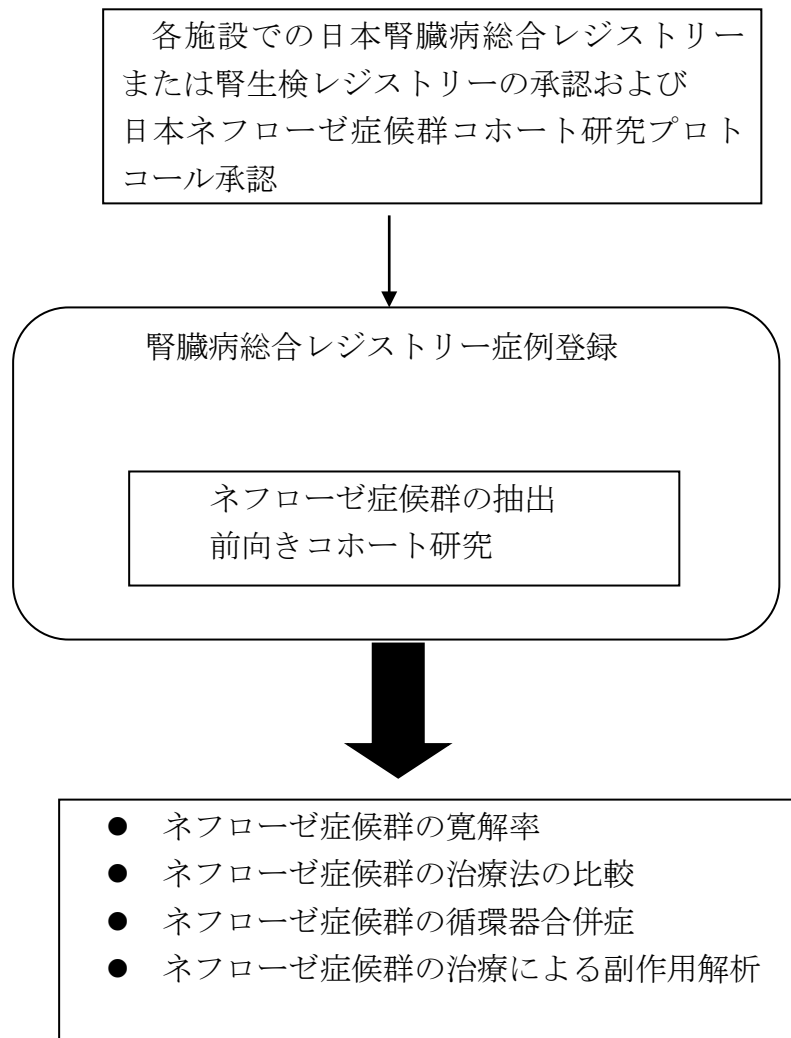


研究実施計画書（第1版）

-日本ネフローゼ症候群コホート研究-

日本ネフローゼ症候群コホート研究 Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS)



## 1. 概要

日本ネフローゼ症候群研究（JNSCS）は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害調査研究班が、日本腎臓学会の協力のもとに行うものである。参加施設において2009年1月1日より2010年12月31日までに、原発性ネフローゼ症候群を登録し、(1) 原発性ネフローゼ症候群の発症率、(2) 原発性ネフローゼ症候群の治療反応性、(3) 原発性ネフローゼ症候群全体の1年、5年生存率ならびに(4) 治療による副作用、(5) 合併症を調査する前向きコホートスタディーを実施する。

### 1.1 目的

原発性ネフローゼ症候群の寛解率と治療反応性、1年、5年生存率、並びに合併症を明らかにする。

### 1.2 研究デザイン

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー/腎生検レジストリーを使用した中央登録による前向きコホート研究

### 1.3 対象

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。

- 1) 尿蛋白3.5g/day以上、血清アルブミン値3.0g/dl未満をきたしたネフローゼ症候群症例  
ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/day未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判断する場合は登録する。
- 2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。(本研究の登録においては、腎生検がなくても日本腎臓病総合レジストリーに登録できる。)

### 1.4 除外基準

- 1) 二次性ネフローゼ症候群(糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎障害、肝炎ウイルスによる腎障害、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎)。
- 2) インフォームドコンセントを得られない患者

### 1.5 標的イベント

- (1) ステロイド、ステロイド・パルス療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率(1型、2型)  
寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解                      尿蛋白の消失

不完全寛解1型              尿蛋白1g/day未満    血清アルブミン3.0g/dl以上

不完全寛解 II 型	尿蛋白 1g/day 以上 3.5g/day 未満
無効	尿蛋白 3.5g/day 以上 血清アルブミン値 3.0g/dL 未満
頻回再発例	6 ヶ月間に 2 回以上の再発を示す症例
ステロイド抵抗例	ステロイド療法開始後 8 週間以内に、蛋白尿が 1g/day 未満にならない症例

- (2) ステロイド+免疫抑制薬療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（不完全寛解 1 型、2 型）
- (3) 腎機能低下のエンドポイント（血清クレアチニン値の 2 倍化、透析導入、腎移植）
- (4) 死亡

#### 1.6 調査項目

- (1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の 1 年、5 年腎生存率、生存率
- (2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性（完全寛解、不完全寛解、無反応）
- (3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症
- (4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

#### 1.7 目標症例数

300 例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

登録期間：2009 年 1 月 1 日より、2010 年 12 月 31 日、

追跡期間：~~最終登録後 5 年、2015 年 12 月 31 日、総研究期間：7 年~~

**追跡期間：最終登録後 10 年、2020 年 12 月 31 日、総研究期間：12 年**

#### 1.8 研究の実施および結果の公開

本研究が行われていることは腎臓学会のホームページにて公表する。

また、結果も論文として発表し、学会発表も行う。

#### 1.9 問い合わせ先

研究事務局：大阪大学腎臓内科—今井圓裕

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

電話 06-6879-3857

FAX 06-6879-3859

E-mail: imai@kid.med.osaka-u.ac.jp

2009 年 10 月 1 日以降

研究事務局：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 今井圓裕—丸山彰一

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65

TEL: 052-744-2182 Fax : 052-744-2184

E-mail: [ADS12069@nifty.com](mailto:ADS12069@nifty.com) [marus@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:marus@med.nagoya-u.ac.jp)

## 1. 目的

ネフローゼ症候群は臨床上比較的良好に遭遇する疾患であり、平成 6 年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約 20%、微小変化群約 30%、巣状糸球体硬化症約 10%、膜性増殖性糸球体腎炎約 10%、メサングウム増殖性糸球体腎炎約 10%といわれる。

ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を 6 カ月使用しても蛋白尿が 1g/day 以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の 10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和 60 年から平成 5 年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症 1008 例、巣状糸球体硬化症 278 例）に対してアンケート調査を行い、平成 13 年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである<sup>1)</sup>。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群の場合、予後が悪いことは厚労省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている<sup>1)</sup>。この調査では、膜性腎症の 12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。換言すれば、ステロイドや免疫抑制剤による治療を行っても効果がない場合には腎機能は持続的に低下していき、20 年で 90%が末期腎不全に至る予後の悪い疾患である。蛋白尿を減少させることができる治療法が待望されている。

今回、15 年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認する。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1 ネフローゼ症候群の診断および治療

ネフローゼ症候群は大量の蛋白尿と低アルブミン血症をきたす疾患である。通常、腎生検によって確定診断し、ステロイド、免疫抑制剤などで治療する。したがって、これらのネフローゼ症候群患者のほとんどが、腎臓内科専門医にて診断・治療されているのが現状である。すなわち、腎臓専門医を対象として調査を行えば、原発性ネフローゼ症候群はほぼ網羅的に把握できると考えられる。

### 2.2 免疫抑制剤の効果

わが国では、免疫抑制薬として、シクロスポリンとミゾリビンが難治性ネフローゼ症候群の保険適応を受けているが、明らかなエビデンスが示されておらず、現在、多施設共同による無作為対照試験が進行中である。これらの薬剤では、血中濃度測定による Therapeutic drug monitoring system (TDM) を考慮した治療法が検討されており、よりよい投与法の開発が期待される。しかし、シクロスポリンについては特異的な血管障害や腎障害の危険性があり、今後さらに検討が必要で

ある。ミゾリビンについては、血中濃度が十分に治療域に達していないことも考えられるため、難治性ネフローゼ症候群における用量設定を見直す必要がある可能性がある。

### 2.3 前向きコホートスタディーの必要性

15年間ネフローゼ症候群に関して調査が行われておらず、また、前向きのコホートは形成されていないので、原発性ネフローゼ症候群について前向きのコホートを作成し、その実態を明らかにすることが必要である。

### 2.4 患者の利益と不利益

この試験では治療介入を行わない。疾患の治療方針は通常診療として主治医と患者の意思により決定される。実地医療の結果を調べる前向きコホート観察研究であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。

## 3. 試験デザイン・エンドポイント

### 3.1 デザイン

試験デザインは多施設共同の中央登録による前向きコホートスタディー。

エンドポイントは

- (1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率
- (2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性（完全寛解、不完全寛解、無反応）
- (3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症
- (4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

2年間の症例登録と最終登録から5年間の追跡を行う。研究期間は7年となる。

### 3.2 統計解析

上記エンドポイントの推定累積発症率をKaplan-Meier曲線によって算出する。また、それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、STATA、SPSS、R等の統計パッケージを用いて行う。

## 4. 患者選択基準

### 4.1 適格基準

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、以下の診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群。

- 1) 尿蛋白3.5g/day以上、血清アルブミン値3.0g/dl未満をきたしたネフローゼ症候群症例ただし、尿蛋白が正確に測定できない場合や、3.5g/day未満でも主治医がネフローゼ症候群であると判断する場合は登録する。
- 2) 原発性ネフローゼ症候群として病理組織学的に膜性腎症、微小変化群ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症、その他の原発性糸球体腎炎に分類されるもの。（本研究の登録においては、腎生検がなくても日本腎臓病総合レジストリーに登録できる。）

## 4.2 除外基準

- 1) 2次性ネフローゼ症候群（糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎症、C型肝炎、B型肝炎によるネフローゼ症候群、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎など）を除く。
- 2) 患者本人あるいは代諾者よりインフォームドコンセントを取得できない症例

## 5. 研究方法

### 5.1 概要

参加施設に適格患者が発生すると、各施設において登録を行う。2009年1月1日より2010年12月31日まで登録を行う。その後、2015年12月31日-2020年12月31日まで追跡調査を行う。登録1年後、5年後、7年後、10年後のデータを解析し、発症率、寛解率、予後を公表する。  
また、主たるエンドポイントについて解析されたのち確定したデータシートを用いて2次的研究を行う。

### 5.2 患者登録、臨床情報収集の手順（参加施設に必要な手順）

- (1) 各施設は本プロトコルを施設の倫理委員会（機関審査委員会）に提出し、この研究計画実施の承認を得る。
- (2) プロトコルの承認書をFAXにて腎臓病総合レジストリー事務局へ送る。プロトコルの承認を事務局で確認した後に、事務局よりキーが送付され、登録が可能となる。  
FAX先 金沢医科大学腎臓内科 横山 仁先生 宛 FAX番号：076-286-2786
- (3) 定期的に予後を含む症例の臨床情報を、添付の患者登録用エクセルシート（第2版；2009年7月9日作成）にて腎臓病総合レジストリーを通じて入力する。

## 6. 治療

本研究では治療法に関する介入は行わない。

## 7. 登録時の検査項目・本研究で収集される臨床データ

### 7.1 登録時に収集するデータ

登録時に収集するデータ項目は

- (1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 病理分類[項目選択]、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン値、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン値、(15) BUN、(16) ヘモグロビン値、(17) 血清総コレステロール値、(18) LDL コレステロール値、(19) HDL コレステロール、(20) 中性脂肪 (21) HbA1c
- の21項目である。記載は2週間前後のアロワンスを認める。

## 7.2 治療に関して収集するデータ

ステロイド初期投与量、ステロイドパルス療法の回数、シクロスポリンの使用量、ミゾリビンの使用量、エンドキサンの使用量、ACEI/ARB 使用の有無、アルドステロン拮抗薬の有無、スタチン使用の有無、抗血小板薬の使用の有無、アスピリンの使用の有無、ワーファリン使用の有無、ビタミンD使用の有無、ビスホスホネート使用の有無、糖尿病薬の有無、LDL アフェレーシスの有無、血液透析の有無、治療による副作用

## 7.3 予後に関して収集されるデータ

予後に関しては、(1) 生死、(2) 最終確認日 (死亡日)、(3) 最終確認日での寛解状態 [項目選択] (4) 循環器疾患の合併の有無についての情報を収集する。

## 8. 効果判定の方法

本研究で用いる治療効果判定は

### (1) 治療による完全寛解・無効の判定

寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解	尿蛋白の消失
不完全寛解 I 型	尿蛋白 1g/day 未満
不完全寛解 II 型	尿蛋白 1g/day 以上 3.5g/day 未満
無効	尿蛋白 3.5g/day 以上 血清アルブミン値 3.0g/dL 未満
頻回再発例	6ヶ月間に2回以上の再発を示す症例
ステロイド抵抗例	ステロイド療法開始後8週間以内に、蛋白尿が1g/day 未満にならない症例

### (2) 寛解後の再発

尿蛋白の増加を認め、ネフローゼ症候群になるか、尿蛋白 3.5g/day 以上になった場合

### (3) 患者の腎機能

### (4) 患者の生死

### (5) 治療による副作用 (新規の合併症)

### (6) 循環器疾患合併症

である。

## 9. 統計学的考察

### 9.1 症例数の算定

進行性腎障害調査研究班では、平成 20 年に統計調査を行い約 3200 名程度のネフローゼ症候群が発症していると推定している。日本腎臓学会の調査で平成 12、13 年に行われた腎生検数は 5517 件、5741 件である。<sup>2)</sup> 腎病理標準化委員会の腎生検のレジストリーに登録される症例は 2008 年 1 年間で約 1600 例程度、2009 年 5 月末までの 5ヶ月間に約 1000 例の腎生検が登録された。この内



約 15%がネフローゼである。これらのデータからは腎生検を行わないものを含め、ネフローゼ症候群の新規登録症例数は 1 年に約 300 例と思われる。このうち、70%からインフォームドコンセントを得られると考えると年間約 200 例が登録されることになる。統計学的には全症例の 10%を登録できれば正確な推計ができるため、登録期間を 1.5 年として、300 例のネフローゼ症候群の登録が得られ、本コホートの形成は可能である。

## 9.2 中間解析

1 年をめどに情報収集の状態を把握し、主たるエンドポイントについては算出し、データを参加施設に公表する。

## 9.3 最終解析

試験が終了し、データが確定した時点で最終解析を行う。その際にはエンドポイントとしてあげた全ての項目に関してデータを算出する。

## 10. 症例集積見込み

300 例の症例集積を見込んでいる。

## 11. 倫理的事項・プライバシーの保護

### 11.1 倫理委員会（機関審査委員会）での承認

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又は IRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。腎臓学会倫理委員会で本プロトコルが承認された場合には、倫理委員会を持たない医療機関では施設長の判断のもとに、このステップを省略できる。

### 11.2 登録に際しての患者の同意が必要であることについて

本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認（インフォームドコンセント）と本研究への参加の確認（インフォームドコンセント）が必要である。腎臓学会の倫理委員会で JKDR と JNSGS の一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。

腎臓学会ホームページ上でも、(1) 研究が実施されていること、(2) 研究への参加施設を公開する。また、患者には腎臓学会および各施設のホームページ上で、(1) 本研究が実施されていること、(2) 本研究への参加施設が公開されていることを知らせる。

### 11.3 個人情報の取り扱いについて

登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、腎臓病総合レジストリー (JKDR)

に記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理すること。

今回 JNSCS データセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれておらず、匿名化される。

## 12. 登録に関する注意事項

### 12.1 連続登録の必要性和重複登録への注意

重複登録が大きな問題となるため、十分に問診をとり、他の施設で既に診断・登録されていないかを確認すること。

### 12.2 データ登録の時期

患者登録は、まずネフローゼ症候群の臨床診断が確定しており、病理診断がついた時点で登録を行う。2次性ネフローゼ症候群を鑑別するのに必要な情報が揃う前に登録する必要はない。

### 12.3 日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーとの関係

本研究において、症例登録は日本腎臓学会のレジストリーである、日本腎臓病総合レジストリー（JKDR）あるいは日本腎生検レジストリー（JRBR）を使用して行う。JKDR は腎生検を行わない腎臓病について JRBR を拡大したものである。

JKDR あるいは JRBR に登録するには、JKDR または JRBR への参加が必要であり、各施設での倫理委員会での承認後、JKDR（JRBR）委員長である金沢医科大学腎臓内科横山 仁教授に連絡して、JKDR へ施設登録を行う。

## 13. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は原則として、運営委員会で決定する。学会発表についても同様とする。

## 14. 研究組織

本研究は Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study（JNSCS）試験は、厚生労働省進行性腎障害調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会が運営するコホート研究であり、公正かつ円滑な運営のために運営委員会を設ける。

### 14.1 研究代表医師、事務局

研究代表者：丸山彰一（名古屋大学医学部腎臓内科）

研究事務局：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 今井圓裕 丸山彰一  
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65

TEL: 052-744-2182 Fax: 052-744-2184

E-mail: [ADS12069@nifty.com](mailto:ADS12069@nifty.com) [marus@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:marus@med.nagoya-u.ac.jp)

腎臓病総合レジストリー事務局：横山 仁

金沢医科大学金沢医科大学腎機能治療学

TEL 076-286-2211 , FAX 076-286-2786

統計解析：堀尾 勝 大阪大学大学院機能診断学

TEL 06-6879-2598 FAX 06-6879-3857

山本陵平 大阪大学大学院老年・腎臓内科学

TEL 06-6879-3857、FAX06-6879-3857

#### 14.2 運営委員会

大阪大学腎臓内科 **中山寺いまいクリニック** 今井圓裕

福岡大学腎臓内科 **総合医学研究センター** 齊藤喬雄

大阪大学機能診断学 堀尾 勝

福島県立医大第3内科 渡辺 毅

金沢医科大学腎臓内科 横山 仁

岡山大学腎臓内科 槇野博史

名古屋大学腎臓内科 **藤田保健衛生大学** 湯沢由紀夫

名古屋大学腎臓内科 松尾清一

大阪大学腎臓内科 猪阪善隆

## 15. 文献

- 1) Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan. : Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004 Apr;65(4):1400-7.
- 2) 松尾清一：腎病理標準化アンケートの結果：腎生検標本の病理診断の現況と今後の課題「腎生検病理診断標準化への指針」日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会編 p15-18、東京医学社 2005