

研究計画書

J-RBR を利用した、わが国の膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)

の臨床像と腎病理所見についての検討

研究責任者

旭川医科大学 第一内科 中川直樹

平成27年7月30日作成

平成27年11月20日修正

1. 目的

本邦における膜性増殖性糸球体腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) の診断時臨床像について、十分な症例数に基づく全年齢層を対象とした調査は少ない。

今回我々は、腎生検レジストリー (Japan-Renal Biopsy Registry: J-RBR) 登録症例を用いて、MPGN の腎生検時における臨床像、組織所見の特徴を調査する。

2. 背景

MPGN は、mesangiocapillary GN と呼ばれ、糸球体腎炎全体に占める割合は 7～10% と報告されている (文献 1, 2)。光学顕微鏡所見で、メサンギウム細胞増殖、管内細胞増多、毛細血管壁のリモデリング、糸球体基底膜の二重化を基本的な特徴とする。MPGN の病理組織学的分類では、電子顕微鏡所見の高電子密度沈着物 (EDD) の分布様式によって I 型～III 型の 3 つのサブタイプに分類される。I 型は内皮細胞下に、III 型は内皮細胞下と上皮細胞下の両方に EDD を認める。II 型では基底膜に沈着物が認められ、高密度沈着疾患 (dense deposit disease: DDD) としても知られている (文献 3)。一方、Mayo clinic の Sethi らが提唱した病態生理に基づく新分類では、免疫複合体および補体の沈着を免疫蛍光抗体法を用いて検出し、MPGN を免疫複合体型、補体型、その他に分類している (表 1) (文献 4)。

免疫複合体が介在する MPGN の原因は、自己免疫疾患、感染症およびパラプロテイン血症の 3 つに大きく分けられる (表 2) (文献 5)。従来、MPGN の主な原因としてはパラプロテイン血症が挙げられることが多かったが、2010 年には Sethi らが monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) を原因とする MPGN を報告している (文献 6)。

しかしながら、本邦における膜性増殖性糸球体腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) の診断時臨床像について、十分な症例数に基づく全年齢層を対象とした調査は少ない。そこで、今回我々は、腎生検レジストリー (Japan-Renal Biopsy Registry: J-RBR) 登録症例を用いて、MPGN の腎生検時における臨床像、組織所見の特徴を調査することを目的とする。

3. 対象

日本腎生検レジストリー (J-RBR) 2007～2014 年のデータを用いて、MPGN の病理診断のついでいる症例を対象とする。

4. 研究方法

J-RBR のデータを用いた後ろ向き臨床研究(介入なし)とする。

4.1 研究項目

- ① 区分項目: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
- ② 患者基礎情報:年齢、性別、身長、体重、既往歴、家族歴
- ③ 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/HPF
- ④ 血液検査所見:血清クレアチニン値、血清総蛋白、血清アルブミン、血清コレステロール、C3、C4、CH50、HBs 抗原、HCV 抗体、クリオグロブリン、抗核抗体
- ⑤ 血圧:収縮期/拡張期
- ⑥ 降圧薬内服:あり/なし
- ⑦ 糖尿病診断:あり/なし、HbA1c (JDS/NGSP)
- ⑧ 感染症診断:あり/なし
- ⑨ 自己免疫疾患診断:あり/なし(ありの場合は疾患名)
- ⑩ パラプロテイン血症診断:あり/なし(ありの場合は疾患名)

4.2 検討項目と統計解析

- ① 年齢分布(ヒストグラム表示のみ)
- ② 臨床・病理組織診断、臨床パラメータの病型別(type I, type II, type III) 群間比較:One-way ANOVA, χ^2 検定
- ③ 年齢別 3 群間(小児、成人、高齢者)の比較:one-way ANOVA, χ^2 検定
- ④ 成人 MPGN における腎機能低下に寄与する因子の解析:Multiple regression analysis (stepwise method)

4.3 研究実施期間

2015 年 10 月 1 日～2016 年 9 月 31 日まで

5. 倫理的配慮

5.1 患者の個人情報・機密保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本研究を実施する。

研究の実施においては J-RBR のデータベースより匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行う。

5.2 患者の同意

調査票には患者を特定できる情報は含まれていない。したがって、個別にインフォームド・コンセントは取らず、本研究を院内掲示並びに日本腎臓学会のホームページ上に掲載する。被験者から、本研究の被験者となることを希望しない申し出があった場合は、直ちに当該被験者の資料等および診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

5.3 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の人権を損なわない限りにおいて、本研究の研究計画書を遵守する。

5.4 倫理委員会の承認

本研究の実施計画書は腎臓学会の倫理委員会の承諾を取得する。また、研究計画と得られた結果は公表する。各施設における倫理委員会への対応は、各施設の状況に合わせて行うこととする。

5.5 利益相反に関して

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で行われる研究の一つで有り、予算は研究班より賄われる。本研究に参加する研究者は、全員試験期間中に利益相反に関して事務局へ申告する。

6. 研究組織

6.1 研究代表者(研究責任者)

旭川医科大学 第一内科・助教 中川直樹

〒078-8805 北海道旭川市緑が丘東 2-1-1-1

Tel. 0166-68-2442 Fax. 0166-68-2449

6.2 研究実施者

旭川医科大学 第一内科・教授 長谷部直幸

6.3 研究分担者

旭川医科大学病院 透析センター・助教 松木孝樹

旭川医科大学 心血管再生医療学講座・特任助教 鹿原真樹

旭川医科大学 第一内科・医員 丸山啓介

NPO 法人 北海道腎病理センター 小川弥生

6.4 患者情報管理者

旭川医科大学 第一内科・講師 竹内利治

6.5 統計解析担当者

旭川医科大学 健康科学講座・教授 西條泰明

7. 記録の保存

試験責任者は、データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録などを5年間旭川医科大学第一内科に保存する。

8. 結果発表

研究の成果については、日本腎臓学会学術総会で発表するとともに、国際的な腎臓学会での報告や学会誌などで論文化する。

参考文献

- 1) Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ 3rd., Bergstralh EJ, Rohlinger A, Fervenza FC: Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County,

Minnesota: A 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 483–487, 2006

2) EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid-Smith PS, Sinclair R, McNeil JJ, Atkins RC: The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1364–1367, 2001

3) Jennette JC, Olson LJ, Schwartz MM: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th Ed., edited by Silva GF, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007

4) Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 31: 341–348, 2011

5) Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366: 1119–1131, 2012

6) Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremonic D, Herrmann SS, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 770–782, 2010

7) Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S: Update on Membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:600-608, 2014

表 1. MPGN の新旧の分類

電子顕微鏡所見に基づく分類(旧)	免疫蛍光染色所見に基づく分類(新)
MPGN I 型: 内皮細胞下への EDD 沈着	免疫複合体型 MPGN: 免疫蛍光抗体法で抗体と補体からなる免疫複合体を認める(主な原因は自己免疫疾患、ウイルス感染およびパラプロテイン血症)
MPGN II 型: 高密度沈着疾患(DDD)	C3 腎症: 免疫蛍光抗体法で C3 優位の沈着を認める
MPGN III 型: 内皮細胞下/基底膜内/ 上皮細胞下への EDD 沈着	免疫複合体および補体の沈着を伴わない MPGN
	血栓性微小血管症: 免疫蛍光染色陰性
EDD: 高電子密度沈着物	

(文献 7 より引用改変)

表 2. 免疫複合体型 MPGN の原因

自己免疫疾患 全身性ループスエリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、 混合性結合組織病
感染症 B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、心内膜炎、シャント感染、実質臓器の膿瘍、 ハンセン病、マラリア、住血吸虫症、マイコプラズマ
パラプロテイン血症 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)、 原発性マクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性リンパ腫、 クリオグロブリン血症(1 型・2 型)、イムノタクトイド糸球体症、 モノクローナル性免疫グロブリン沈着症、線維性糸球体腎炎

(文献 7 より引用改変)