

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K17389

研究課題名(和文)腎生検組織所見を用いた腎疾患コホート研究の確立

研究課題名(英文) Establishment of a cohort study of renal disease including histological findings from renal biopsies

研究代表者

柴田 幹子(Mikiko, Shibata)

大阪公立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：10802829

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)：慢性腎臓病の原因の多くを占める慢性糸球体腎炎は単一の疾患名ではなく症候群であり、IgA腎症や膜性腎症など多くの疾患を含み、腎生検による組織診断が必須となる。本研究の主目的は腎生検組織所見を含む腎疾患患者コホートの確立であった。まず頻度の高いIgA腎症について最長20年の長期予後を検討するためのデータベースの整備を行った。また、全腎生検症例を対象とするコホート研究を立ち上げるため、入力作業も進めた。IgA腎症患者の最長20年の長期腎予後について、扁桃腺摘出術はステロイド治療と独立して有意に腎機能低下のリスクを低下させた。また、扁桃腺摘出術は尿所見寛解についても有意に改善させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎生検で確定診断したIgA腎症患者について最長20年のデータベースの整備を行った。このデータベースを用いることで、腎生検組織所見などの検査所見と長期腎予後や尿所見寛解の検討、また、高血圧症をはじめとする他の生活習慣病発症についての危険因子の検討ができ、IgA腎症患者へ多くのエビデンスを提供可能と考える。

研究成果の概要(英文)：Chronic glomerulonephritis encompasses many diseases, including IgA nephropathy and membranous nephropathy, and a definitive diagnosis requires renal biopsy. The main objective of this study was to establish a cohort study including renal biopsy findings. First, a database was developed to examine the long-term prognosis of IgA nephropathy, which is a highly frequent disease, for up to 20 years. We also proceeded with the input work to set up a cohort of all renal biopsy cases.

Regarding the long-term renal prognosis of IgA nephropathy patients for up to 20 years, patients who underwent tonsillectomy had significantly less renal function decline compared with patients who did not undergo tonsillectomy, independent of steroid therapy. The effect of tonsillectomy on urinary remission was also significant, independent of steroid treatment.

研究分野：疫学

キーワード：腎生検 IgA腎症 慢性腎臓病

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

透析や移植を必要とする末期腎不全患者は世界中で増加傾向であり、わが国の維持透析患者数についても、2015年末の時点で約32万人と増加の一途をたどっている。慢性腎臓病は末期腎不全の重要な危険因子であり、腎機能の低下、蛋白尿の増加により末期腎不全や死亡のリスクが上昇することが知られている。しかし、これまで慢性腎臓病として検討されているのは、ほとんどが腎機能低下と蛋白尿で定義される慢性腎臓病であり、実際は様々な原因疾患を包含している。同じ慢性腎臓病でも原因疾患により予後が大きく異なることが明らかになっており、今後は各々の原因疾患についての詳細な検討が必要となる。

一方、慢性腎臓病の原因の多くを占める慢性糸球体腎炎は単一の疾患名ではなく症候群であり、IgA腎症や膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症など多くの疾患を含み、腎生検による組織診断が必須となる。

大阪市立大学大学院医学研究科産業医学(2022年より大阪公立大学大学院医学研究科産業医学)ではこれまでに、大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科との共同研究において、腎生検を行いIgA腎症と診断された患者についての回顧的コホート研究を行い、7年間の腎予後を検討する研究を行ってきた。また、職域の大規模前向きコホート研究であるThe Kansai Healthcare Studyを立ち上げ、2型糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病の危険因子を多数検討してきており、慢性腎臓病に関しても様々な検討を行ってきた。一方、大阪市立総合医療センターでは単一施設で1997年から現在に至るまで長期にわたり腎生検症例の尿・血液データ、腎ドップラー超音波検査所見、24時間血圧などの検査所見や組織標本を保存しており、信頼性の高いデータベースを構築可能である。

本研究では、腎生検で確定診断したIgA腎症や膜性腎症などの疾患に対して腎生検組織所見や腎ドップラー超音波検査所見などの種々の検査所見、治療経過等を適切に評価し、腎予後や治療効果に影響する因子について検討する。そのために、既存のIgA腎症患者のデータベースに最長約20年の追跡データを加えて整備するとともに、全腎生検症例のコホート研究を立ち上げる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科で腎生検を行いIgA腎症と診断された患者についての既存のデータベースに、最長約20年の追跡データを加えて整備し、長期腎予後を検討することと、全腎生検症例を対象とするコホート研究に着手することである。IgA腎症患者のデータベースにおいては以下の検討を行う。

- (1) IgA腎症患者の長期腎予後に関連する因子の検討
- (2) IgA腎症患者の尿所見寛解に関連する因子の検討
- (3) IgA腎症患者の高血圧発症に関連する因子の検討

### 3. 研究の方法

1997年4月以降に大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科で腎生検を行った患者を対象にしたコホートを立ち上げる。倫理委員会の承認前に腎生検を行った患者は回顧的コホート、承認後に腎生検を行う患者は前向きコホートとして、今後永続的に本コホート研究に組み入れるとともに追跡調査を実施する。

#### (1) 対象:

1997年4月以降に大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科で腎生検を行った患者。

#### (2) 観察及び検査項目:

現病歴、既往歴、家族歴、喫煙、飲酒を含めた詳細な問診。

身長、体重、血圧測定、血液検査、尿検査、蓄尿検査、腎ドップラー超音波、腎生検など。

腎生検組織検査(糸球体、尿細管・間質、血管を評価)。

ステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、扁桃腺摘出術の有無などの治療内容。

#### (3) データの入力:

データの入力に関しては、研究代表者が大阪市立総合医療センター内で行う。個人情報適切に管理した。

#### (4) 統計解析:

登録時のデータを中央値(四分位範囲)、パーセントにて示した。長期予後や尿所見寛解、高血圧発症に関連する因子を検討する際には、Cox比例ハザードモデルを用いて解析を行った。解析は、STATA 17及びSTATA 18を用いた。

### 4. 研究成果

#### (1) 最長約20年となるIgA腎症患者のデータベースを整備

1997年4月から2007年12月に腎生検を行い確定診断を受けたIgA腎症患者の既存のデータベースに、最長約20年となる追跡データを加えたデータベースを整備した。

- (2) 登録時のデータと治療法：腎生検によって IgA 腎症と診断され、1 年以上フォローアップできた 200 名についての登録時のデータを下記に記す。男性が 33.5%、年齢は中央値 31.0 歳で、蓄尿による 24 時間尿蛋白の中央値は 344.1 mg/日であった。血尿スコアは定性の結果を、(-)=0、(±)=0.5、(+)=1、(++)=2、(+++)=3 として数値化したものであり、中央値が 2.33 であった。診断後に行われた治療法は、扁桃腺摘出術が 35.0%、ステロイド治療が 34.5%、RAS 阻害薬内服が 49.0%であった。腎生検組織所見については下記の表に示す。

n=200	
腎生検所見	
メサンギウムスコア	0.54 (0.36-0.80)
分節性硬化または癒着, %	14.3 (6.6-26.2)
管内細胞増多あり (%)	41.0
間質の線維化割合 (0-25/26-50/51%-) (%)	91.0/6.0/3.0
半月体スコア (0/1/2) (%)	61.5/37.5/1.0

登録時のデータを中央値（四分位範囲）、パーセントにて示した。

- (3) IgA 腎症患者の長期腎予後に関連する因子の検討：

アウトカムは腎機能低下として、eGFR が腎生検時から 3 割を超えて低下した場合と定義した。解析は Cox 比例ハザードモデルを使用し、共変量として臨床所見（年齢、性別、平均血圧、eGFR、1 日尿蛋白量、尿潜血）あるいは腎生検組織所見（メサンギウムスコア、管内増殖、分節性硬化もしくは癒着、尿細管萎縮もしくは間質線維化）を用いた。観察期間中央値 9.8 年の間に 60 例が腎機能低下に至った。臨床所見を補正した場合、腎機能低下発症に対する扁桃腺摘出術のハザード比 (HR) (95%信頼区間) は 0.25 (0.12-0.53) と有意にリスクを低下させ、ステロイド治療併用の有無で補正を行っても、ステロイド治療とは独立して扁桃腺摘出術の効果 (HR 0.42 (0.18-0.96)) が有意に認められた。また年齢、性別、腎生検組織所見で補正を行った場合にも、扁桃腺摘出術の HR は 0.30 (0.14-0.63) と有意であった。IgA 腎症患者の長期予後に関して、扁桃腺摘出術が腎機能低下のリスクを有意に低下させた。

- (4) IgA 腎症患者の尿所見寛解に関連する因子の検討：

アウトカムは尿所見寛解として、3 ヶ月毎のフォローアップにおいて、試験紙法で尿蛋白 (±) 以下かつ尿潜血 (±) 以下が 2 回連続した場合と定義した。解析方法及び共変量については上記 (3) と同様である。観察期間中央値 4.3 年 (四分位範囲 1.9-9.1 年) において 141 例が尿所見寛解に至った。臨床所見を補正した場合、尿所見寛解に対する扁桃腺摘出術の HR は 2.46 (1.71-3.54) と有意であった。さらに、ステロイド治療の併用の有無で補正を行っても、ステロイド治療とは独立して扁桃腺摘出術の効果 HR 1.77 (1.15-2.71) は有意に認められた。また年齢、性別、腎生検組織所見で補正を行った場合にも同様の結果が得られた。IgA 腎症患者において、ステロイド治療とは独立して扁桃腺摘出術が有意に尿所見寛解の効果をもたらした。

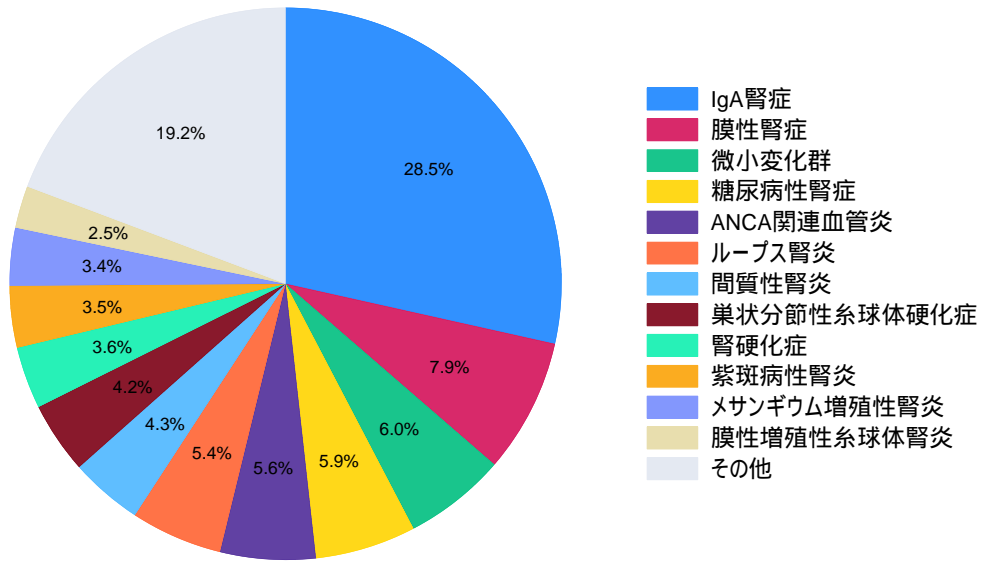
- (5) IgA 腎症患者の高血圧発症に関連する因子の検討：

高血圧発症のアウトカムとして、収縮期血圧が 140mmHg 以上または拡張期血圧が 90mmHg 以上と定義した。多変量解析では、腎生検時の年齢、性別、body mass index (BMI)、血清クレアチニン値、1 日尿蛋白量、飲酒の有無、喫煙の有無、RAS 阻害薬内服の有無を共変量とした。観察期間中央値 7.1 年 (四分位範囲 2.3-11.5 年) で 75 例が高血圧を発症した。高血圧発症者は非発症者と比較して、年齢、BMI、血清クレアチニン値が高く、1 日尿蛋白量が多い傾向であった。多変量解析では、高血圧発症に対する年齢、BMI、1 日尿蛋白量の HR は有意に上昇し、各々の HR は年齢 (5 歳毎) 1.18 (95%信頼区間 1.06-1.32)、BMI 1.12 (1.05-1.19)、1 日尿蛋白量 (0.1g/日毎) 1.04 (1.01-1.07) であった。腎生検時の年齢、BMI、1 日尿蛋白量は高血圧発症の危険因子であった。

- (6) 全腎生検症例のコホートの立ち上げ：

1997 年 4 月 1 日から 2023 年 8 月 31 日までの期間に腎生検を行った患者数は 2955 例であり、診断名の入力を行った。そのうち初回腎生検症例は 2635 例であり、内訳は IgA 腎症が 28.5% と最多であり、続いて膜性腎症 7.9%、微小変化群ネフローゼ症候群 6.0%、糖尿病性腎症 5.9%、ANCA 関連血管炎 5.6% と続いた (グラフ参照)。

# 確定診断名



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mikiko Shibata, Hideo Koh, Kyoko Kogawa Sato, Masahiro Hamada, Yuka Takeuchi, Ryuichi Kunishige, Aoi Matsuki, Yuko Sakata, Keita Kadosawa, Katsushi Nagatsuji, Daisuke Yamazaki, Chizuko Kitabayashi, Takashi Morikawa, Yoshio Konishi, Tomoshige Hayashi
2. 発表標題 Association between blood pressure components and renal histologic findings in patients with IgA nephropathy
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田幹子、濱田真宏、松井葵、坂田侑子、門澤啓太、長辻克史、竹内由佳、山崎大輔、北林千津子、森川貴、小西啓夫
2. 発表標題 IgA腎症患者における扁桃と長期予後との関連
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田真宏、柴田幹子、松木葵、門澤啓太、坂田侑子、長辻克史、竹内由佳、山崎大輔、北林千津子、森川貴、小西啓夫
2. 発表標題 扁桃がIgA腎症の尿所見寛解に及ぼす影響
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田幹子、濱田真宏、長辻克史、山崎大輔、北林千津子、森川貴、小西啓夫
2. 発表標題 腎生検で診断されたIgA腎症患者における高血圧発症に関与する因子についての検討
3. 学会等名 第9回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------