

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08600

研究課題名(和文) MGRS関連腎症の臨床疫学と沈着蛋白に着目した腎・生命予後の検討

研究課題名(英文) Clinical epidemiology of MGRS-associated kidney diseases

研究代表者

林 宏樹 (HAYASHI, Hiroki)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10378086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：M蛋白関連腎症を伴うが血液悪性腫瘍の診断・治療介入基準を満たさない疾患群をMGRSと称するが、稀少性から臨床疫学データは皆無である。我々は生検診断に基づくM蛋白関連腎症コホートを構築し、悪性B細胞/形質細胞腫瘍群(BCM/PCM)を対照にMGRSを、横断的かつ縦断的に検証した。その結果、BCM/PCMは「量」を背景に急性の腎症候で円柱腎症の組織像が、MGRSは「質」を背景に慢性の腎症候で多様な糸球体沈着症の組織像が典型的であった。BCM/PCMに比し、MGRSはClone Directed Therapyの実施割合が低く、そのためか、腎ならびに生命予後は良好ではない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単クローン性の免疫グロブリン(M蛋白)が関与するM蛋白関連腎症のうち、血液悪性腫瘍の診断および治療介入基準を満たさない血液疾患群をMGRSと総称することが提唱されて久しいが、その稀少性から臨床疫学データは皆無である。我々はこれまでに報告の無いMGRSならびにMGRS関連腎症の臨床疫学データを、自施設のコホートと我が国の腎生検レジストリーから、世界に先駆け明らかにした。本研究は、これまでは疾患概念にとどまったMGRSを、「各科の密な連携により、早期診断・早期介入することが重要な予後不良な疾患群である」と、認識をあらためよう啓発する責務を負う研究であると位置づけている。

研究成果の概要(英文)：Although the term MGRS has long been proposed for a group of hematologic diseases with M-protein-associated nephropathy that do not meet the diagnostic and interventional criteria for hematologic malignancies, clinical epidemiological data are limited due to the rarity of the disease. We established a cohort of patients with M-protein-associated nephropathy and examined the pathological and clinical features of MGRS cross-sectionally and longitudinally, using malignant B-cell tumors/ malignant plasma cell tumors (BCM/PCM) as controls. Typical cases of BCM/PCM showed acute renal symptoms and cast nephropathy with "M protein quantity" problem, while typical cases of MGRS showed chronic renal symptoms and various glomerular lesions with "M protein quality" problem. Compared to BCM/PCM, MGRS patients were less frequently treated with Clone Directed Therapy, resulting in a less favorable renal and overall prognosis.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：MGRS M蛋白血症 Clone Directed Therapy

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性度にかかわらず M 蛋白を産生する血液疾患に関連した腎症は多彩で、腎生検による診断を要する。Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) は、骨髄腫へ進展しようという tumor burden の観点から経過観察が重要視され、治療適応はない。しかし M 蛋白に起因する腎症を呈する症例は、骨髄腫進展例以上の頻度であることが明らかとなり、“Glomerulonephritis with MGUS”といった矛盾を含んだ診断がなされてきた。そこで 2012 年に International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG) によって MGUS に限らず血液悪性腫瘍の診断/介入基準を満たさないものの、M 蛋白によって腎障害を生じる血液疾患群を monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) と称することが提案され (Blood. 2012), 2017 年には明確に定義された (Nat Rev Nephrol. 2019)。加えて MGRS により惹起される腎疾患群は、包括した概念として MGRS 関連腎症と称することとなった。その結果、疾患概念としての MGRS は認知度を増したが、多彩な臨床像および病理像を呈する MGRS 関連腎症の内訳や、腎予後、生命予後といった臨床疫学データの報告は皆無である。

2. 研究の目的

本研究は血液学的には治療対象とならない MGRS の臨床・病理像を、横断的かつ縦断的に明らかにすることで、「MGRS として適切にカテゴライズすることの重要性、および、MGRS に対して血液悪性腫瘍に準じ積極的に介入することの有益性を示す。」ことを目的とする。

3. 研究の方法

過去 11 年間の臨床情報、病理組織所見が紐づくオールジャパンの大規模腎生検レジストリー (J-RBR) から MGRS および B cell malignancy/Plasma cell malignancy (BCM/PCM) を抽出し、横断的に一般化線形モデルで、MGRS 群、BCM/PCM 群の臨床像・病理像を比較検討した。

また、藤田医科大学病院で腎生検によって、M 蛋白関連腎症と診断された MGRS および BCM/PCM を抽出し、腎死・生命予後について、生存時間分析で比較検討した。

4. 研究成果

A. J-RBR 症例の横断研究

2007-2017 年に腎生検を実施した全 129 施設、38,319 例中 262 例 (0.68%) に M 蛋白関連腎症の疑いがあり、160 例 (0.42%) が M 蛋白関連腎症と診断された。その原因となる血液疾患は、BCM/PCM が 84 例で、MGRS が 76 例であった。BCM/PCM は「量」の問題を背景に急性の腎症候で円柱腎症の組織像が、MGRS は「質」の問題を背景に慢性の腎症候で多様な糸球体沈着症の組織像が典型的であった (表 1 と 2)。

表 1

腎症候	M蛋白関連腎症, n(%)	
	BCM/PCM関連腎症	MGRS関連腎症
急性腎障害	29 (35)	0 (0)
急性腎炎症候群	1 (1)	0 (0)
急速進行性腎炎症候群	10 (12)	3 (4)
ネフローゼ症候群	20 (24)	38 (50)
慢性腎炎症候群	20 (24)	30 (39)
高血圧に伴う腎疾患	0 (0)	2 (3)
代謝疾患に伴う腎疾患	2 (2)	1 (1)
その他	2 (2)	2 (3)
計	84 (100)	76 (100)

表 2

腎病理像	M蛋白関連腎症, n(%)	
	BCM/PCM関連腎症	MGRS関連腎症
糸球体病変		
腎アロイトーシス	12 (14)	37 (49)
MIDD	9 (11)	9 (12)
PGNMID	0 (0)	1 (1)
他の沈着症	1 (1)	2 (3)
MPGN	0 (0)	5 (7)
MGA	2 (2)	4 (5)
腎硬化症	2 (2)	8 (11)
他の糸球体疾患	1 (1)	8 (11)
間質尿管病変		
円柱腎症	53 (63)	1 (1)
TIN	0 (0)	1 (1)
ATI	3 (4)	0 (0)
LCPT	1 (1)	0 (0)
計	84 (100)	76 (100)

B. 藤田医科大学病院症例の縦断研究

2003 年から 2021 年までに腎生検を実施した 1408 例のうち、単クローン性の免疫グロブリンが血中、尿中、組織中のいずれかで検出されたのは 56 例であった。そのうち M 蛋白関連腎症と診断された 43 例を解析対象とした。その背景となる血液疾患は BCM/PCM が 17 例、MGRS が 26 例であった (表 3)。MGRS の BCM/PCM に対する Cr, eGFR、骨髄の単クローン性形質細胞割合の平均差は、それぞれ -2.70mg/dL, 26.73mL/min/1.73m<sup>2</sup>, -19.67% (いずれも P<0.001) で、AKI/AKD のオッズ比は 0.02 (P<0.001) であった (表 4)

表 3

	MGRS n=26	BCM/PCM n=17
Age, y	65.5 (59.5 to 73.0)	65.0 (61.0 to 73.0)
Male sex, n (%)	12 (46.2)	9 (52.9)
Hemoglobin, g/dL	11.5 (10.4 to 14.1)	8.4 (7.7 to 10.3)
Albumin, g/dL	3.00 (2.60 to 4.20)	3.70 (2.90 to 4.30)
Adjusted calcium, mg/dL	9.65 (9.30 to 10.27)	10.10 (9.40 to 10.50)
Creatinine, mg/dL	1.23 (0.78 to 1.62)	4.51 (1.97 to 5.01)
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	47.75 (31.10 to 60.95)	12.10 (10.00 to 20.10)
Urinary protein to creatinine ratio, g/g	3.01 (1.16 to 5.13)	3.20 (2.38 to 4.56)
<b>Renal manifestation<sup>*</sup></b>		
AKI/AKD, n (%)	3 (11.5)	14 (82.4)
RPGN, n (%)	3 (11.5)	1 (5.9)
CGN n (%)	14 (53.8)	0 (0.0)
NS, n (%)	8 (30.8)	3 (17.6)
Renal dysfunction w/o hematuria or proteinuria, n (%)	1 (3.8)	0 (0.0)
Overflow proteinuria, n (%)	5 (21.7)	13 (86.7)
<b>Renal pathological findings<sup>†</sup></b>		
Light-chain cast nephropathy, n (%)	1 (3.8)	12 (70.6)
MIDD, n (%)	3 (11.5)	5 (29.4)
Immunoglobulin-related amyloidosis, n (%)	14 (53.8)	3 (17.6)
LCPT, n (%)	4 (15.4)	0 (0.0)
Cryoglobulinemic GN, n (%)	5 (19.2)	1 (5.9)
PGNMID, n (%)	1 (3.8)	0 (0.0)
Crystal storing histiocytosis	1 (3.8)	0 (0.0)
TMA, n (%)	1 (3.8)	1 (5.9)
<b>Hematologic diagnosis</b>		
MGUS, n (%)	7 (26.9)	-
Systemic AL amyloidosis, n (%)	14 (53.8)	-
Smoldering multiple myeloma, n (%)	1 (3.8)	-
Smoldering WM/LPL, n (%)	1 (3.8)	-
POEMS syndrome, n (%)	1 (3.8)	-
Idiopathic cryoglobulinemia (type II), n (%)	1 (3.8)	-
Unknown, n (%)	1 (3.8)	-
Symptomatic multiple myeloma, n (%)	-	15 (88.2)
Symptomatic WM/LPL, n (%)	-	1 (5.9)
Hepatic MALT lymphoma, n (%)	-	1 (5.9)
Clonal plasma cells in bone marrow, %	3.10 (1.42 to 5.55)	18.50 (11.03 to 26.25)
β2-microglobulin, md/L	2.87 (2.10 to 5.85)	12.28 (8.49 to 16.95)
dFLC, mg/L	158 (74 to 250)	3470 (1713 to 4842)
<b>Serum monoclonal Ig, n (%)</b>		
Detectable	18 (69.2)	16 (94.1)
Undetectable	8 (30.8)	1 (5.9)
<b>Urinary monoclonal Ig, n (%)</b>		
Detectable	14 (53.8)	15 (88.2)
Undetectable	12 (46.2)	2 (11.8)

表 4

	MGRS	BCM/PCM	
		MD (95% CI)	P-value
Hemoglobin <sup>*</sup> , g/dL	2.25 (0.63 to 3.87)	0 (Ref.)	0.009
Albumin <sup>†</sup> , g/dL	-0.33 (-0.93 to 0.25)	0 (Ref.)	0.274
Adjusted calcium <sup>*</sup> , mg/dL	-0.43 (-1.12 to 0.24)	0 (Ref.)	0.216
Creatinine <sup>†</sup> , mg/dL	-2.70 (-4.05 to -1.34)	0 (Ref.)	<0.001
eGFR <sup>†</sup> , mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	26.73 (12.26 to 41.20)	0 (Ref.)	<0.001
Urinary protein to creatinine ratio <sup>†</sup> , g/g	-0.63 (-2.63 to 1.36)	0 (Ref.)	0.536
Clonal plasma cell in bone marrow <sup>†</sup> , %	-19.67 (-29.15 to -10.19)	0 (Ref.)	<0.001
β2-microglobulin <sup>*</sup> , md/L	-68.24 (-228.57 to 92.07)	0 (Ref.)	0.41
dFLC <sup>*</sup> , mg/L	-3995 (-7722 to -267)	0 (Ref.)	0.046
		OR (95% CI)	P-value
AKI/AKD <sup>†</sup>	0.02 (0.004 to 0.137)	1 (Ref.)	<0.001

Abbreviations: AKD, acute kidney disease; AKI, acute kidney injury; BCM, B cell malignancy; CI, confidence interval; dFLC, difference between involved and uninvolved free light chains; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; MD, mean difference; OR, odds ratio; PCM, plasma cell malignancy; Ref., reference.

\* MDs and ORs were adjusted for age, sex, and eGFR.

† MDs were adjusted for age and sex.

観察期間中央値 23.6 (四分位範囲 7.8~58.2) ヶ月の間に, Clone Directed Therapy の実施は MGRS 群では 30.7%であったが, BCM/PCM 群では 88.2%の患者であった. ESKD に進行した症例は, MGRS 群で 1 人年当たり 0.10 人, BCM/PCM 群で 1 人年当たり 0.25 人だった. 全死亡率は, MGRS 群, BCM/PCM 群でそれぞれ 0.10 人年, 0.18 人年であった (表 5). BCM/PCM と比較して, MGRS は ESKD

のハザード比 (95%信頼区間) が 0.76 (0.27~2.16, P=0.61) , 死亡は 0.43 (0.14~1.32, P=0.14) であった (表 5, 図 a と図 b) .

表 5

	BCM/PCM n=17	MGRS n=26
<b>ESKD</b>		
Incident cases, n	12	10
Incidence rate, person-year	0.25	0.1
HR (95% CI) in Model 1	1 (Ref.)	0.76 (0.27 to 2.16)
HR (95% CI) in Model 2	1 (Ref.)	0.89 (0.25 to 3.10)
<b>All cause death</b>		
Incident cases, n	9	10
Incidence rate, person-year	0.18	0.1
HR (95% CI) in Model 1	1 (Ref.)	0.43 (0.14 to 1.32)
HR (95% CI) in Model 2	1 (Ref.)	0.28 (0.05 to 1.33)

図 a. 腎死の KM 生存極性,

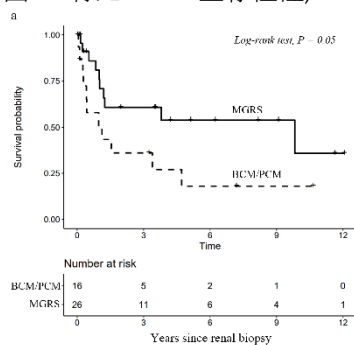
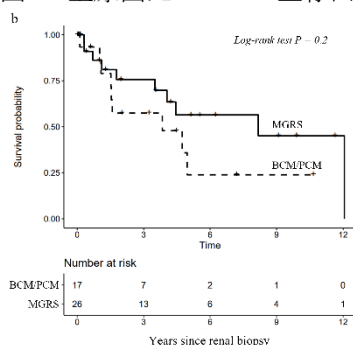


図 b. 全原因死亡の KM 生存曲線



MGRS は慢性腎臓症状を示す. MGRS の患者は, BCM/PCM の患者と比較して, 十分な治療を受けておらず, その結果, ESKD または死亡に至った可能性がある.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 成宮利幸, 尾形宗士郎, 高橋和男, 林 宏樹, 小出滋久, 稲熊大城, 長谷川みどり, 湯澤由紀夫, 坪井直毅
2. 発表標題 Monoclonal gammopathy 関連腎疾患の予後
3. 学会等名 第64 回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成宮 利幸, 林 宏樹, 尾形 宗士郎, 高橋 和男, 小出 滋久, 稲熊 大城, 長谷川 みどり, 湯澤 由紀夫, 坪井 直毅, 原 重雄
2. 発表標題 Monoclonal immunoglobulin(MIg)関連腎臓病の治療介入は十分か?
3. 学会等名 第65 回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 林 宏樹、勝野敬之、水野真一、西 慎一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班	5. 総ページ数 23
3. 書名 腎アミロイドーシスガイドライン 2020	

〔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
研究分担者	湯澤 由紀夫  (Yuzawa Yukio)  (00191479)	藤田医科大学・医学部・教授    (33916)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	尾形 宗士郎 (Ogata Soshirou)  (00805012)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長  (84404)	
研究分担者	坪井 直毅 (Tsuboi Naotake)  (50566958)	藤田医科大学・医学部・教授  (33916)	
研究分担者	稲熊 大城 (Inaguma Daijo)  (60791069)	藤田医科大学・医学部・教授  (33916)	
研究分担者	富田 章裕 (Tomita Akihiro)  (80378215)	藤田医科大学・医学部・教授  (33916)	
研究分担者	高橋 和男 (Takahashi Kazuo)  (90631391)	藤田医科大学・医学部・教授  (33916)	

	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
研究協力者	成宮 利幸 (Narimiya Toshiyuki)  (33916)	藤田医科大学・医学部・助教  (33916)	
研究協力者	梅田 良祐 (Umeda Ryosuke)  (33916)	藤田医科大学・医学部・助教  (33916)	

## 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
---------	---------