

# 研究実施計画書

## 課題名

日本腎生検レジストリーを利用した  
わが国における巣状分節性糸球体硬化症の  
**variant** の予後についての二次調査

研究者所属： 国立病院機構千葉東病院腎臓内科

研究代表者名： 今澤 俊之

主任研究者名： 川口 武彦

Ver.0.1 2017年11月30日

Ver.0.2 2018年3月13日

Ver.0.3 2018年5月22日

## 目 次

1. 課題名 .....	2
2. 目的 .....	2
3. 背景と意義 .....	2
4. 研究方法 .....	3
5. 倫理的配慮 .....	6
6. 情報の保管および破棄 .....	8
7. 利益相反 .....	9
8. 研究の公表と成果の帰属 .....	9
9. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更 .....	9
10. 研究組織 .....	9
11. 参考文献 .....	12

## 1. 課題名

日本腎生検レジストリーを利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後についての二次調査

## 2. 目的

日本腎臓学会に集積された日本腎生検レジストリー (JRBR) のデータを利用した二次研究として、わが国の巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) の variant についての予後調査を行い、variant の違いによる臨床的特性ならびに腎予後を明らかにする。

## 3. 背景と意義

### 3.1. 対象疾患に関する背景

FSGS はしばしばステロイド抵抗性の経過をとり、腎生存率は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5% と長期予後は不良である<sup>1</sup>。FSGS は糸球体上皮細胞の障害に起因すると考えられるものの、発症要因や病態は様々であり、病理学的に 5 つの variant (collapsing (COL), tip (TIP), cellular (CEL), perihilar (PH), not otherwise specified (NOS)) に分類されている<sup>2</sup>。海外の報告では variant によって臨床的特性や予後が異なることが明らかにされているが<sup>3</sup>、日本国内での検討は少ない。一方で、日本全国規模のデータベースである JRBR の調査項目には FSGS の variant は含まれておらず任意の記載であるため、variant 情報の欠損が多く、過去に国内で報告されている結果と大きく乖離しており<sup>4</sup>、選択バイアスの可能性が高いことを、我々

は報告した<sup>5</sup>。また、JRBR は横断的な調査であり、縦断的なデータを含んでいない。JRBR のデータに基づき FSGS の variant と予後について追加調査を行うことで、国内の FSGS 症例における各 variant の臨床的特性や予後を明らかにすることができれば、FSGS の診療向上に寄与しうる。

### 3.2. 研究の意義

FSGS の variant の違いによる臨床的特性と予後についての解析は、わが国の FSGS 診療における重要な疫学的な資料となることが期待される。

## 4. 研究方法

### 4.1. デザイン

後方視的コホート研究

### 4.2. 研究対象

JRBR に登録された症例のうち、2010 年 1 月から 2013 年末に腎生検にて FSGS と診断された 585 例。

### 4.3. 暴露要因

FSGS variant ( cellular / collapsing / tip / perihilar / not otherwise specified )

#### 4.4. アウトカム

本研究では、アウトカムとして以下の指標を用いる。なお、国内外の患者を対象とした近年の研究では<sup>6,7</sup>、eGFR 低下を末期腎不全のサロゲートマーカーとするエビデンスが示されており、本研究では「eGFR の 30%低下」を主要アウトカムとした。

##### 4.4.1. 主要アウトカム

腎生検時をベースラインとした eGFR の 30%低下

##### 4.4.2. 副次アウトカム

- ① eGFR の低下速度 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/年)
- ② 蛋白尿寛解 (<0.3g/gCr)
- ③ 末期腎不全 (透析導入・腎移植)
- ④ 死亡

#### 4.5. 観察期間

腎生検日より 5 年間

#### 4.6. 統計解析

暴露要因である Variant の各ベースラインデータを比較するために、各項目の変数の種類や分布に応じて、分散分析や Kruskal-Wallis 検定、 $\chi^2$  乗検定、Fisher の正確確率検定を用いる。

アウトカムの評価方法として生存時間分析を行い、Kaplan-Meier 法による Log-rank 検定や Cox 回帰モデルを用いる。その際 eGFR における 30%低下や蛋白尿寛解をアウトカムにした解析では、末期腎不全や死亡は打ち切り (censoring) として扱う。また、副次アウトカムとして eGFR の低下速度を評価する際には、多重線形回帰分析を行う。調整要因として、年齢、性、BMI、血圧、eGFR、血清アルブミン、血清総コレステロール、尿蛋白量、尿赤血球数、降圧薬内服の有無、糖尿病の有無を用いる。

また、層別解析として、成人例 (18 歳以上 524 例) と小児例 (18 歳未満 61 例) に分けた解析を行う。

#### 4.7. 追加調査項目と調査方法

本研究は日本腎生検レジストリー (JRBR) のデータを利用した二次研究であるが、本研究の解析には以下の追加調査項目が必要である。

- ① variant の種類 (過去の調査で未記載の症例に対して)
- ② 腎生検 5 年後の血清 Cr 値または eGFR 値と、検査年月
- ③ 腎生検 5 年後までに最終観察となった場合の血清 Cr 値または eGFR 値と、検査年月
- ④ 腎生検 5 年後までの eGFR30%低下の有無と、有の場合の年月
- ⑤ 腎生検 5 年後までの尿蛋白の完全寛解の有無と、有の場合の年月
- ⑥ 腎生検 5 年後までの透析導入あるいは腎移植の有無と、有の場合の年月
- ⑦ 腎生検 5 年後までの死亡の有無と、有の場合の年月と死亡原因
- ⑧ 腎生検 5 年後までに使用した薬剤や行った治療法

上記の情報の収集のために、JRBR の参加協力施設に対し、本研究の対象となる FSGS 症例に関する追加調査を依頼する。調査内容は、別紙「JRBR 二次研究 FSGS 追加調査票」に従い行うが、本研究のデータ収集は、大阪市立大学が管理・運営している EDC (Electronic Data Capture) 電子データ収集システム"REDCap"<sup>8</sup>を利用する。"REDCap"はインターネットを介した入力システムの為、複合的なセキュリティ対策が講じられたサーバを使用している。また、システムへのアクセスは、個人に対して発行されるユーザアカウント、パスワードで制限される。

#### 4.8. 研究期間

研究期間は、倫理申請承認日より平成 34 年 12 月 31 日までとする。延長が必要となる場合は、再度倫理委員会への申請を条件として検討する。

### 5. 倫理的配慮

#### 5.1. 遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」および「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 日制定、平成 29 年 2 月 28 日一部改定）」を遵守し研究は遂行される。また、『日本腎臓学会「日本における腎臓病レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する細則』および『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する遵守事項』に従って行う。

## 5.2. 説明と同意

本研究は、JRBRのデータを用いた公募研究であり、JRBRにデータを登録する際に各登録施設の担当医師から研究対象者への説明ならびに文書による同意を取得済である。なお、説明ならびに同意に関する情報は、以下の内容を含む。

- 1) 研究の背景と目的
- 2) 研究の方法
- 3) この研究に参加することにより予想される利益と不利益
- 4) プライバシーの保護
- 5) 研究結果のお知らせ
- 6) 費用
- 7) 知的財産権
- 8) 同意およびその撤回

## 5.3. 同意の撤回

本研究は過去に取得された JRBR に対する同意に基づいて行われるため、新たな同意取得は行わないが、日本腎臓学会のホームページ上に本研究に関する情報を公開し、同意の撤回に基づくオプトアウト（研究不参加）の機会を保障する。オプトアウトの連絡先は日本腎臓学会の腎臓レジストリー委員会とする（TEL: 03-5842-4131、e-mail: office@jsn.or.jp）。オプトアウトの意志を確認できる場合は、オプトアウト用の文書を記入してもらい、当該症例の情報をデータ解析から除外する。同意を撤回した場合においても、研究対象者に対し診療等に一切不利益を与えることはない。

#### 5.4. 個人情報の保護

本研究で用いる JRBR のデータベースから利用できる情報はすべて匿名化されたものであり、今回追加で調査する項目についてもすべて匿名化され、特定の個人を識別することはできない。

対応表は JRBR 参加施設にて厳重に保管され、各症例の個人情報にアクセスすることは基本的に不可能である。本研究のデータ収集は、大阪市立大学が管理・運営している EDC (Electronic Data Capture) 電子データ収集システム"REDCap"を利用するが、"REDCap"はインターネットを介した入力システムの為、複合的なセキュリティ対策が講じられたサーバを使用している。

また、システムへのアクセスは、個人に対して発行されるユーザアカウント、パスワードで制限されるため、入力情報に許可なくアクセスすることはできない。

#### 5.5. 臨床研究に関する研究対象者の費用負担

なし

#### 5.6. 研究対象者への謝礼

なし

#### 5.7. 期待される研究成果や予想される利益

研究の成果は、将来の腎疾患診療の向上に繋がる可能性がある。一方で、本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。

## 5.8. 予想される危険性や不利益とそれに対する配慮

本研究は既存のデータベースを利用した横断研究であり、新規の検査や検体採取を行わないため、研究参加に伴う研究対象者の健康被害は基本的に生じることはない。

## 6. 情報の保管及び廃棄

研究等の実施に関わる文書・情報はすべて鍵のかかるロッカーに保管する。使用した情報は研究終了後、破棄される。ただし、倫理委員会の承認を得て、研究期間が延長される場合は、継続して保管する。廃棄の方法は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。なお、

**EDC (Electronic Data Capture) 電子データ収集システムである"REDCap"を利用して収集し**

**た電子データについては、契約終了時に"REDCap"のシステムから全て消去する。**

## 7. 利益相反

記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

## 8. 研究の公表と成果の帰属

### 8.1. 研究結果の公表

本研究の結果は学会発表及び論文掲載で公表する予定である。

### 8.2. 成果の帰属

本研究の成果については、本研究の研究代表者及び研究責任者、その他研究分担者・協力者

等に帰属する。

## 9. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更

研究計画書の改訂および研究責任者の変更にあたっては、再度倫理審査委員会での承認を必要とする。

## 10. 研究組織

日本腎臓学会ならびに厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等制作研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」の支援を受け、千葉東病院腎臓内科と名古屋大学腎臓内科による共同研究の体制を取る。

### 10.1. 研究代表者

今澤 俊之

国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科 診療部長

### 10.2. 主任研究者

川口 武彦

国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科 医長

### 10.3. 共同研究者

北村 博司

国立病院機構 千葉東病院 臨床病理診断部 部長

首村 守俊

国立病院機構 千葉東病院 血液浄化センター センター長

丸山 彰一

名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科 教授

尾関 貴哉

名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

佐藤 博

東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 教授

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員長

杉山 斉

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

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 副委員長

横山 仁

金沢医科大学 腎臓内科学 教授

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 顧問

片渕 律子

国立病院機構 福岡東医療センター 腎臓内科 内科部長

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員

岡 一雅

兵庫県立西宮病院 病理診断科 部長

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員

猪阪 善隆

大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 教授

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 ネフローゼ症候群ワ  
ーキンググループ 責任者

#### 10.4. 既存情報の提供のみを行う機関（日本腎生検レジストリー（JRBR）参加施設）

金沢医科大学腎臓内科 / 岡山大学 / 国立病院機構千葉東病院 / 長崎大学 / 福岡大学  
/ 新潟大学 / 東京女子医科大学腎臓小児科 / 和歌山県立医科大学小児科 / 東北大学  
/ 富山県立中央病院 / 大阪大学 / 川崎医科大学 / 香川大学 / 徳島大学小児科 /  
信州大学 / 名古屋第二赤十字病院 / 京都大学 / 熊本大学 / 九州大学 / 東京都立  
小児総合医療センター / 筑波大学 / 名古屋大学 / 公立松任石川中央病院 / 田附興  
風会医学研究所北野病院 / 鳥取大学周産期・小児医学 / 帝京大学内科 / 北海道大学  
/ 旭川医科大学 / 北海道医療センター / 岩手県立中央病院 / JCHO 仙台病院 / 山  
形大学第一内科 / 水戸済生会総合病院 / 埼玉医科大学腎臓内科 / 埼玉医科大学総合  
医療センター / 獨協医科大学埼玉医療センター(越谷病院) / 東京女子医科大学第四内  
科 / 順天堂大学 / 昭和大学 / 昭和大学藤が丘病院腎臓内科 / 横浜市立大学附属市  
民総合医療センター / 富山市立富山市民病院 / 金沢大学 / 福井大学腎臓病態内科学  
/ 中濃厚生病院 / 静岡県立総合病院 / 富士宮市立病院 / 浜松医科大学 / 藤田保

健衛生大学腎内科 / 愛知医科大学 / 名古屋市立大学 / あいち小児保健医療総合センター / 三重大学 / 大阪市立大学第二内科 / 大阪赤十字病院 / 大阪市立総合医療センター / 市立池田病院 / 豊中市立豊中病院 / 神戸大学 / 和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター / 島根大学 / 倉敷中央病院 / 高知大学 / 福岡赤十字病院小児科 / 久留米大学 / 福岡東医療センター / 宮崎大学

## 10.5. 研究事務局

国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科 医長

川口 武彦

〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673

TEL: (043)261-5171 FAX: (043)268-2613 e-mail: kawatake45@gmail.com

## 11. 参考文献

1. 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. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌. 2011;53:78-122.
2. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med. 2011;365:2398-411.
3. D'Agati VD, Alster JM, Jennette C, Thomas DB, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:399-406.
4. Taneda S, Honda K, Uchida K, Nitta K, et al. Histological heterogeneity of glomerular

segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:183-96.

5. 川口武彦, 今澤俊之, 北村博司, 首村守俊, 他. JRBR を利用したわが国における巣状文節性糸球体硬化症の variant についての実態調査. *日腎会誌.* 2017;59:217.

6. Coresh J, Trin TC, Matsushita K, Sang Y, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014;311:2518-31.

7. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, et al. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2016;90:1109-1114.

8. 大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター REDCap ポータル  
<https://www.hosp.med.osaka-cu.ac.jp/self/hyokac/redcap/>