

疫学研究：Monoclonal gammopathy 関連腎障害の臨床・病理学的検討

研究実施計画書

日本腎臓学会腎疾患レジストリー

腎病理診断標準委員会

腎生検レジストリー公募研究（Research of J-RBR in JSN）

実施責任者 藤田保健衛生大学医学部 腎内科学教室  
氏名 林 宏樹

分担研究者 藤田保健衛生大学医学部 腎内科学教室  
氏名 湯澤 由紀夫

藤田保健衛生大学医学部 腎内科学教室  
氏名 成宮 利幸

日本医科大学医学部 解析人体病理学  
氏名 清水 章

旭川医科大学 内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野  
氏名 中川 直樹

2017年8月18日 計画書案 第1版作成  
2017年11月9日 計画書案 第2版作成

## 目次

1. 研究課題名
2. 研究の背景
3. 研究の意義・目的
4. 研究対象
  - a. 適格基準
  - b. 除外基準
  - c. 目標症例数
5. 研究方法
  - a. 収集する診療情報等
  - b. 評価項目および評価に用いる統計的手法
6. 倫理的事項
  - a. 患者の保護
  - b. インフォームド・コンセント
  - c. 個人情報の保護と患者識別
  - d. 試料・情報、提供に関する記録の保管及び廃棄
  - e. 研究によって生じる個人への不利益および危険性
  - f. 個々の被験者における中止基準
7. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
8. 情報公開の方法
9. 研究機関の長への報告内容及び方法
10. 本研究実施に関わる利益相反
11. 研究実施医療機関
12. 責任医師及び連絡先
13. 実施期間 研究期間
14. 参考文献

## 1. 研究課題名

疫学研究：Monoclonal gammopathy 関連腎障害の臨床・病理学的検討

## 2. 研究の背景

Monoclonal gammopathy 関連腎障害は多彩な臨床・病理像を呈する<sup>1-8)</sup>。MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) は monoclonal immunoglobulin (MIg) を産生するものの、その腫瘍量は少なく、また臓器障害を伴わない意義不明な M 蛋白血症と定義される<sup>9)</sup>が、骨髄腫への進展の可能性から厳重な血液学的経過観察が重要視されてきた。一方で、その経過中に骨髄腫へ進展する例に比し、MIg の関与する腎障害をきたす例はそれ以上の頻度であることが明らかになり<sup>10-13)</sup>、それらは“monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) with MGUS “や” Glomerulonephritis with MGUS “といった矛盾を含んだ表現となっていた。それらは組織沈着性の強い M 蛋白が腎に沈着し直接傷害を来たすとされており<sup>14)</sup>、その病態から、MIg 産生を抑える、すなわち骨髄腫や Waldenström 型マクログロブリン血症/リンパ形質細胞性リンパ腫などの治療に準じた化学療法 Clone Directed Therapy (CDT) が有効であると推察される。血液学的には悪性疾患でないこともあり、治療はレニン-アンギオテンシン系阻害剤などの保存的加療に留まることが多い。そこで症候性多発性骨髄腫や悪性 B 細胞増殖性疾患の基準を満たさないものの、MIg が関与する腎疾患群を MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) と提唱し、上述のような疾患群を適切にカテゴライズするとともに、それらに対するの早期治療介入の警鐘がなされた<sup>15)</sup>。MGRS は CDT によって腎予後ならびに生命予後を改善する可能性があると考えられる。一部の MGRS は治療による予後に関する観察報告がある<sup>16-20)</sup>ものの、未だまとまった知見に乏しいのが現状である。

## 3. 研究の意義・目的

我が国における Monoclonal gammopathy 関連腎障害を診断時の臨床・病理学的特徴を明らかにするとともに、収集したデータを将来的な縦断研究のための基礎データとして用いることを目的とする。

## 4. 研究対象

### a. 適格基準

- (1) 2007 年 1 月～2016 年 12 月の間に J-RBR へ登録された Monoclonal gammopathy 関連腎障害の症例
- (2) 生検時の年齢が 18 歳以上

### b. 除外基準：なし

### c. 目標症例数：頻度等不明のため、現段階では未定

## 5. 研究方法

デザイン) 横断研究

方法) J-RBR 登録情報より以下の臨床情報を収集する

### a. 収集する診療情報等

原則として新規の情報収集は行わず、既に J-RBR データベースに登録された以下の情報の提供

を受け、使用する。

- ① 腎生検施行情報：腎生検施行日，腎生検実施施設，地域番号都道府県（および地域），生検回数
- ② 臨床診断：急性腎炎症候群，急速進行性腎炎症候群，反復性または持続性血尿，慢性腎炎症候群，ネフローゼ症候群，他
- ③ 病理組織診断（病型分類）：メサンギウム増殖性糸球体腎炎，管内増殖性糸球体腎炎，微小糸球体変化，巣状分節性糸球体硬化，他
- ④ 患者基礎情報：年齢，性別，身長，体重
- ⑤ 尿所見：尿蛋白定性，尿蛋白定量，尿蛋白クレアチニン比，尿潜血定性，赤血球/HVF
- ⑥ 血液検査所見：血清クレアチニン，血清総蛋白，血清アルブミン，血清コレステロール
- ⑦ 血圧：収縮期/拡張期
- ⑧ 降圧薬内服：あり/なし
- ⑨ 糖尿病診断：あり/なし、HbA1c（JDS/NGSP）
- ⑩ その他自由記載

b. 評価項目および評価に用いる統計的手法

- ① MGRS の年次別診断数とその内訳，全体に占める割合の推移（症候性骨髄腫/悪性 B 細胞増殖性疾患との比較）
- ② 年齢分布，地域間の診断数比較（症候性骨髄腫/悪性 B 細胞増殖性疾患との比較）
- ③ MGRS の臨床・病理組織診断，臨床パラメータの群間（症候性骨髄腫/悪性 B 細胞増殖性疾患）比較： $\chi^2$ 検定
- ④ MGRS 各疾患群の臨床・病理組織診断，臨床パラメータの群間比較：Tukey-Kramer 法など
- ⑤ MGRS の腎生検時腎機能低下と関連する因子の解析：多変量回帰分析

## 6. 倫理的事項

a. 患者の保護

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）」を遵守し，研究対象者個人の尊厳 と人権の尊重，個人情報保護等倫理的観点から十分に配慮しながら研究を遂行する。

b. インフォームド・コンセント

J-RBR 登録に関しては患者より文書同意を得ている。本研究の実施においては，診療録から研究対象者の情報を取得する際，オプトアウトにより研究対象者等に利用目的を含む当該研究についての情報，計画の概要を記載した研究内容説明書を，後述する詳細方法に従い公開する。研究が実施されることについて研究対象者等が拒否できる期間を保障する。研究対象者からの使用の中止の申し出があった場合には，当該情報は使用しない。オプトアウトの機会を確保するため，日本腎臓学会ホームページ上に情報を公開し，以下の事項を記載する。

- ・研究の概要

- ・ 研究機関の名称並びに研究機関の長及び研究責任者の氏名
- ・ 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨
- ・ 個人情報の開示に係る手続（開示しない場合は、その旨とその理由）
- ・ 研究対象者及びその関係者からの相談窓口

**c. 個人情報の保護と患者識別**

本研究でアクセスする J-RBR 登録データは既に匿名化されており、各施設からの登録時に腎生検実施施設および施設番号のみが付与されている。本研究でのデータ解析時には、登録された各症例に暫定的な番号を付与することはあるが、個人の同定に至るような解析は一切行わない。

研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

**d. 試料・情報、提供に関する記録の保管及び廃棄**

① 保管方法（保管期間を含む）

個人情報（プライバシー）は厳重に保護する。研究実施中を含む期間における保管の責任者は研究責任者とする。紙の資料は鍵のかかるキャビネットに保管する。データの保存は、パスワードをかけ、研究目的以外には使用しない。資料（数値データ）は当該論文等の発表後 10 年間保存する。論文や学会発表はもちろん個人が特定できるすべてのものは消去した上で、教育、研究発表などに用いる。

② 保管場所

個人情報を含む対応表はパスワードをかけネットと繋がっていないコンピュータに保存して医学部スタッフ館 9 階の腎内科医局（908 号室）の鍵のかかる保管庫に保存する。

③ 廃棄方法

資料の保管期間を過ぎた場合は廃棄する。

**e. 研究によって生じる個人への不利益および危険性**

本研究は観察研究であり、検査や治療は日常診療の範囲内で行われるものである。従って、研究参加に伴う患者の不利益および危険性が生じることはない。

**f. 個々の被験者における中止基準：**

下記の状況が発生した場合には、研究を中止とする。

- ① 被験者が日本腎臓学会ホームページ上で本研究の実施を知り、研究参加の辞退の申し出があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

## 7. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

相談等への対応は、研究責任者 林宏樹、及び研究分担者が行う。  
連絡先 TEL: 0562-93-9245(8:45～17:00)

## 8. 情報公開の方法

得られた結果については研究代表者、責任者、分担者の協議のもと共同研究として論文あるいは学会で発表する。また、得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は日本腎臓学会に帰属する。

## 9. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合、予め研究計画書を変更し、倫理審査委員会事務局を介し、研究機関の長へ報告する。その他、研究機関の長へ報告が必要な事項も、原則倫理審査委員会事務局を介して行う。

## 10. 本研究実施に係る利益相反

講座研究費などを用いるため利益相反は生じない。

## 11. 研究実施医療機関

### ① 腎生検レジストリ (J-RBR) 主催機関

日本腎臓学会 理事長 柏原直樹

### ② 「Monoclonal gammopathy 関連腎障害に関する臨床・病理学的検討」解析機関

藤田保健衛生大学医学部 腎内科学

研究責任者：講師 林 宏樹

研究分担者：教授 湯澤 由紀夫, 助教 成宮 利幸

東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

教授 佐藤 博

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

講師 中川 直樹

日本医科大学医学部 解析人体病理学

教授 清水 章

金沢医科大学医学部 腎臓内科学

教授 横山 仁

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液浄化療法人材育成システム開発学

教授 杉山 齊

③ 既存試料・情報の提供のみを行う機関 (J-RBR 参加施設)

愛知医科大学	聖マリアンナ医科大学
あいち小児保健医療総合センター	JCHO 仙台病院
旭川医科大学	総合病院水島協同病院
足利赤十字病院	田附興風会医学研究所北野病院
岩手県立中央病院	中濃厚生病院
大分県厚生連鶴見病院	筑波大学
大分赤十字病院腎臓内科	帝京大学内科
大阪医科大学小児科	帝京大学泌尿器科
大阪市立総合医療センター	手稲溪仁会病院
大阪市立総合医療センター小児総合診療科	東海大学腎内分泌代謝内科
大阪市立大学第二内科	東京医科大学茨城医療センター
大阪赤十字病院	東京慈恵会医科大学葛飾医療センター
大阪大学	東京慈恵会医科大学附属柏病院
大阪府立急性期・総合医療センター	東京慈恵会医科大学附属第三病院
大阪府立母子保健総合医療センター	東京慈恵会医科大学附属病院 (本院)
大阪労災病院	東京女子医科大学腎臓小児科
岡山済生会総合病院	東京女子医科大学第四内科
岡山大学	東京大学血液浄化療法部
香川大学	東京大学小児科
金沢医科大学腎臓内科	東京大学腎臓内分泌内科
金沢医科大学糖尿病内分泌内科	東京都立小児総合医療センター
金沢医療センター	東北大学
金沢大学	徳島大学小児科
川口市立医療センター	徳島大学腎臓内科
川崎医科大学	獨協医科大学
九州大学	獨協医科大学越谷病院
京都医療センター	鳥取大学周産期・小児医学
京都大学	富山県立中央病院
京都大学内分泌代謝内科	富山市立富山市民病院
京都府立医科大学腎臓内科	富山大学第二内科
杏林大学第一内科	豊中市立豊中病院
杏林大学泌尿器科	虎の門病院分院腎センター
熊本大学	長崎大学
倉敷中央病院	長崎大学医学部第二内科
久留米大学	名古屋共立病院
群馬大学	名古屋市立大学

KKR 札幌医療センター	名古屋市立東部医療センター
県立宮崎病院	名古屋大学
高知大学	名古屋第二赤十字病院
高知大学医学部小児思春期医学	奈良県立医科大学
神戸大学	新潟大学
神戸大学小児科学分野	日本医科大学腎臓内科
<b>JCHO</b> 神戸中央病院	日本大学腎臓高血圧内分泌内科
公立松任石川中央病院	浜松医科大学
高陵クリニック	原口内科・腎クリニック
国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門	広島大学
国立成育医療研究センター	福井大学腎臓病態内科学
国立病院機構大阪医療センター	福岡赤十字病院
国立病院機構九州医療センター	福岡赤十字病院小児科
国立病院機構千葉東病院	福岡大学
国立病院機構千葉東病院泌尿器科	福岡東医療センター
小松ソフィア病院（加登病院）	福島県立医科大学
済生会滋賀県病院	藤田保健衛生大学腎内科
済生会山口総合病院	富士宮市立病院
埼玉医科大学腎臓内科	北海道医療センター
埼玉医科大学総合医療センター	北海道大学
佐賀大学	北海道大学小児科
札幌医科大学	医療法人健仁会益子病院
産業医科大学腎センター	三重大学
滋賀医科大学内科学講座	水戸済生会総合病院
静岡県立総合病院	宮崎大学
自治医科大学腎臓内科	もりやま越野医院
自治医科大学附属さいたま医療センター	山形大学小児科
島根大学	山形大学第一内科
順天堂大学	山梨大学糖尿病・内分泌・腎臓内科
昭和大学	雪の聖母会聖マリア病院
昭和大学藤が丘病院腎臓内科	横浜市立大学病態制御内科学
市立池田病院	横浜市立大学附属市民総合医療センター
市立札幌病院	<b>JCHO</b> 四日市羽津医療センター
信州大学	琉球大学
仁真会白鷺病院	和歌山県立医科大学小児科
杉田玄白記念公立小浜病院	和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター

(50音順/平成29年8月22日現在/144件)

## 12. 責任医師及び連絡先

- (1) 研究責任者 藤田保健衛生大学医学部腎内科 林 宏樹  
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98 TEL : 0562-93-9257
- (2) 事務局 藤田保健衛生大学医学部腎内科 林 宏樹
- (3) 研究分担者 藤田保健衛生大学医学部腎内科 湯澤 由紀夫, 成宮 利幸

## 13. 実施期間 研究期間

倫理審査委員会承認日～平成 32 年（2020 年）12 月 31 日

※研究機関は倫理委員会の承認を得た上で延長される場合がある。

## 14. 参考文献

- 1) Turki Al-Hussain, et al. Renal Involvement in Monoclonal Gammopathy. *Adv Anat Pathol.* 2015;22:121–134.
- 2) Jean-Jacques Montseny, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1438–1445.
- 3) Marisa Santostefano<sup>1</sup>, et al. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol.* 2005;18:659-675.
- 4) Samih H. Nasr, et al : Clinicopathologic correlations in multiple myeloma : a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):789-794.
- 5) Michael B. Stokes, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy : Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1555–1565
- 6) Samih H. Nasr, et al. Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease : A Report of 64 Patients from a Single Institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:231–239.
- 7) Samih H. Nasr, et al. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2055–2064
- 8) Agnes. B et al. AJKD atlas of renal pathology : Cryoglobulinemic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):5-7
- 9) S Vincent Rajkumar, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:538–48.
- 10) Stratta P, Gravellone L, Cena T, et al. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias : a single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:31-42.
- 11) Leung N, Buadi F, Song KW, Magil AB, Cornell LD. A case of bilateral renal arterial thrombosis associated with cryocryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant Plus.* 2010;3:74-77.
- 12) Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1482-1492.

- 13) Nagao T, Okura T, Miyoshi K, et al. Fibrillary glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance showing lambda-type Bence Jones protein. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(3):247-251
- 14) Giampaolo Merlini and Marvin J. Stone, et al. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006;108:2520-2530
- 15) Nelson Leung, et al : Monoclonal gammopathy of renal significance : when MGUS is no longer undetermined of insignificant. *Blood.* 2012;120:4292-4295.
- 16) M Vignon, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia.* 2017;31:123–129.
- 17) Michael B, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1555–1565.
- 18) Camille Cohen, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney International.* 2015;88:1135–1143.
- 19) Samih H. Nasr, et al. Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 64 Patients from a Single Institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:231–239.
- 20) Sophie Chauvet, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129:1437-1447.