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学・腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授
長田 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科・分子病理学分野形態検査・教授
安藤 昌彦 京都大学環境安全保健機構附属・健康科学センター・准教授
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学・腎臓・高血圧内科・教授
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部・腎内科学・教授
有村 義宏 杏林大学・第一内科・教授
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・腎・血液浄化センター・特命教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授

研究要旨

我が国の透析医療費は1兆数千億円に達する。最大の原因は進行性腎障害であり、中でも糖尿病性腎症と本研究課題が対象とする4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）が重要である。この4疾患の標準的な治療法を確立し、それを普及させることが喫緊の課題である。本研究は、次に述べる目標を達成するために効率的な研究組織を構築して研究を進め、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を行い、その成果を社会に還元しようとする、我が国では極めて独創性の高い特色ある研究である。対象4疾患について、①年度毎の疫学データ把握とウェブ疾患登録によるデータベースを利用した臨床研究の推進、②Mindsの作成手順に則った形での診療ガイドラインの改訂（完成は平成25年度）、③コンセンサスが確立されていない課題に関する臨床介入研究の推進、④病因・病態の解明に関する研究の推進、⑤生体試料の収集と有効利用の促進、を行うとともに、⑥情報や研究成果を社会・患者と双方向的に共有するための活動を行うことを目指す。

現在までに、腎臓病総合レジストリー（Japan Kidney Disease Registry, J-KDR）の登録患者数は15,000例となっている。本年度は、特にこのレジストリーを基にした前向き観察研究（二次研究）が大きく進展した。さらに、IgA腎症や急速進行性糸球体腎炎においては介入研究も進行している。また、診療ガイドラインの改訂に向けて多分野の専門家を交えた形での作成体制を整え、作成方針に関してコンセンサスを形成された。現在日本腎臓学会で作成が進んでいるCKDガイドラインの作成委員会と協力する形で、対象4疾患のガイドラインの作成が始まっている。

A. 研究目的

<目的、必要性>

我が国は世界でも有数の腎不全大国であり、透析患者数は世界でもトップレベルである。透析医療に要する費用は国民総医療費の4%以上を占め、総額1兆数千億円と医療経済への影響も大きい。本研究班が対象とする進行性腎障害が透析に至る重要な原疾患となっている(日本透析医学会誌 2010)。

これらは原因解明や治療法の確立が十分進んでいるとは言えない。対象4疾患の実態の把握、病態解明、診療ガイドラインの作成及び普及が喫緊の課題である。さらに近年特に、各国における臨床研究が国際ネットワークとして編成され、世界的な規模での連携と治療ガイドライン作りが進められている。我が国もこのような潮流に遅れることなく、国際ベンチマークを通じてさらに臨床研究を推進する必要がある。

<特色、独創的な点>

これまでに当研究班では日本腎臓学会との連携の下、ウェブによる疾患登録システム(J-RBR/J-KDR)を構築した(進行性腎障害に関する調査研究 H21 年度報告書)。これにより、当該4疾患に関してコホートスタディー(多施設共同前向き観察)研究が可能になった。現在、IgA腎症においては腎生検病理所見と予後との関連に関する前向き観察研究と治療法別の長期予後を解析する後ろ向き観察研究、急速進行性糸球体腎炎および血管炎の前向き観察研究、難治性ネフローゼの治療法と腎機能の予後に関する前向き観察研究、多発性嚢胞腎に関しては予後に関する要因分析のための前向き観察研究が進行している。このように臨床研究がウェブ疾患登録を利用して組織的に推進されるという点で特色がある。それぞれのコホート研究は日本腎臓学会との密接な連携の下、腎生検組織の解析や国際的なベンチマーキングを行うという点で独創的である。また ANCA 関連血管炎の前向き観察コホート研究である「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管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 (RemIT-JAV)」は厚生労働省難治性血管炎調査研究班とも連携していることに特色がある。なかでも、本年度ネフローゼ症候群のコホート研究からは欧米の報告と比較しわが国では膜性腎症や巣状糸球体硬化症の治療成績が良いことなど、いくつかの重要な知見が得られた。

また本研究班ではこれまで国内外で得られたエビデンス及び本プロジェクトで得られた我が国独自のエビデンスを加えて、現在の診療

指針を改訂し、平成25年度までに「エビデンスに基づく診療ガイドライン」を作成する。その際、Mindsの手順に従って作成することに特色がある。診療ガイドラインの作成により、現時点における標準治療法の確立と普及が促進される同時に、進行性腎障害の克服に向けた政策提言も可能となる。

さらに本研究班では、腎障害の進行メカニズムの解明、新規診断・治療法開発、等の基礎的研究を行い、将来の臨床応用をめざす。本研究班では社会に貢献する活動を計画している。具体的には、ホームページや講演会などで社会に情報発信を行う。本年度は市民公開講座を開催し、一般向けおよび医療従事者向けにホームページを開設した。

(倫理面への配慮)

研究課題毎に当該研究機関において、必要な倫理上の手続き(倫理委員会への申請、承認)、臨床治験委員会(IRB)への申請・承認を得ることを研究開始の条件とした。研究の過程でプロトコル変更などがあった場合も、同様の手続きをおこなうこととした。これらのチェックは、組織図で記載した、「研究管理推進委員会」で事前に確認することとした。

病態解明のための基礎研究において動物実験を必要とする場合は、動物の愛護及び管理に関する法律(昭和48年法律第105号。以下「動物愛護法」という。)、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。)、各研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき必要な倫理上の手続き(倫理委員会への申請、承認)を経て、安全に施行した。

ヒト遺伝情報解析に関しては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科省・厚生労働省・経済産業省、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正)に沿って、倫理的配慮のもとに行った。十分なインフォームドコンセントを行った後に文書で同意を得て末梢血からDNAを抽出・保存した。これらのヒト由来試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、各大学内で定められた個人識別情報管理者が厳重に管理した。

B. 研究方法

<IgA腎症分科会>

① 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)

対象は腎生検にて新たに IgA 腎症と診断さ

れた症例。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ヶ月ごとに臨床情報を登録する。目標症例数は1000例で10年間追跡する。

1次評価項目は透析導入または血清Cr値の100%増の複合エンドポイントとし、2次評価項目はeGFR、血清Cr、尿蛋白、尿潜血、尿沈渣所見の推移、心血管系合併症の有無とした。

②IgA腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験

腎生検でIgA腎症と診断され、尿蛋白1.0-3.5g/日かつ血清Cr1.5mg/dl以下の患者を対象としA群(扁桃摘出術・ステロイドパルス併用群)とB群(ステロイド単独群)に割り付けた。一次評価項目は、一日尿蛋白排泄量の変化率、顕微鏡的血尿の改善度、尿所見(尿蛋白/尿潜血)の正常化(臨床的寛解)率とし、治療開始後12ヶ月の時点で、上記項目を2群間で比較した。

③IgA腎症の寛解・再燃に関する意識調査

312施設(内科:226施設、小児科86施設)にアンケートを送付し調査した。調査の結果からIgA腎症の寛解・再発の定義を提言し、パブリックコメントを募る。

④長期予後に関与する因子を明らかにするための新規後ろ向き臨床コホート研究
IgA腎症の長期予後と治療法や臨床所見との関連を解析するために、長期観察しえたIgA腎症患者を登録する新規コホート研究を立ち上げた。これまでに45施設より協力の回答があり、8~10年の長期観察が可能なIgA腎症患者2045例の登録が見込まれる。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

①前向き観察研究

前向き観察研究として、急速進行性糸球体腎炎の発症率および予後に関する観察研究

(JRPGN-CS)、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)、JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理所見の解析研究を実施している。

②MPO-ANCA関連血管炎の再発抑制へのミゾリビンの有効性検討の前向き試験(MARPGN Study)

RPGNの再燃抑制による腎予後の改善を目的とし、ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験(MARPGN study)を実施している。

③GBM抗体型RPGNの疫学調査

RPGNの腎予後・生命予後の改善を目的とし、抗GBM抗体型RPGNの疫学二次調査(平成21、22年度一次調査分)を実施している。

<難治性ネフローゼ症候群分科会>

①日本ネフローゼ症候群コホート研究

(JNSCS)平成22年12月に症例登録(416例)は完了している。各病型について治療法の実態と予後を調査した。

②特発性膜性腎症の抗原ホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)の精製とPLA2R抗体のELISAの確立

膜性腎症の原因として国際的に注目されるPLA2受容体抗体の血中濃度を測定し、腎生検組織上の発現と比較し、日本人における新しいバイオマーカーとしての意義を検証する。

③膜性腎症関連遺伝子の探索

PLA2RおよびHLA-DQ、DR抗原遺伝子のSNPを中心とした遺伝子解析を行う。

④特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法(HIGHNESS)

膜性腎症に対するガンマグロブリン治療研究(RCT)を実施する。

⑤巣状分節性糸球体硬化症における可溶型ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究

血清suPARを測定し、巣状糸球体硬化症(FSGS)のバイオマーカーとしての意義を検討する。

⑥LDLアフェレーシス治療研究(POLARIS)

予め参加登録された施設において施行された難治性NSに対する全てのLDL-A治療の治療開始前、治療終了直後(1か月以内)、治療開始6か月後、及び治療開始2年後の臨床データを収集し解析した。

<多発性嚢胞腎分科会>

①ADPKD患者さん向けパンフレット作成

本パンフレットはできるだけ多くの患者さんにわかりやすく説明することを主な目的としていたためプロの漫画家に依頼して図(漫画)は作成した。

②ADPKDの腎容積と腎機能の変化の疫学調査

ADPKD患者255名(平均年齢44.9歳)を対象として、eGFRと一部の患者ではMRIによる総腎容積(TVK)を測定した。

<疫学・疾患登録分科会>

①高齢者腎臓病の調査研究

腎臓病総合レジストリーに2007年より2011年11月までに登録された14,760例よりJ-RBR登録12,705例を抽出した。この内20歳以上の腎移植を除いた成人10,218例を対象に、高齢

者(65歳以上)と非高齢成人(65歳未満)を比較検討した。

②全国疫学アンケート調査とDPCデータベースの対象疾患患者数調査への応用

日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の属する診療科(日腎研修施設)499診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設ならびに日本小児腎臓病学会等に所属する1198診療科の合計1697診療科を対象に調査票を送付しアンケート調査を行なった。また、全国規模DPCデータベースからの患者数推計と関連疫学情報を抽出した。

<診療ガイドライン作成分科会>

●ガイドラインの構成:

基本的にはクリニカルクエスト(CQ)、ステートメント、解説、構造化抄録で構成する。しかし、CQになじまない項目は記述式で記載する。

●共通の章立:

1. 疾患概念・定義(病因・病態生理):記述式
2. 診断(症候学・症状・検査所見):記述式
3. 疫学・予後(発生率・有病率・治療成績):記述式治療・合併症対策(疾患治療・補助療法・支持療法・予防・合併症対策・生活指導・食事指導)

<生体試料活用分科会>

①家族性IgA腎症のゲノム解析

腎生検でIgA腎症と確定診断された症例が4名存在する1家系(11名の末梢血からDNAを抽出)を対象とし、Affymetrix Human Genome-Wide SNP Array 6.0によりSNPタイピングを行い、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。エクソーム解析はIgA腎症4名を含む8名を対象とした。

<病因・病態解明分科会>

ポドサイトでは、スリット膜を構成する機能分子に注目し、これらの発現や局在、分子間の相互作用、細胞内輸送機構、細胞骨格との結合様式等を培養細胞やポドサイト特異的ノックアウトマウスを用いて検討する。また、脂肪由来幹細胞を用いた急速進行性糸球体腎炎に対する治療法の臨床応用を目指す。多発性嚢胞腎の原因遺伝子のノックアウトマウスや培養細胞系を用いた嚢胞形成・線維化等のメカニズムを解明する。label-retaining cellを用いて形質転換や線維化等への分子メカニズムを解明する。また、疾患におけるエピゲノムの影響

を、histone化学修飾を特異的に識別する抗体や次世代シーケンサーによるDNAメチル化の観点から研究する。

C. 研究結果

<IgA腎症分科会>

①前向きコホート研究(J-IgACS)

平成24年1月25日現在で、登録症例は534例である。中間解析では血清Crの50%増加の発生率は、リスク群及び臨床的・病理学的重症度が増すにつれて有意に高くなり、各分類の妥当性が示唆された。

②扁摘とステロイドパルス併用療法の無作為比較試験

扁摘とステロイドパルス療法のRCTにより、扁摘の併用がステロイドパルス単独に比し有意に高い尿蛋白消失率をもたらすことが明らかになった。

③寛解・再発についての定義

有効回答が193施設(61.9%)(内科:136施設、小児科:57施設)から得られた。血尿は潜血(-)もしくは沈渣赤血球が5未満/視野、蛋白尿は蛋白定性(-)~(±)もしくは蛋白定量0.2g/day以下/未満が、それぞれ6カ月間で連続3回認めた場合を寛解基準とするべきという回答が約半数を占めた。

④長期予後に関与する因子を明らかにするための新規後ろ向き臨床コホート研究

本年度はワーキングチームを立ち上げ、プロトコルを完成させた。研究説明会を2回開催し、参加施設を募った。これまでに45施設より協力の回答があり、8~10年の長期観察が可能なIgA腎症患者2045例の登録が見込まれる。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

①前向きコホート研究

RemIT-JAV-RPGNは平成23年12月15日時点で登録症例74例である。JRPGN-CS(登録33例)は5年間の経過観察を継続している。JKDR/JRBRで平成19-22年に登録されたRPGN症例592例の臨床病理所見を解析中である。

②MPO-ANCA関連血管炎の再発抑制へのミゾリピンの有効性検討の前向き試験(MARPGN Study)

平成23年12月16日時点で登録58例(投与群29例、非投与群29例)である。

③抗GBM抗体型RPGNの全国調査研究

平成20年、21年度疫学WG調査結果(92例)を元に二次調査を実施した。

<難治性ネフローゼ症候群>

①日本ネフローゼ症候群コホート研究

全 65 施設、412 名の登録を得た。MCNS の多くは 1 か月以内に治療に反応し、72%が完全寛解に至った。MN と FSGS は早期の治療反応性は低く、1 か月で完全寛解に至るのは MN5%、FSGS19%であった。これまでの報告と異なり、FSGS は早期に反応する症例が 40%もあることが分かった。

②膜性腎症における PLA2 受容体抗体研究

膜性腎症の原因として国際的に注目される PLA2 受容体抗体の血中濃度を測定する新規 ELISA システムを世界に先駆けて開発した。現在までの名古屋大学の特発性膜性腎症患者血清を使用した実験では、抗 hPLA2R 自己 IgG4 は、リコンビナント PLA2R を抗原とした ELISA 法では 27%、糸球体ライセートを抗原としたウエスタンブロット法では 47%の特発性 MN 患者特異的に検出され (n=15)、他の腎症患者や健常人ではいずれの検出方法においても全く検出されなかった (各 n=5)。

③膜性腎症関連遺伝子の探索

プロトコールが完成し、疾患登録が始まっている。現在、特発性膜性腎症患者とコントロールの DNA を集積中である。

④特発性膜性腎症に対する大量ガンマグロブリン療法 (HIGHNESS)

プロトコールが完成し、一部施設では倫理委員会の承認を得ている。

⑤巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体の意義に関する研究

プロトコールを作成した。本研究に対する参加施設を募集している。

⑥LDL アフェレーシス治療研究 (POLARIS)

56 例の治療のうちほぼ 7 割で尿蛋白が治療後 1 か月以内に低下し、6 割で血中蛋白の上昇が認められた。また、半数以上の治療において血清クレアチニン値が低下しており、この時点で腎機能も改善傾向にあることが示唆された

<多発性嚢胞腎分科会>

①ADPKD 患者さん向けパンフレット作成

2011 年 6 月に 5,000 部作成し日本腎臓学会研修施設 494 施設に発送した。その後 PDF を日本腎臓学会のホームページからダウンロードして追加使用するとともに、増刷し再発送している。

②ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査

初回測定時の年齢が増加するほど eGFR は有意に減少した。eGFR が 90ml/min/1.73m² 以上の患者でも、eGFR は 1 年あたり 4.2±9.5 ml/min/1.73m² 減少した。

<生体試料活用分科会>

①家族性 IgA 腎症のゲノム解析

現在までに収集した家族性 IgA 腎症家系について、現在までの解析で複数の候補遺伝子領域が検出されている。新規領域に存在する遺伝子を優先的にゲノムデータベースから検索し、それぞれの転写調節領域とエクソンについて、罹患者および健常者数名についてリシーケンスにて原因遺伝子を同定する。併行して、全国の家族性 IgA 腎症家系の調査を行う。

<疫学・疾患登録分科会>

①高齢者腎臓病の調査研究

腎臓病総合レジストリーへの登録は順調に進んでいる。平成 23 年 11 月末で 14,820 例の登録がなされた。うち腎生検施行 10,218 例の基本入力データの統計調査、病理評価を実施した。特に本年度の成果として、65 歳以上の高齢者 2,802 例の解析よりその特徴が明らかとなった。

②全国疫学アンケート調査と DPC データベースの対象疾患患者数調査への応用

本年度は全国規模の DPC データベースから ICD10 病名コードと DPC 処置コードの掛け合わせで調査期間中の腎生検施行度数と RPGN 患者度数の抽出し、一部アンケート調査で得られた情報 (RPGN における腎生検施行率) も用いて年間入院患者度数の試算を行なった。その結果をアンケート調査による年間新規 (受療) 患者数 (推計値) と比較すると DPC データベースから求めた患者数は新規入院、再入院の区別はできないものの、アンケート調査による年間新規受療患者数 (推計値) に良く近似することが実証された。

<診療ガイドライン作成>

Minds の手順に従いガイドライン作成体制の構築を行い、ガイドライン作成委員を決定した。現在、CKD 診療ガイドラインの作成委員と共同して作業を進めている。さらに 4 疾患に関する追加クリニカルクエスチョンを作成中である。

<生体試料活用分科会>

①家族性 IgA 腎症のゲノム解析

全ゲノム連鎖解析では、パラメトリック解析で LOD スコア > 1.0 を示す 9 領域が検出された。全エクソンの配列情報からフィルタリングを行い、49 個の variant が選別された。さらに連鎖解析での高 LOD 領域や、疾患遺伝子検索プログラム (VAAST) を用いて候補遺伝子を絞り込んだ。

<病因・病態解明分科会>

以下の研究が進行中である

- ① ポドサイトのスリット膜構成分子に注目した蛋白尿発生機序の解明
- ② IgA 糖鎖異常と糸球体病変との関連の解明を通じた新規治療法開発
- ③ 多発性嚢胞腎マウスを用いた線維化の分子メカニズム解明
- ④ 脂肪由来幹細胞を用いた RPGN の新規治療法開発

D. 考察

<IgA 腎症分科会>

新たな予後分類の妥当性を検証し、腎予後と腎病理所見との関連、治療に対する反応性を明らかにするための前向き研究は順調に進行している。「扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験」では、治療後 12 ヶ月時点で尿蛋白が陰性化した症例の割合は、扁桃摘・ステロイドパルス併用群でステロイドパルス単独群に比して有意に高いことが判明した。今後この成績を世界に向けて発信していく。「IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調査」では、寛解の定義は施設によって様々であったが、判定期間、程度などに一定の傾向を認めた。今回の意識調査で得られた知見は「寛解の定義」作成の礎になると考える。

<急速進行性糸球体腎炎分科会>

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) を開始した。ANCA 陽性 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。また先行する JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の臨床病理所見の詳細な解析により、次回診療指針改定の基礎資料となることが期待される。

わが国における RPGN の特徴に合わせた独自の有効かつ安全な寛解維持療法の開発は急務である。MARPGN study の成果に基づき、高齢化社会を背景に近年増加傾向にある RPGN 症例の治療プロトコルが確立されれば、高い社会的貢献に値すると思われる。

<難治性ネフローゼ症候群分科会>

JNSCS では疾患ごとの治療実態と 1 年間の予後が明らかとなった。難治性と考えられていた FSGS の予後が比較的良好であることが判明した。日本人特発性膜性腎症患者の抗 PLA2R 自己抗体保有率は海外の先行調査結果に比べて低い傾向であることが明らかとなった。大量ガンマグロブリン療法の有効性を確認する試験 (HIGHNESS)、膜性腎症関連遺伝子の探索、巣状分節性糸球体硬化症における可溶型ウロ

キナーゼ受容体の意義に関する研究は今後参加施設を増やし症例登録を推進する必要がある。LDL アフェレーシス治療は 2 年で約 50% が長期予後を改善し、特にアフェレーシス直後の反応性良好例に有効であることが分かった。

<多発性嚢胞腎分科会>

ADPKD 患者さん向けパンフレットは ADPKD 患者さん向けとしては本邦で初めての試みである。今後一人でも多くの患者ならびに家族に対する知識の啓蒙の一助となることが期待される。ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査により、腎機能低下は発症初期より起こりうるということが分かった。今後腎機能を保持できる薬剤が開発された時には、若年期からの治療介入が必要になると思われる。

<疫学・疾患登録分科会>

高齢者における重点 4 疾患の実態が明らかになった。今後、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。

全国の DPC 対象病院の約 4 割をカバーする DPC データベースより RPGN と腎生検の入院患者数の抽出・推計が可能と考えられた。また、アンケート調査の結果からわが国の IgAN の罹患率は欧米に比し多いことが確認された。

<診療ガイドライン作成分科会>

CQ を作成することにより、各疾患の問題点が明らかになった。また、日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」の作成を通じて、各疾患のガイドライン作成の道筋が明確になった。4 疾患の診療ガイドラインにより、診断と治療の標準化とその普及が図られるものと期待される。

<生体試料活用分科会>

遺伝学的アプローチから家族性 IgA 腎症の発症に関わる効果サイズの大きいリスク遺伝子が同定され、IgA 腎症の発症メカニズムの解明につながると期待される。

<病因・病態解明分科会>

本研究は進行性腎障害における病態メカニズムを解明および治療法の開発につながると考えられた。

E. 結論

本研究では、対象 4 疾患 (IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎) に関して、診断法・治療法を確立し、その普及を図ることを目的として研究計画

を立案したが、これまでのところ概ね計画通りに進行している。特に、N-KDR の二次研究である前向き観察研究、さらに前向き介入研究は順調に進んでいる。今後有意義な結果が得られることが大いに期待される。また、診療ガイドラインの作成過程を通して現在の診療における課題が浮き彫りにされ、今後の研究の方向性を決めるうえで有用な道筋となるものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 15(6):861-7. 2011
2. Li PK, Chow KM, Matsuo S, Yang CW, Jha V, Becker G, Chen N, Sharma SK, Chittinandana A, Chowdhury S, Harris DC, Hooi LS, Imai E, Kim S, Kim SG, Langham R, Padilla BS, Teo BW, Togtokh A, Walker RG, Wang HY, Tsukamoto Y: Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives. Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton)*. 16(7):633-41. 2011
3. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H: Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 15(4):493-503. 2011
4. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, Ohashi Y, Hishida A: Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol*. 15(2):248-57. 2011
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会: IgA 腎症診療指針 - 第 3 版 - 日本腎臓学会学会誌. 53(2):123-135. 2011
6. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 RPGN 分科会: 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第 2 版 日本腎臓学会学会誌. 53(4):509-555. 2011
7. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 難治性 NS 分科会: ネフローゼ症候群診療指針 日本腎臓学会学会誌. 53(2):78-122. 2011
8. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 多発性嚢胞腎分科会: 多発性嚢胞腎診療指針 日本腎臓学会学会誌. 53(4):556-583. 2011
9. IgA 腎症診療指針 - 第 3 版 - 日腎会誌 2011; 53:123-135
10. 城 謙輔, 片渕律子, 久野 敏, 清水 章, 橋口昭典. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 IgA 腎症診療指針 - 第 3 版 - 補追 IgA 腎症組織アトラス. 日腎会誌; 53:655-666, 2011
11. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, Kobayashi M, Koyama A, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 2012 in press
12. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the

- JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2011 in press
13. 武曾恵理: ネフローゼ症候群診療指針 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会 日本腎臓学会学会誌 53(2) : 78-122. 2011
 14. 武曾恵理、斉藤喬雄、腎と脂質研究会: 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレンシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) 報告—LDL-A 治療終了直後の有効率の FGS 症例の解析 第 22 回腎と脂質研究会報告 *Ther Res* 31(9):1245-1251. 2010
 15. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:539-45.
 16. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS; TEMPOFormula and 156-05-002 Study Investigators. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2499-507.
 17. Fedeles SV, Tian X, Gallagher AR, Mitobe M, Nishio S, Lee SH, Cai Y, Geng L, Crews CM, Somlo S. A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. *Nat Genet*. 2011;43:639-47.
 18. 武藤 智、堀江重郎. 特集 全身性疾患と腎障害 多発性嚢胞腎診療ガイドライン. 総合臨床. 2011; 1315-9.
 19. 武藤 智、堀江重郎. 腎臓内科学 多発性嚢胞腎の新しいガイドライン. 医学のあゆみ. 2011;865-6.
 20. Miura T, Goto S, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Nishi S, Narita I: Membranoproliferative pattern of glomerular injury associated with complement component 9 deficiency due to Arg95Stop mutation. *Clin Exp Nephrol* 15: 86-91, 2011
 21. Yokoyama H: Clinicopathological insights into lupus glomerulonephritis of Japanese and Asians. *Clinical Exp Nephrol*. 15 : 321-330. 2011
 22. 横山 仁: 膜性腎症の疫学: 腎臓病総合レジストリーの解析から. 日本腎臓学会学会誌 53 : 677-683. 2011.
2. 学会発表
 1. 難治性ネフローゼ症候群・診断治療の新たな試み: 今井圓裕、秋山真一、丸山彰一. 第 40 回日本腎臓学会西部学術大会 (広島)、2011 年 10 月 9 日
 2. 難治性ネフローゼ症候群: JNSCS 研究からの提言: 今井圓裕、山本陵平. 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (横浜) 2011 年 6 月 16 日
 3. 川村哲也. IgA 腎症前向きコホート研究が目指すもの. 委員会企画 3 腎臓病総合レジストリー. 第 54 回日本腎臓学会学術総会 2011.
 4. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Society of Nephrology* 2011. Philadelphia, PA. 2011/11/8-13
 5. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *FASEB summer research conference Polycystic kidney disease: from Bench to Bedside*. Vermont Academy. 2011/6/26-7/1.
 6. Goto S, Tsukaguchi H, Wada M, Narita I: Genome-wide linkagescan of Japanese families with IgA nephropathy. *American Society of Nephrology Kidney Week*. 2011. 11.8-11.13, Philadelphia, USA
 7. 『Low serum cultured adipose-derived mesenchymal stem cells, but not bone-marrow derived mesenchymal stem cells, ameliorate rat crescentic glomerulonephritis by functional polarization of macrophages into immunoregulatory phenotype, Kazuhiro Furuhashi*, Asuka Shimizu, Naotake Tsuboi, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Enyu Imai, Seiichi Matsuo and Shoichi Maruyama: *ASN Kidney Week* (2011. 11. 8-13, Philadelphia, U. S. A)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特許第 4502570 号：2010. 4. 30～2022. 9. 24
名称：遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット：権利者：(株)東洋紡ジーンアナリス、下条文武、発明者：下条文武、成田一衛
2. 『脂肪組織由来多分化能幹細胞を含有する細胞製剤』尾崎武徳、安田香、丸山彰一、山本徳則、後藤百万、松尾清一、北川雄：名古屋大学、出願 2008-528826、国際 PCT/JP2007/065431
3. 『脂肪組織由来間葉系肝細胞を含有する免疫抑制剤及びその用途』丸山彰一、尾崎武徳、坂洋祐、古橋和弘、坪井直毅：名古屋大学、出願 2009-233991、国際 PTC/JP2010/064682 (W0)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし