

令和元年5月29日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05291

研究課題名(和文)腎領域の臨床研究を促進する新規腎アウトカム指標を決定する国際共同研究

研究課題名(英文)International Collaborative Study for Surrogate Renal Outcomes in Clinical Research

研究代表者

安田 宜成 (Yasuda, Yoshinari)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：60432259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,550,000円

研究成果の概要(和文)：アジア各国との国際共同研究体制を構築した。アジア人に適した腎機能評価法を確立した。日本人一般住民とCKD患者コホートにおいて30%GFR低下が腎アウトカム指標となることを検証した。IgA腎症患者コホートでは血清Cr1.5倍化を腎アウトカムとし、治療法の選択や病理診断と腎予後の関連を明らかにした。アジア各国に腎アウトカム指標を調査し、GFR低下速度が腎アウトカム指標となることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アジア人種に適した腎機能評価法に基づく腎代替アウトカム指標を用いることで、腎領域における臨床研究が推進できると期待される。本研究を通じたアジア各国との国際共同体制は、日本を中心とした腎領域国際共同研究の基盤となる。

研究成果の概要(英文)：In Asian collaborative study, we analyzed suitable surrogate renal outcomes for clinical research. First, we established accurate renal function evaluation methods for Korean, Taiwan, Thai and Indian CKD patients. Second, we analyzed utility of various renal outcomes in Asia. In health-check subject and CKD cohort studies, 30% decrease in eGFR could be surrogate renal outcome instead of hard end point including end stage kidney disease. Among IgA nephropathy patients, 50% increase in serum creatinine was good renal outcome to assess treatment effect and prognosis in renal biopsy. By surveillance of Asian renal outcome studies, GFR decline rate was sensitive and reliable renal outcome.

研究分野：腎臓内科

キーワード：腎代替アウトカム指標 GFR 尿タンパク IgA腎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腎領域の創薬や臨床研究は糖尿病などの他疾患領域に比べて圧倒的に遅れているが、その主原因は効率的な腎アウトカム指標が無いことである。治験に用いる透析や移植治療を要する末期腎疾患 (ESKD) 血清クレアチニン (sCr) 値の2倍化という腎アウトカム指標は、緩徐進行性の多くの腎疾患には適さず、統計学的に多数例かつ長期観察期間を要し、研究コストが膨大になる。そこで腎疾患領域での創薬、臨床研究を促進する新たな腎アウトカム指標の確立が求められている。

FDAと連携した国際共同研究はCKD-EPI式でeGFR30%以上低下/2年を腎アウトカム指標としたが、日本人を含むアジア系人種の腎機能評価にはCKD-EPI式は適さない。またIgA腎症等の緩徐進行性糸球体疾患では尿所見に基づく腎アウトカム指標の確立が不可欠である。

アジアにおける腎疾患対策は喫緊の課題である。アジア各国は急速な経済発展を遂げ、医療水準向上や高齢化、生活習慣病の増加などに伴い疾病構造が大きく変化し、ESKDが著増している。そこでESRD予備軍となる慢性腎臓病(CKD)対策を目的とし、2007年にAsian Forum of CKD Initiative (AFCKDI)が日本腎臓学会の主導で設立された。AFCKDIはアジアのCKD診療ガイドラインを策定し、アジア各国と緊密な連携・協力関係が構築されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、欧米やアジア各国との国際共同研究においてアジア系人種を対象とした臨床研究における新規腎アウトカム指標を確立することである。

3. 研究の方法

(1)国際共同研究体制の確立

AFCKDI参加国のうち、中国、韓国、台湾、タイ、インドと国際共同研究グループを組織する。

国際腎臓学会やKDIGOの最新情報を入手し、アジアの腎アウトカム指標検討の基盤情報と出来る体制を整備する。

(2)アジア人種における腎機能評価法の確立

アジア人種における米国のMDRD式、国際共同研究で作成されたCKD-Epi式、日本のGFR推算式の正確性を比較検討し、アジア人において適切な腎アウトカム指標を決定する腎機能評価法を確立する。

(3)アジアIgA腎症コホート研究

日本のIgA腎症コホート研究を推進する。IgA腎症は一般に緩徐進行性であり、治療成績を比較するためには10年以上の観察期間が必要であるため、過去起点コホート研究を行う。中国、韓国、台湾、タイにおいて同様のIgA腎症コホート研究を行い、治療成績の国際比較により日本が推進する口蓋扁桃腺摘除術(扁桃摘)やステロイドパルス治療の有効を検証する。

欧米のIgA腎症コホートとの国際比較にも協力する。

(4)GFR低下速度に着目した各種アウトカム指標の有効性を比較検討

4. 研究成果

(1)国際共同研究グループと会議開催

本研究の参加国と参加者を下記に示す。

中国: Zuo Li, Sui Zhun

韓国: Ran-hui Cha, Dong-Wan Chae, Yon Su Kim, Beom Seok Kim

台湾: Hung-Chun Chen, Chi-Chih Hung,

タイ: Kriang Tungsanga, Kearkiat Praditpornsilpa

インド: Vivekhand Jha

本研究では下記会議を開催した。

2015年: 9 May (Jakarta)

2016年: 10 February (Nagoya)

2017年: 25 February (Nagoya), 29 March (Manila)

2018年: 10 February (Nagoya), 30 March (beijing), 24 November (Hanoi)

2019年 23 February (Nagoya)

(2)アジア腎アウトカム指標の現況の調査

参加国の腎アウトカム指標の現況を調査した。多くの研究ではsCr2倍化+ESRDを腎アウトカムとしているが、30%GFR低下やGFR低下速度、タンパク尿をアウトカムにする場合もある。

(3)アジア人種に適したGFR推算式の検討

韓国人CKD患者166例において、日本腎臓学会のGFRプロジェクトと同様に尿イヌリンクリアランス法でGFRを実測し、MDRD式、CKD-Epi式、日本人のGFR推算式の正確性を比較した。各推算式の推算GFRと実測GFRの30%正確度(95%信頼区間)は51(43-58)、55(47-62)、

66 (58 - 72) %であり、バイアスは -12.0 ± 22.1 、 -9.7 ± 23.8 、 3.4 ± 22.4 mL/min/1.73 m²で日本人のGFR推算法がより正確であった。さらに症例を270例まで増やした解析を行った。

しかし、日本人のGFR推算法はタイ人と台湾人には適していない。MDRD式、CKD-Epi式、日本人のGFR推算法のタイ人CKD患者28例、台湾人CKD患者273例における30%正確度(95%信頼区間)は、71(53-85)と73(68-78)%、71(53-85)と74(68-79)%、68(49-82)と64(59-70)%であり、日本人のGFR推算法に比べ、MDRD式とCKD-Epi式がより正確であった。

インド人CKD患者と生体腎移植ドナー合計130例において同様に尿イヌリンクリアランス法によりGFRを実測し、各種GFR推算法の正確性を検討した。sCrに基づく推算GFRはすべての式で実測GFRを過大評価した。一方で筋肉量に影響を受けないシスタチンC(Cys)に基づくGFR推算法はCKD-Epi式も日本人のGFR推算法とともに誤差が小さくなり、CKD-Epi式ではバイアスが -3.53 ± 14.70 mL/min/1.73m² (95% CI: -0.608 to -0.98)、30%正確度が74.6%であった。対象者では菜食主義者が約50%であったが、非菜食主義者と比較してたんぱく質摂取予測量や筋肉量の指標となる尿中Cr排泄量には有意差を認めなかった。

アジア人種では、インド人だけではなく、韓国人、タイ人、台湾人においてもCysに基づくGFR推算法はCKD-Epi式と日本人のGFR推算法で同等で、Crに基づくGFR推算法とは異なり、検討した全てのアジア系人種に適していた。しかしCysは高価な検査で、アジア各国の診療現場ではほとんど測定されていないこと、国際的な標準化は完了したが、Crに比して較正が正しく行われているかにつき懸念がある。

以上よりCrに基づく場合には、日本人と韓国人では日本人のGFR推算法、タイ人と台湾人ではCKD-Epi式により推算GFRを評価し、インド人ではすべてのCrに基づくGFR推算法で補正式を用いて腎機能を評価し、腎アウトカム指標を検討する必要がある。

(4) IgA腎症腎アウトカム指標の検討

IgA腎症コホート研究を国際比較した。

日本のIgA腎症コホート研究は全国49施設より1174症例の登録があり、うち1088症例を解析した。観察期間中央値は6.6年。

血清クレアチニン値の1.5倍化と末期腎不全(ESRD)という腎予後に対する各治療群の成績を比較し、扁摘治療群(T1)は非扁摘治療群(T0)に比べ腎生生存率が優れていた(図1)。

アジア各国でも同様のIgA腎症コホート研究を行った。北京大学約2000例、韓国ソウル大学グループの約1500例、高雄大学約400例、タイのChulalongkorn大学約300例との予後比較を行った。さらに尿所見アウトカム(尿蛋白消失、血尿消失、尿異常所見の消失、尿蛋白の悪化、血尿の悪化)を調査した。

IgA腎症患者ではタンパク尿の寛解は腎代替アウトカムとなり得る。名古屋大学のIgA腎症コホートにおいて、ステロイドパルス治療後の尿タンパク寛解は有意に腎機能の悪化に関連しており、同結果は大規模なIgA腎症後方視研究においても確認された。しかし、尿タンパクは冬季において悪化する傾向があり、冬季の尿タンパク悪化はステロイドなどの免疫抑制治療を行わなくても、腎予後は悪化しない事が明らかとなった。このためIgA腎症における尿タンパク悪化については、季節を考慮したアウトカム指標とする必要が考えられる。

IgA腎症では腎生検所見に基づき予後を予測し、治療方針を決定する。本研究において日本のIgA腎症病理分類は、国際的に使用されるOxford分類よりも、血清Crの1.5倍化という腎アウトカムに対し、予後予測に優れていることを報告した。日本では広く健康診断で尿検査が行われており、IgA腎症はより早期に発見されるため、Oxford分類を日本人に適したものに改訂することが必要である。そこでKDIGOのOxford分類国際比較研究に協力し、そのうち名古屋大学のIgA腎症患者においてOxford分類を日本人に適した者に改訂することを試みた。108例のIgA腎症患者において血清Cr1.5の倍化に対するROCより最適なMEST-C分類のカットオフポイントを定め、その有効性を検証した。改訂MES分類は日本人IgA腎症患者で有意に血清Cr1.5倍化に関連し、検証コホートでもその有効性は確認された。

日本人のIgA腎症病理分類ならびに日本人に適したOxford改訂分類のアジア人種における有効性につき引き続き共同研究を行っている。

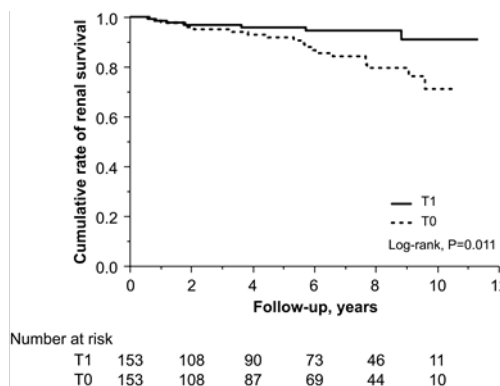


図1 扁摘術有無別のIgA腎症患者腎生生存率(血清Cr1.5倍)

(5) KDIGOの腎アウトカム指標の検討

研究協力者の井関邦敏と協力して、沖縄県の大規模住民健診コホート(n=69238)においてGFR低下はESRDに関連し、2~3年における30%のGFR低下はESRDに対する腎代替アウトカム

となり得ることが示された。

KDIGO では FDA と協議により 30~40%GFR 低下を腎代替アウトカムとし、SGLT2 阻害薬による CANVAS 試験の腎アウトカム指標としても使用されている。さらに 30~40%GFR 低下では無く、GFR 低下速度を腎代替アウトカムに出来ることが報告された。

韓国で行われた AST-120 におけるランダム化比較試験において腎予後の GFR 低下速度にの post-hoc 解析において GFR 低下速度は AST-120 投与群と対照群間で有意に異なることが明らかとなり、その成果が CKD-Frontier 研究会で報告された(図 2)。

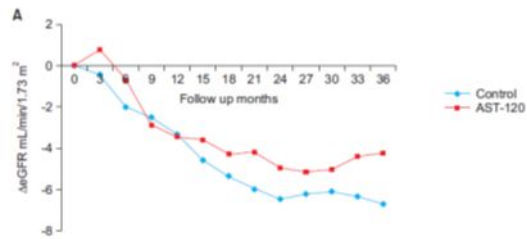


図2 AST-120 治療群と対照群のGFR低下速度

(6)各種腎アウトカム指標の比較

尿アウトカム指標は ESRD に対する腎代替アウトカム指標になる。名古屋大学 CKD コホートで尿タンパクは予後予測に有効であったが、尿タンパクレベルのカットオフ値は、様々な報告が有りさらなる検討を要する。

IgA 腎症研究では血清 Cr の 1.5 倍化を腎代替アウトカム指標とする研究が多いが、GFR30%低下は感度に優れた腎代替アウトカム指標である。CKD 患者 236 例のコホート研究において、GFR30%低下を腎代替アウトカム指標とすると、ベースラインにおける尿毒症物質インドキシル硫酸の 3 分位により腎予後を予測できる(図 3)が、血清 Cr の 1.5 倍化ではアウトカム数が少なく、有意差を認めない。感度を高めるためには血清 Cr1.5 倍化よりも 30%GFR 低下、そして GFR 低下速度を腎代替アウトカムとすることが望ましいが、症例数や観察期間、腎アウトカム数等に応じ、特異度とのバランスを配慮した腎代替アウトカム指標を選択することが重要である。

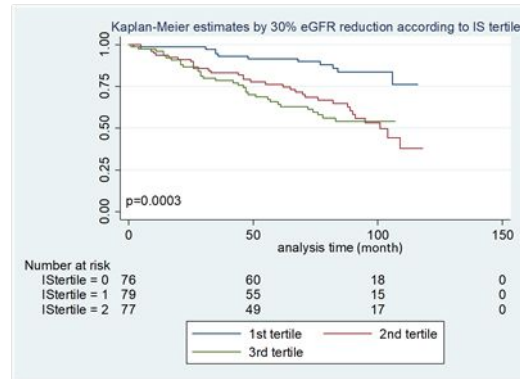


図3 CKDコホートにおけるインドキシル硫酸 3分位の群別腎生存率(30%GFR低下)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件) 全て査読有

1. Hirano K, Yasuda Y (4 番目), Maruyama S (7 番目、他 8 名) Tonsillectomy in IgA Nephropathy: A Nationwide Cohort Study in Japan. JAMA Network Open, in press 2019
2. Kaihan AB, Yasuda Y, Maruyama S (9 番目、他 7 名) Clinical impact of endocapillary proliferation with modified cutoff points in IgA nephropathy patients. PLoS One. 2019; 29;14(3):e0214414.
3. Inagaki K, Yasuda Y (7 番目), Maruyama S (8 番目、他 5 名) Clinical impact of endocapillary proliferation according to the Oxford classification among adults with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a multicenter retrospective cohort study. BMC Nephrol. 2018;17;19(1):208.
4. Okada R, Yasuda Y (他 4 名) Trace proteinuria by dipstick screening is associated with metabolic syndrome, hypertension, and diabetes. Clin Exp Nephrol. 2018;22(6):1387-1394.
5. Kumar V, Yasuda Y (3 番目), Horio M (4 番目、他 8 名) Existing creatinine-based equations overestimate glomerular filtration rate in Indians. BMC Nephrol. 2018;19(1):22.
6. Inagaki K, Yasuda Y, Maruyama S (11 番目、他 8 名). Seasonal proteinuria changes in IgA nephropathy patients after proteinuria remission. PLoS One, 2017;12(11):e0187607.
7. Kikuchi R, Yasuda Y, Ishii H (8 番目), Maruyama S (11 番目、他 8 名) Urinary and circulating levels of the anti-angiogenic isoform of vascular endothelial growth factor-A in patients with chronic kidney disease. Clin Chim Acta. 2017;475:102-108.

8. Ichii T, Ishii H (4 番目), Yasuda Y (16 番目、他 14 名) Impact of Renal Functional/Morphological Dynamics on the Calcification of Coronary and Abdominal Arteries in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(11):1092-1104.
9. Kaihan AB, Yasuda Y, Maruyama S (10 番目、他 7 名) The Japanese Histologic Classification and T-score in the Oxford Classification system could predict renal outcome in Japanese IgA nephropathy patients. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(6):986-994.
10. Harada K, Ishii H (3 番目), Yasuda Y, (15 番目、他 13 名) Nutrition Status Predicts Severity of Vascular Calcification in Non-Dialyzed Chronic Kidney Disease. *Circ J.* 2017;81(3):316-321.
11. Yamamoto D, Ishii H (3 番目), Yasuda Y (16 番目、他 13 名) Predictors of abdominal aortic calcification progression in patients with chronic kidney disease without hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2016;253:15-21.
12. Nagata T, Yasuda Y (6 番目), Maruyama S (9 番目、他 6 名) Association between 24h Urinary Sodium and Potassium Excretion and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Decline or Death in Patients with Diabetes Mellitus and eGFR More than 30 ml/min/1.73m². *PLoS One.* 2016;11(5):e0152306.
13. Sawai A, Yasuda Y, Maruyama S (8 番目、他 8 名) Impact of noninvasive cardiovascular screening programs as a predictor of cardiovascular events among asymptomatic chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol*, 2016;20(3):416-24.
14. Hamada M, Yasuda Y, Maruyama S (8 番目、他 6 名) The effectiveness and safety of modest exercise in Japanese patients with chronic kidney disease: a single-armed interventional study. *Clin Exp Nephrol*, 2016;20(2):204-11.
15. Takayama Y, Yasuda Y, Ishii H (11 番目), Maruyama S, (12 番目、他 7 名) Relationship between abdominal aortic and coronary artery calcification as detected by computed tomography in chronic kidney disease patients. *Heart Vessels.* 2016;31(7):1030-7.
16. Shimbo Y, Ishii H (3 番目), Yasuda Y, (12 番目), Maruyama S (13 番目、他 10 名) Association of Estimated Glomerular Filtration Rate and Proteinuria With Lipid-Rich Plaque in Coronary Artery Disease. *Circ J*, 2015;79(10):2263-70.
17. Kim BS, Yasuda Y (10 番目), Horio M, (12 番目、他 12 名) Is the new GFR equation using inulin clearance a more accurate method for Asian patients? *Clin Nephrol.* 2015;84(12):331-8.
18. Tatami Y, Yasuda Y, Ishii H (4 番目), Maruyama S (13 番目、他 10 名) Impact of abdominal aortic calcification on long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2015;243(2):349-55.
19. Shibata K, Yasuda Y, Maruyama S (7 番目、他 8 名) Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(6):1107-13.
20. Horio M, Yasuda Y (3 番目、他 5 名) Effects of serum albumin and glycosylated albumin levels on performance of the Japanese GFR equation based on serum cystatin C. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(4):626-30.
21. Baba M, Horio M (3 番目), Yasuda Y (5 番目), Maruyama S (8 番目、他 5 名) Longitudinal

Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects. PLoS One. 2015;10(6):e0129036.

22. Nagata T, Yasuda Y, Maruyama S (9 番目、他 6 名) Clinical impact of kidney function on presepsin levels. PLoS One. 2015;10(6):e0129159.

〔学会発表〕(計 3 件)

- 1 Kaihan Ahmad Baseer, Yasuda Yoshinari, Maruyama Shoichi, 他 3 名. Clinical Impact of Endocapillary Proliferation with Modified Cutoff Point in IgA Nephropathy Patients. Kidney Week 2018. 2018/10/23-28. San Diego, USA.
- 2 Ahmad Baseer Kaihan, Yoshinari Yasuda, Shoichi Maruyama, 他 5 名. Clinical impact of modified MESCC classifications for renal outcome among Japanese IgA nephropathy patients. 第 61 回日本腎臓学会学術総会, 2018/6/8-10, 新潟県.
- 3 Ahmad Baseer Kaihan, Yoshinari Yasuda, Shoichi Maruyama, 他 6 名. 30% GFR decline in 2 year was not observed among 45.6% CKD patients initiated hemodialysis: A longitudinal GFR trajectory analysis. 第 61 回日本腎臓学会学術総会, 2018/6/8-10, 新潟県.

〔図書〕(計 3 件)

1. 安田宜成(分担執筆) 腎臓専門医のための CKD 診療 Q & A. 東京医学社 2018、213、22 - 25
2. 安田宜成(分担執筆) 今日の治療指針 2016. 医学書院、2016、2096、656 - 660
3. 安田宜成(分担執筆) 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第 7 版 診断と治療社 2016、720、619 - 684

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：堀尾 勝

ローマ字氏名：(HORI, masaru)

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学(系)研究科(研究院)

職名：准教授

研究者番号(8桁)：20273633

研究分担者氏名：丸山 彰一

ローマ字氏名：(MARUYAMA, shoichi)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：10362253

研究分担者氏名：石井 秀樹

ローマ字氏名：(ISHII, hideki)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号(8桁)：90456674

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：井関 邦敏

ローマ字氏名：(ISEKI, kunitoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。