

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 22 日現在

機関番号：83301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461213

研究課題名(和文)急速進行性腎炎症候群の再燃・再発を予測し長期予後を反映するバイオマーカーの検索

研究課題名(英文) Research of biomarkers that predict relapse of rapidly progressive glomerulonephritis and reflect long-term prognosis.

研究代表者

北川 清樹 (Kitagawa, Kiyoki)

独立行政法人国立病院機構(金沢医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：60436821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：急速進行性腎炎症候群(RPGN)は、急速に進行する腎不全症候群である。わが国で5番目に多い透析導入原疾患であり、2年生存率が約80%と生命予後も不良である。この腎予後および生命予後に、原疾患の再燃および感染症併発が関連することが報告されている。本研究ではRPGNの予後改善を目的として、再燃および感染症併発に関連する因子について検討した。その結果、診断時の疾患活動性および寛解時の臓器障害の程度に関する指標マーカーが再燃および感染症併発に最も関連することが示された。更なる予後改善のためには、疾患活動性や臓器障害の程度が高い症例に対する免疫抑制療法の確立が重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The prevention of relapse and infection complications during remission maintenance therapy is required to improve the prognosis of patients with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). The clinicopathological characteristics of patients with RPGN were examined to determine the risk factors for relapse or infectious complications after remission induction therapy. As results of this study, the relation of organ damage severity at remission to relapse has been shown for patients with RPGN. In addition, disease activity at diagnosis and severity of organ damage at remission are related to infectious complications. Further investigations of treatment methods for patients with high disease activity at diagnosis and severe organ damage at remission are required to further improve the prognosis of RPGN patients.

研究分野：腎臓病

キーワード：急速進行性腎炎症候群 再燃 感染症

1. 研究開始当初の背景

末期腎不全により透析導入となる患者は増加の一途をたどっている。日本透析医学会の統計調査では 2011 年末のわが国の慢性維持透析患者数は 30 万人を超えており、毎年約 1 万人のペースで増加している。その中で急速進行性腎炎症候群 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) は腎機能予後および生命予後不良な腎疾患である。本疾患は近年中高齢者に増加しており、わが国の維持透析導入原疾患の 5 位に位置している。さらに近年の症例においても発症後の 1 年生存率が約 80%と報告されている。腎機能予後および生命予後の観点から早急な対策が必要とされている腎疾患の一つである。RPGN の予後改善のためには腎機能障害の軽度な発症早期に RPGN を疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関に速やかに紹介することが重要である。近年では早期診断および治療の開始により早期の腎機能予後および生命予後が改善している。しかし長期予後は依然として改善していない。死因として感染症の頻度が高いため、治療におけるステロイドや免疫抑制剤の調節が重要である。RPGN 診療指針においても、特に高齢者例に対して過剰な免疫抑制療法を避けることが示されている。2002 年の診療指針の刊行後は生命予後が改善した一方で、腎炎の再燃・再発が増加していることも報告されている。感染症が死因となる一方で再燃・再発例が増加する理由として、本疾患の活動性を適切に評価し、活動性に合わせた免疫抑制療法を行うことが難しいことが挙げられる。現時点では検尿所見、炎症所見や抗好中球細胞質抗体価などを指標に免疫抑制剤の調整が行われている。しかしこれらのマーカーは再燃・再発を予測するには不十分であり、過剰あるいは不十分な免疫抑制療法に陥りやすい。このため各症例の再燃・再発を予測し疾患活動性や長期予後を反映するバイオマーカー・臨床検査・指標を検索することは重要な課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、RPGN の再燃・再発を予測し疾患活動性および長期予後を鋭敏に反映するバイオマーカーを確立することで、最終的には RPGN の腎機能予後および生命予後を改善することを目的とする

3. 研究の方法

金沢大学附属病院腎臓内科および関連施設で RPGN と診断した症例の臨床所見、尿検体・血液検体・病理検体を用いて、再燃・再発を予測し疾患活動性や長期予後を反映するバイオマーカー・臨床検査・指標を確立する。

4. 研究成果

わが国では 2002 年に RPGN の診療指針が刊行されている。このため現在の診療指針に準じた治療を行った症例における再燃・再発に関連する因子を抽出するために、金沢大学附属病院および関連施設にて 2002 年以降に RPGN と診断した 52 例において検討した。観察期間中に 12 例 (23%) が再燃した (観察期間の中央値 729 日)。再燃に関連する因子を Cox 比例ハザードモデルにて検討したところ、臨床所見では寛解時の臓器障害の程度を反映する Vasculitis damage index (VDI) 値、診断時の腎病理所見では細胞性半月体形成率が抽出された (表 1)。さらにこれらの因子で解析を行ったところ、VDI 値が最も再燃に関連する因子として抽出された (hazard ratio (HR) 3.36, 95% confidence interval (CI) 1.58 - 7.12, P<0.01)。しかし VDI の各項目における解析では、再燃に関連する因子は抽出されなかった。

表 1

a. Clinical findings			
Variable		HR (95% CI)	P-value
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5, 18.5-25.0, ≥25	0.27(0.03 - 3.52)	0.284
Mean blood pressure (mmHg)	<90, 90-120, ≥120	0.36(0.04 - 3.52)	0.383
RVA& at the time of diagnosis (Score 0-63)		0.87(0.69 - 1.09)	0.237
Clinical grade of RPGN at the time of diagnosis (Grade 1-4)		1.31(0.06 - 29.8)	0.865
VDI at remission (Score 0-65)		3.36(1.58 - 7.12)	0.002
Infection disease during the entire course (c, +)		8.20(0.39 - 172)	0.176
b. Treatment			
Variable		HR (95% CI)	P-value
Steroid pulse therapy at induction therapy (c, +)		0.93(0.21 - 4.10)	0.924
Cyclophosphamide at induction therapy (c, +)		0.70(0.12 - 4.10)	0.689
Immunosuppressant at maintenance therapy (c, +)		0.29(0.03 - 2.93)	0.295
Prophylactic administration of ST mixture (c, +)		3.58(0.63 - 20.3)	0.149
c. Laboratory findings			
Variable		HR (95% CI)	P-value
Proteinuria (g/day)	<1.0, 1.0-3.5, ≥3.5	2.18(0.73 - 6.53)	0.163
Serum Cr (mg/dL)	<3, 3-6, ≥6	0.65(0.11 - 3.86)	0.614
Serum Alb (g/dL)	<3, 3-3.3, ≥3.3	0.93(0.22 - 4.03)	0.930
CRP (mg/dL)	<2.6, 2.6-10, ≥10	2.27(0.65 - 7.92)	0.197
MPO-ANCA (EU)	<10, ≥10	4.37(0.46 - 41.4)	0.199
d. Pathological findings			
Variable		HR (95% CI)	P-value
Crescent formation (<30%, 30-50%, 50-80%, ≥80%)		2.26(1.06 - 4.82)	0.034
Inflammatory cell infiltration (0%, <25%, 25-50%, ≥50%)		3.43(0.52 - 22.5)	0.199
Interstitial fibrosis (0%, <25%, 25-50%, ≥50%)		0.19(0.04 - 1.02)	0.052
Necrotic (score 0-3)		0.20(0.02 - 1.74)	0.146
Adhesions (score 0-3)		0.93(0.23 - 3.75)	0.918

また再燃した症例では感染症の併発率が高く、感染症の併発が腎機能予後および生命予後に関連していた (図 1 - 2)。

図 1 Renal survival curve

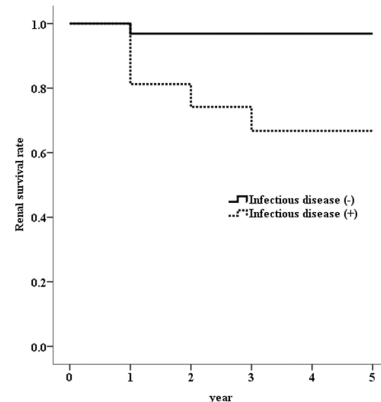
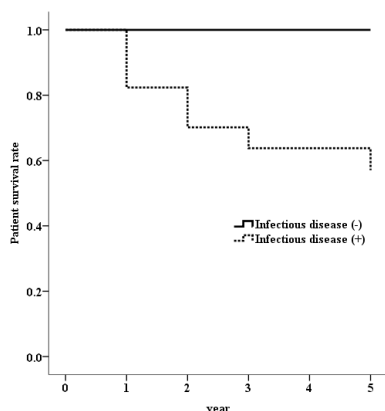


図2 Patient survival curve



このため感染症併発に関連する因子をCox比例ハザードモデルにて検討したところ、診断時の疾患活動性を反映するRPGNの臨床重症度、治療開始時の血清クレアチニン値とIgG値、および寛解導入療法の際のシクロフォスファミドの使用が抽出された(表2)。さらにこれらの因子にて解析を行ったところ、RPGNの臨床重症度が感染症の併発に最も関連する因子として抽出された(HR 5.30, 95% CI 1.41 - 19.9, P=0.01)。

表2

a. Clinical findings			
Variable	HR (95% CI)	P-value	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5, 18.5-25.0, ≥25)	0.72 (0.24 - 2.14)	0.548
Mean blood pressure (mmHg)	<90, 90-120, ≥120)	0.62 (0.18 - 2.21)	0.462
BVAS at the time of diagnosis (Score 0-63)		1.11 (0.97 - 1.25)	0.084
Clinical grade of RPGN at the time of diagnosis (Grade 1-4)		5.30 (1.41 - 19.9)	0.014
VDW at remission (Score 0-65)		1.27 (0.81 - 1.99)	0.299
Onset of relapse / recurrence (-, +)		1.81 (0.39 - 172)	0.573
b. Treatment			
Variable	HR (95% CI)	P-value	
Steroid pulse therapy at induction therapy (-, +)		0.57 (0.15 - 2.14)	0.401
Cyclophosphamide at induction therapy (-, +)		3.28 (1.01 - 9.87)	0.035
Immunosuppressant at maintenance therapy (-, +)		0.15 (0.02 - 1.32)	0.087
Prophylactic administration of ST mixture (-, +)		1.91 (0.58 - 6.28)	0.286
c. Laboratory findings			
Variable	HR (95% CI)	P-value	
Proteinuria (g/day)	<1.0, 1.0-3.5, ≥3.5)	0.52 (0.15 - 1.80)	0.324
Serum Cr (mg/dl)	<3, 3-6, ≥6)	4.58 (1.64 - 12.8)	0.004
Serum IgG (mg/dl)	<1695, ≥1695)	5.34 (1.21 - 23.6)	0.027
CRP (mg/dl)	<16, 2.6-16, ≥16)	0.63 (0.17 - 1.10)	0.079
MPO-ANCA (AU)	<10, ≥10)	0.53 (0.09 - 3.00)	0.471
d. Pathological findings			
Variable	HR (95% CI)	P-value	
Crescentic formation (≤30%, 30-50%, 50-80%, ≥80%)		1.11 (0.63 - 1.94)	0.723
Inflammatory cell infiltration (0%, <25%, 25-50%, ≥50%)		1.11 (0.50 - 2.48)	0.801
Interstitial fibrosis (0%, <25%, 25-50%, ≥50%)		0.60 (0.18 - 1.93)	0.108
Atherosclerosis (score 0-3)		1.22 (0.50 - 2.96)	0.663

以上の結果から、わが国のRPGN診療指針が刊行された2002年以降に発症したRPGN例において、寛解時の臓器障害の程度が再燃に関連することが示された。また診断時の疾患活動性がその後の感染症併発に関連することが示された。

<引用文献>

1) Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with

microscopic polyangiitis. Clin Exp Nephrol. 2015 Nov 20. [Epub ahead of print]

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

1) Kitagawa K, Furuichi K, Shinozaki Y, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Long-term observations of clinicopathological characteristics and outcome of Japanese patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis. Clin Exp Nephrol. 査読有. Vol 17(6). 2013. pp.858-65. DOI: 10.1007/s10157-013-0798-4.

2) Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. Clin Exp Nephrol. 査読有. 2015 Nov 20. [Epub ahead of print]

[学会発表](計 5件)

1) Kitagawa K, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Clinicopathological characteristics and outcomes of Japanese patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis. ISN World Congress of Nephrology 2013. 2013年6月. Hong Kong.

2) Kitagawa K, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Risk factor associated with relapse in Japanese patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis. The ISN Nexus Symposium 2014, 2014年4月. Bergamo (Italy).

3) 北川 清樹, 相良 明宏, 遠山 直志, 北島 信治, 岩田 恭宜, 清水 美保, 古市 賢吾, 和田 隆志: ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎の再燃危険因子の検討. 第56回日本腎臓学会総会. 2013年5月. 東京.

4) 北川 清樹, 伊勢 拓之, 古市 賢吾, 和田 隆志: ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎における感染症併発の危険因子の検討. 第57回日本腎臓学会総会. 2014年7月. 横浜.

5) 北川 清樹, 湯浅貴博, 越野瑛久, 牧石祥平, 古市 賢吾, 和田 隆志. ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎における再燃および感染症併発に関連する因子の検討. 第 59 回日本腎臓学会総会. 2016 年 6 月. 横浜.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北川 清樹 (KITAGAWA Kiyoki)  
金沢大学附属病院血液浄化療法部 助教  
独立行政法人国立病院機構金沢医療センター臨床研究部  
研究者番号: 60436821

### (2) 研究分担者

和田 隆志 (WADA Takashi)  
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 血液情報統御学 教授  
研究者番号: 40334784