

研究計画書

膜性腎症（membranous nephropathy : MN）における治療反応性
および予後予測因子に関する研究

埼玉医科大学総合医療センター

腎・高血圧内科

岩下 山連

Version. 1 2018年 10月 31日

Version. 2 2022年 2月 28日

研究計画書

1. 研究の名称

膜性腎症（membranous nephropathy : MN）における治療反応性および予後予測因子に関する研究

2. 研究組織について

研究責任者	腎・高血圧内科	医師 助教	岩下 山連
研究実施者	腎・高血圧内科	研究補助員	高柳 佳織
研究実施者	腎・高血圧内科	研究補助員	山寄 舞子
研究実施者	腎・高血圧内科	医師 助教	河合 雄一郎
研究実施者	腎・高血圧内科	医師 助教	塩田 裕也
研究実施者	腎・高血圧内科	医師 助教	山本 亮
研究実施者	腎・高血圧内科	医師 講師	清水 泰輔
研究実施者	腎・高血圧内科	医師 教授	前嶋 明人
研究実施者	腎・高血圧内科	医師 教授	長谷川 元
研究実施者	腎・高血圧内科	メディカルアシスタント	高橋 麻衣
研究実施者	腎・高血圧内科	研究補助員	中橋 沙織
研究実施者	腎・高血圧内科	研究補助員	平手 ひとみ

連絡先 埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科
住所 埼玉県川越市鴨田 1981（外線）049-228-3604

共同研究施設

- ・イムス富士見総合病院 研究代表者：田山 陽資
- ・埼玉県立循環器・呼吸器病センター 研究代表者：原 宏明

3. 研究の背景・意義と目的

膜性腎症（membranous nephropathy : MN）は、腎糸球体係蹄基底膜上皮への免疫複合体（immune-complex）沈着と補体の活性化により惹起される疾患であり、成人におけるネフローゼ症候群の代表的な疾患である。各世代において発症は認められるものの、比較的中高年齢者に多く認められるため、世界的に人口の高齢化が進んでいる現在では疾患頻度が上昇傾向にあり、今後も患者数は増加するものと考えられている。また本症の予後に関しては様々であり、約 30%が寛解再燃を繰り返す反面、わが国でも 20 年腎生存率は約 60%であり（Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-1407）、長期の経過で腎死に至る重要な疾患のため、正確な病態の把握と効果的な治療対応が求められている。元来病因として、約 20%に悪性腫瘍、薬剤、膠原病、感染症などに伴って生じる二次性のものが認められていたが、これらの要因が認められない症例は特発性とされ、長らく明らかな原因は不明であった。近年、腎糸球体上皮細胞に存在する膜型ホスホリパーゼ A2 受容体（M-type phospholipase A2 receptor : PLA2R）に対する抗体が欧

米における本症の約 70%に陽性との発見以来、本症の診療においても大きな影響を及ぼしている(N Engl J Med 2009 ; 361 : 11-21)。さらに、本症では流血中に PLA2R 以外の種々の自己抗体が検出されており、最近、抗 PLA2R 抗体陰性例における thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) の病態形成における関与が注目されている(Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 1394-1400)。

一方で、血清中の抗 PLA2R 抗体価が疾患活動性（尿蛋白量）を反映することが示されており、膜性腎症の自然寛解、あるいは再燃、あるいは腎機能低下などの予測が可能と考えられている。また、抗体価を参考に免疫抑制療法における薬剤投与量の調整の可能性が示唆され、実際、高抗体価例では寛解までの期間が遷延することが報告されている(J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 2545-2558)。一方、これら指標の他に腎生検における糸球体硬化率や間質障害度、尿蛋白量や血清 Cr、発症時年齢や性別などが独立した予後予測因子として元来知られていたが、最近でも、IgG4 優位例では寛解期間が遷延することなどが報告され(Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 797-803)、いまだ未知の要因が多く存在すると考えられる。さらに、PLA2R 陽性かつ喫煙習慣が認められる症例では治療反応性に乏しいことなどが示され、複数因子の交絡が関与することも示唆されている。本症は比較的高齢者に発症するため、長期に渡る免疫抑制療法は感染症の誘発などの有害事象を招く可能性が高くなり、効果的かつ効率的な治療の選択が求められる。さらに、前述のように病因に関して詳細な把握が進むにつれ、元来単一の疾患として把握されていた本症が異なる病因により形成された疾患群であるとの認識がなされるようになり、各々の病因に基づいた治療が検討されるようになってきている。本研究により、種々の治療反応性及び予後予測因子が新規確認されれば、現在画一的な治療選択が余儀なくされている本症において、個々の患者における個別的な治療選択が可能となる将来への大きな寄与になるものとする。

4. 研究方法

当科で腎生検を実施し、膜性腎症と診断した患者を対象に、診療記録をもとに血液生化学、尿生化学検査、組織検査所見を検討する観察研究である。この際、保存されている組織検体を用いて、追加の免疫染色を行い、新たに組織学的検討を行う。また、観察期間中に共同研究施設において診療の継続となった患者に関しては、当該施設の診療録から得られたデータをファイルとして電子メールにて提供を受け、研究に付するものとする。共同研究施設からは計 30 例のデータ提供を受けるものとする。

調査項目

腎切片検体

パラフィン切片染色 (HE, PAS, PAM, MTC, PLA2R, THSD7A)

凍結切片染色 (IgG/A/M, C1q/3, IgG 1/2/3/4/ κ / λ , Fib, PLA2R, THSD7A)

電子顕微鏡標本

血液検査

- 一般生化学検査 (BUN, sCr, eGFR, Na, K, UA, Mg, LDL-cho, TG, TP, Alb, IgG, CH50, C3,

C4, トランスフェリン)

- ・ 血算 (Hb, Ht)
- ・ (抗 PLA2R 抗体価)

尿検査

- ・ 尿中電解質 (Na, K, Cl, UN, Cr, Mg)
- ・ 尿蛋白定量、尿中 NAG、尿中 β2-MG、尿中 IgG、尿中トランスフェリン
- ・ その他
身長、体重、浮腫、血圧(収縮期、拡張期)、Body Mass Index (BMI) , 喫煙歴, 飲酒習慣など
併用薬剤の有無 (ACEI/ARB、ステロイド、シクロスポリン、ミゾリビン、エンドキサン)

主要評価項目:

治療開始 1 年後迄の完全寛解 (蛋白尿 0.3g/gCr)、または治療開始後 1 年間以内での再発。

副次的評価項目: (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 か月)

- ① 尿蛋白減少率
- ② ステロイド総投与量
- ③ 腎機能変動率

5. 研究期間

研究期間: 倫理委員会承認後～2025 年 3 月 31 日

調査対象期間: 2005 年 4 月 1 日～2018 年 10 月 31 日までに膜性腎症と診断された患者を
調査対象とする。

2005 年 4 月 1 日～2019 年 10 月 31 日までの診療録を用いる。

6. 予定症例数

全体 130 例 当院 100 例 共同研究施設 30 例

7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科外来、病棟

8. 被験者の選択基準・除外基準

1) 研究対象となる基準

2005 年 4 月 1 日～2018 年 10 月 31 日までに、外来及び入院症例のうち、腎生検にて組織学的に膜性腎症と診断され、かつ本研究参加の同意が得られた男女。

2) 除外基準

組織学的に膜性腎症類似病変を呈しているが、臨床的に他の疾患と診断される症例 (SLE、ア

ミロイドーシスなど)。

9. 研究の科学的合理性の根拠

膜性腎症における抗 PLA2R 抗体価、組織切片における PLA2R 及び THSD7A の染色性は病態把握や治療効果の指標としてだけでなく、予後予測因子としての意義が示唆されている。また、本症患者においては喫煙者では優位に治療反応性に乏しいといった、生活習慣上の要因も報告されており、未だ不明な治療効果に関する因子が多く存在すると考えられる。比較的中高齢者に多い本症においては今後も患者数は増加することが予想され、効果的な治療選択を行う上で、治療の有効性や安全性、治療効果に関わる因子についての検討は将来的に本症患者において有益な結果をもたらすことにつながると考えられる。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

通院加療中の患者においては同意書を用いて承諾をいただく。それ以外の患者においては総合医療センター研究倫理委員会ホームページに研究計画書を掲載し、オプトアウトを行う。

11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

該当しない。

12. 個人情報の取扱いについて

調査により得られたデータを取扱う際は個人情報保護に十分配慮し、個人情報の保管にはネットワークから隔離された PC を用い、情報は外部記憶装置に記憶させ、管理する。共同研究施設より提供されるデータに関しては、患者情報を識別する患者カルテ番号は、本研究の登録時に付与される患者登録識別番号で匿名化され、提供される。患者カルテ番号と患者登録識別番号との対応表は、医局内の施錠可能なロッカーで厳重に保管する。

データの保存期間は最終報告後、5年間とし、外部記憶装置のフォーマットを行う。

個人情報管理者は埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科 准教授 小川 智也とする。

13. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

1) 研究に参加した場合の期待される利益

将来的に、今後の治療に際して有益な情報が提供されることが期待できる。

2) 研究に参加した場合の不利益について

本研究では過去の診療録及び試料を用いるため不利益および危険性が生じることはない。

14. 試料の取扱いについて

本研究で使用される試料は診療目的で既に採取されているものであり、新たに採取される試料はない。保存されている腎生検組織検体を用いて、追加の免疫染色を行う。作成された組織切片は本研究実施期間中は個人情報保護に十分注意しながら、専用ケースに収納され、腎・高血

圧内科の部署内にある鍵のかかった保管庫に保存され、研究終了後も厳重に保管される。尚、本研究の登録症例における腎生検は全て当院で施行されているため、共同研究施設よりの組織標本の提供はない。

15. 病院長への報告内容及び方法

- 1) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- 2) 研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- 3) 研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。
- 4) 研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

16. 利益相反について

本研究は医師主導型研究として行われ、企業や団体との利害関係は存在しない。利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じない。また、本研究は腎・高血圧内科の一般研究費で研究を実施する。

17. 研究に関する情報の公開の方法

国内外の学会発表、英文の学術雑誌に論文を投稿する。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

外来または病棟にて相談内容を確認した上で、研究責任者が適切に対処する。

19. 費用負担及び謝礼について

本研究は過去のデータ及び試料を用いる研究のため研究対象者の費用負担はない。また、研究対象者への謝礼も発生しない。

20. 健康被害や有害事象への対応

本研究は過去の診療録や試料を用いて行われ、特段の有害事象は発生しないと考えられる。

21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

本研究を通じ、膜性腎症における治療反応性及び予後予測因子に関する新たな知見の集積が期待され、従来画一的治療が主体であった本症において個別化治療への展開へと進む可能性が示されれば、臨床腎臓病学、特に今後高齢化の進展と共に増加が予想される膜性腎症患者の診療

水準の向上に大きく寄与し得るものと考えられる。

2 2. 知的財産権について

本研究で得られた結果は学校法人 埼玉医科大学に帰属する。

2 3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

該当しない。

2 4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

該当しない。

2 5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

改めて研究倫理委員会に申請書を提出し、審査を受ける。

2 6. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

該当しない。

2 7. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順（依頼先は埼玉医科大学総合医療センター臨床研究支援センター）

侵襲なし、介入なしの研究のため該当しない。

2 8. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について

本研究参加に参加する者はいずれもICRwebを受講済みである。