

疫学研究

腎炎症候群に関する欧州と日本の国際共同研究

研究実施計画書

日本腎臓学会

腎臓病レジストリー委員会 腎病理標準化小委員会 腎疾患登録・追跡小委員会
ERA-EDTA/JSN 連携委員会 Immunonephrology ワーキンググループ

実施責任者・主任研究者

宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座

氏名 藤元 昭一

分担研究者

杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科学

氏名 要 伸也

分担研究者

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

血液浄化療法人材育成システム開発学

氏名 杉山 斉

作成日

2019年2月9日 第1版作成

2019年6月10日 第1.1版作成

(5. 研究方法 (5) 検査項目 (1) に追記)

2019年6月11日 第1.2版作成

(分担研究者の所属を修正)

目 次

1. 研究目的	2
2. 研究概要	2
3. 研究実施体制	3
4. 研究の対象患者の選定方法・対象数(症例数と統計解析)	4
5. 研究方法	5
6. インフォームド・コンセントを受ける方法等について	7
7. 個人情報等の取扱いについて	7
8. 予想される対象者への利益及び不利益(侵襲の程度、重篤な合併症、副作用)	7
9. 不測の事態の場合の処置と補償	7
10. 被験者の費用負担	8
11. 研究変更等への対応	8
12. 試料及び情報の保管及び破棄の方法	8
13. 研究資金及び利益相反	8
14. 情報開示について	8
15. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応	8
16. 記録の保存と研究結果の公表	9
17. 目的外使用について	9
18. 研究機関の長への報告内容及び方法	9
19. モニタリング・監査について	9
20. 参考資料・文献リスト	9

1. 研究目的

欧州腎臓透析移植学会（ERA-EDTA）と日本腎臓学会（JSN）のワーキンググループ間の共同研究として、日本腎生検レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR）に登録された腎炎症候群（急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群）症例について、診断時の臨床病理学的所見を、欧州各国で登録された症例の所見と比較検討し、本邦の疾患構成や臨床所見の特徴を明らかにすることを目的とする。なお、本研究は、腎臓病学分野における新たな知見を得ることを目的とする学術研究活動として実施されるものである。

2. 研究概要

1) 研究の背景

世界各国や地域レジストリーのデータ比較において、臨床症候群分類や糸球体疾患の病理組織型の頻度の差が報告されている(1)。これらは、検討された年代や、データ収集項目の違い、対象年齢、社会経済的状況、腎生検の適応の違い、などの要因が影響して差が生じている可能性がある。

日本腎臓学会（JSN）と欧州腎臓透析移植学会（ERA-EDTA）の間で共同研究が行われており、JSN側の窓口はERA-EDTA/JSN 連携委員会（柳田素子リーダー）である。この中でImmunonephrology ワーキンググループ（鈴木祐介 WG 長）とERA-EDTA Immunonephrology Working (IWG, Vladimir Tesar)との間で、2016年秋よりMeeting（全体またはサブグループ）を行い検討を重ねてきた。このうちVasculitis/nephritis グループ（リーダー：藤元昭一、サブリーダー：要 伸也、杉山 斉）では、先方のMarten Segelmark（スウェーデン Lund 大学）と議論を重ね、「The acute/rapidly-progressive nephritic syndrome in Europe and Japan」の研究課題で欧州諸国と日本の比較を行うこととなった（英文の研究計画書は別添資料 1）。（注：別のワーキンググループとしてCKD-MBDが、IWG内の他のサブグループとしてIgA腎症、ループス腎炎、腎生検レジストリー、の設定がある。）

腎炎症候群（nephritic syndrome）は、蛋白尿、血尿、腎機能低下を主体とする。慢性糸球体腎炎のように10年以上をかけて慢性に進行する疾患群、すなわち慢性腎炎症候群と、一方で、数日から数週、数ヶ月の経過で腎機能低下を来す急性または亜急性の疾患群が存在する。後者は感染を契機に発症して自然軽快する急性糸球体腎炎に代表される急性腎炎症候群（Acute nephritic syndrome）、および非可逆性の腎不全へ進行する急速進行性糸球体腎炎を呈する急速進行性腎炎症候群（Rapidly progressive nephritic syndrome）が含まれる。通常この2つの症候群は腎生検による組織診断や血清学的診断、臨床症状など組み合わせて総合的に検討した後に鑑別される。

腎炎症候群（急性腎炎症候群および急速進行性腎炎症候群）には、原発性疾患あるいは全身性炎症性疾患に伴う二次性疾患など多様な疾患が含まれている。これら腎炎症候群を来す疾患構成の国際間比較や分布に関しては明らかでないのが現状である。

日本腎臓学会主導で2007年より開始された腎生検レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR）では、急性腎炎症候群はJ-RBR登録例の1~2%、急速進行性腎炎症候群は同6~7%を占める臨床症候群であり、多彩な疾患が含まれる(2, 3)。

欧州各国は、これまでに別の研究テーマで米国との共同研究の結果を報告している(4)。

今回、欧州各国、スウェーデン、クロアチア、ノルウェー、スコットランド、イタリア、トルコ、

ポーランド、オーストリアの個々のデータベースから(資料2)、スウェーデンLund大学のDr. Marten Segelmarkを窓口として、腎炎症候群(急性腎炎症候群(Acute nephritic syndrome)および急速進行性腎炎症候群(Rapidly progressive nephritic syndrome))の症例データが送られ集計される。

Data are not coming from the ERA-EDTA registry, but from databases (registries) of the individual European centres. All patients are signing their informed content before their (fully anonymized) data are reported to these registries or databases (responsibility of the individual centres). (先方からのメールを抜粋)

J-RBRからは個々のデータは送付されることはなく、集計してまとめられた解析済みのデータ(グラフ、表などの形式)が送付され、欧州各国データと比較検討を行い、わが国の腎炎症候群の特徴を明らかにする。

日本と欧州各国とのデータ授受は、データをパスワード化した電子媒体として電子的に行う。日本側の担当者は個人情報管理者(杉山斉・岡山大学)とする。

なお、今までのJ-RBR自体の研究計画書に海外との共同研究の記載は含まれていなかったが、海外の学会・学術団体との共同研究に利用される可能性と、その際は改めて倫理審査を受ける旨が新たな修正研究計画書には記載されて岡山大学および日本腎臓学会の倫理委員会の承認が得られている。

2) 本研究の目標

欧州諸国および日本における、腎炎症候群(急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群)の年齢(若年者、高齢者)・性別、疾患構成の違い、登録年代による違い、腎機能・蛋白尿などの重症度の差違、について全体像および疾患毎の国際間差違を明らかにすることを本研究の第一目標とする。また、得られる結果を基に、腎生検の適応の違い、などについてもその実態を明らかにすることを第二目標とする。

今回の検討の結果、欧州諸国および日本の腎炎症候群(急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群)の腎生検例における実態が明らかになるとともに、今後、臨床分類・診断分類の検討や、病態解明、疾患対策に有益な知見が得られると考えられる。

3) 研究実施期間

倫理委員会承認後～2021年12月31日

症例登録期間 2007年7月～2017年12月

3. 研究実施体制

本研究は、日本腎臓学会と欧州腎臓透析移植学会のワーキンググループ間の共同研究であり、担当する関連委員会等により運営委員会を設ける。

【研究代表者】

代表者名：藤元昭一(宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座)

事務局：宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座事務

TEL 0985-85-1510(内線2193)、FAX 0985-85-6596

E-mail: fujimos@med.miyazaki-u.ac.jp

【共同研究機関・研究分担者】

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液浄化療法人材育成システム開発学 教授 杉山 斉
杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授 要 伸也

【海外の共同研究者】

Country	PI	City/University	Registry
Sweden	Mårten Segelmark	Lund	Swedish Renal Registry
Croatia	Matija Crnogorac	Zagreb	Zagreb University Hospital biopsy registry
Norway	Rannveig Skrunes	Bergen	Norwegian kidney biopsy registry
Scotland	Colin Geddes	Glasgow	Scottish Renal Registry
Italy	Loreto Gesualdo	Bari	Italian Registry of Renal Biopsies
Turkey	Aydin Turkmen	Istanbul	Turkish Renal Biopsies Registry
Poland	Agnieszka Perkowska-Ptasinska	Krakow	Polish Renal Biopsy Registry
Austria	Alexander Rosenkranz,	Graz	Graz University Hospital biopsy registry

【運営委員会】

京都大学 腎臓内科 柳田素子（日本腎臓学会 ERA-EDTA/JSN 連携委員会 委員長）
 順天堂大学 腎臓内科 鈴木祐介（日本腎臓学会 Immunonephrology ワーキンググループ長）
 東北大学 臨床薬理学 佐藤 博（日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員長）
 日本医科大学 病理学 清水 章（日本腎臓学会 腎病理標準化小委員会 委員長）
 金沢医科大学 腎臓内科 横山 仁（J-RBR/J-KDR 解析データベース責任者）
 名古屋大学 腎臓内科 丸山彰一（厚生労働省難治性腎障害研究班 疾患登録・調査研究分科会）
 岡山大学 腎臓内科 杉山 斉（日本腎臓学会 腎疾患登録・追跡小委員会 委員長）
 （Vasculitis/nephritis グループ サブリーダー）（データ解析担当者）
 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学 要 伸也（Vasculitis/nephritis グループ サブリーダー）
 宮崎大学 腎臓内科 藤元昭一（Vasculitis/nephritis グループ リーダー）

【日本腎臓学会 関連委員会】

ERA-EDTA/JSN 連携委員会

柳田素子、深川雅史、鈴木祐介、深水 圭、久米真司

Immunonephrology ワーキンググループ

鈴木祐介、要 伸也、佐田憲映、杉山 斉、鈴木 仁、廣村桂樹、藤元昭一、古市賢吾、横山 仁、和田隆志

腎臓病レジストリー委員会

佐藤 博、杉山 斉、北村博司、清水 章、片渕律子、西 慎一、服部元史、山本陵平、二宮利治、上田善彦、香美祥二、長田道夫、榎野博史、横山 仁

腎病理標準化小委員会

清水 章、上杉憲子、江原孝史、岡 一雅、大橋健一、金網友木子、北村博司、串田吉生、倉持 茂、小池淳樹、立野正敏、橋口明典、原 重雄、久野 敏、深澤雄一郎、松岡健太郎

腎疾患登録・追跡小委員会

杉山 齊、伊藤孝史、今澤俊之、臼井丈一、川村哲也、後藤 眞、佐々木 環、佐藤壽伸、
武田朝美、塚本達雄、坪井直毅、鶴屋和彦、中川直樹、中野敏昭、幡谷浩史、廣村桂樹、
藤元昭一、古市賢吾、堀野太郎、丸山彰一、山本陵平

4. 研究の対象患者の選定方法・対象数

(1) 研究対象者

2007年7月から2017年12月までにJ-RBRに登録された症例

(2) 選択基準

- ① 診断時の年齢が20歳以上
- ② 臨床診断にて急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群と診断された症例

(3) 除外基準

- ① 実施責任者が研究対象者として不相当と判断した対象者

(4) 症例数とその設定根拠

急性腎炎症候群：約500例、急速進行性腎炎症候群：約2200例、合計：約2700例

【設定根拠】

2007年7月～2017年12月までにJ-RBRに登録された約4万例のうち、急性腎炎症候群の割合が約1.5%として、その内、2006年以前の症例や再生検例など約2割が除外されると仮定した。同様に、急速進行性腎炎症候群の割合が約7%として、その内、2006年以前の症例や再生検例など約2割が除外されると仮定した。

5. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン：横断研究

(2) 研究のアウトライン：

①対象症例

- ・ J-RBRに2007年7月～2017年12月までに登録された、腎炎症候群（急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群）で、20歳以上の症例を対象とする。

②項目

- ・ J-RBRに登録された患者基本情報（年齢/性別、臨床診断、臨床所見、病理組織所見など）

(3) 症例登録の方法：

本研究では、2007年7月～2017年末までに既に J-RBR へ登録された対象症例のみを解析対象とするため、本研究のための新たな症例登録は行わない。

(4) 被験者の研究参加予定期間：

本研究は、既に J-RBR へ登録された対象症例の登録時データを解析対象とするため、本研究のための新たな被験者の研究参加はない。

(5) 検査項目

【J-RBR への診断時登録データ】

①患者基本情報：年齢、性別、臨床診断名、腎生検実施日、腎生検回数

②一般所見：身長、体重、血圧（収縮期/拡張期）、降圧薬内服の有無、糖尿病診断の有無

③尿所見：尿定性試験（尿潜血、尿蛋白）、尿沈渣（尿中赤血球数）、尿生化学（尿蛋白定量、g/日、g/gCr）

④血液検査：血清クレアチニン（Cr）、血清総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、HbA1c、PR3-ANCA/MPO-ANCA, anti-GBM 抗体

⑤腎生検：病理組織診断名（病因分類、病型分類）

・収集する資料及び試料

本研究での診断時データ収集は、既に J-RBR へ症例登録された電子データのみを使用する。また、本研究において新たに収集する試料はない。

本研究では、下記の内容において国内・海外の研究機関に試料・情報を提供する。

研究機関の名称と所在地、及び研究責任者の氏名と役職

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液浄化療法人材育成システム開発学 教授 杉山 斉
杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授 要 伸也

Country	PI	City/University	Registry
Sweden	Mårten Segelmark	Lund	Swedish Renal Registry
Croatia	Matija Crnogorac	Zagreb	Zagreb University Hospital biopsy registry
Norway	Rannveig Skrunes	Bergen	Norwegian kidney biopsy registry
Scotland	Colin Geddes	Glasgow	Scottish Renal Registry
Italy	Loreto Gesualdo	Bari	Italian Registry of Renal Biopsies
Turkey	Aydin Turkmen	Istanbul	Turkish Renal Biopsies Registry
Poland	Agnieszka Perkowska-Ptasinska	Krakow	Polish Renal Biopsy Registry
Austria	Alexander Rosenkranz,	Graz	Graz University Hospital biopsy registry

(1) 提供する試料・情報の種類（血液・組織・検査データ・診療録 など）：

腎炎症候群（急性腎炎症候群（Acute nephritic syndrome）および急速進行性腎炎症候群（Rapidly progressive nephritic syndrome））の症例データ

具体的には、5. 研究方法 (5) 検査項目【J-RBR への診断時登録データ】①から⑤に記載された情報・データを提供する。尚、個々のデータは送付されることはなく、集計してまとめられた解析済みのデータ（グラフ、表の形式）が送付される。

(2) 匿名化の方法：

匿名化された試料・情報（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）

なお、試料・情報の提供に当たっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 12-9(海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い)に沿った手続きを行う。

(6) 評価項目

・主要評価項目

年齢（若年者、高齢者）・性別、疾患構成、腎機能・蛋白尿などの重症度、について、全体像および疾患毎に評価を行い、登録年代別の比較を行う。

・副次評価項目

得られる結果を基に、腎生検の適応の違い、などについてもその実態を明らかにする。

(7) 個々の被験者における中止基準：

本研究では、既に J-RBR へ登録された症例データが解析対象となるため、本研究実施にあたって治療介入についての中止基準は該当しない。しかし、下記の状況が発生した場合には、研究を中止とする。

また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

個々の研究対象者の研究参加辞退の申し出以外で、研究そのものが中止された場合は、必要に応じて、中止の理由を研究対象者に説明する。

ただし、直接研究対象者に説明できない場合には、宮崎大学医学部のホームページ上で公示を行う。

《中止基準》

- 1) 被験者が公示の説明ポスター等で本研究の実施を知り、研究参加の辞退の申し出があった場合
- 2) 本研究全体が中止された場合
- 3) その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(8) 統計解析方法

年齢（若年者、高齢者）・性別、疾患構成、腎機能・蛋白尿などの重症度、について、全体像および疾患毎にグラフまたは表の形式で集計を行い、登録年代別の比較を行う。

6. インフォームド・コンセントを受ける方法等について

本研究は、既に実施された診療結果（外来診療録や血液検査および尿検査データから得られる情報）に基づいて解析を行うものであり、研究実施期間中に対象患者には新たな侵襲は加わらない。

対象者の多くが現在は外来患者でないため、連絡を取ることが困難であるため、文書によるインフォームドコンセントの実施が困難であり、公示によるオプトアウトとする。

本研究では、研究に対象者の診療録に記載された臨床データや血液検査、尿検査データを用いることを記した文書を作成し、日本腎臓学会のホームページに掲示することで周知を図り、本研究への参加を希望しない対象者の申し出を受け付けられるようにする。すなわち、日本腎臓学会ホームページ上で、本研究が実施されていることおよび本研究への参加施設を公開する。

情報公開用文書には、以下の内容を含むものとする。

- ② 研究の概要・目的、対象者、方法（利用する情報）
- ② 実施組織名、責任者名、問い合わせの連絡先
- ③ 個人情報の取扱い方法（情報の開示についてを含む）

文書を医の倫理委員会承認から研究期間終了日まで公示し、研究対象者またはその関係者から異議申し立てが無いことを確認し、研究担当者は同意を得たものと判断する。

7. 個人情報等の取扱いについて

(1) 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

(2) 個人情報保護の体制

まず、本研究でアクセスする J-RBR 登録データは既に匿名化されており、各施設からの登録時に腎生検実施施設および施設番号のみが付与されている。本研究でのデータ解析時には、個人の同定に至るような解析は一切行わない。収集および解析された結果を電子保存する場合は、ネットワークから切り離されたコンピュータに保存とし、ファイルにはパスワードを設定し、個人情報管理者（杉山 斉・岡山大学）が厳重に管理する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

(3) 個人情報管理者の選定

個人情報管理者（杉山 斉・岡山大学）を選定し、個人情報の管理を行う。

本学における試料・情報の管理責任者は血液・血管先端医療学講座 事務 田原加奈子である。

8. 予想される対象者への利益及び不利益(侵襲の程度、重篤な合併症、副作用)

(1) 予想される利益：本研究への参加によって対象患者に直接の利益は生じない。しかし、本研究の成果により腎炎症候群の実態把握が可能となり、また、今後の診断や治療の向上に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益（副作用）：本研究は既に登録されたデータを検証することが目的であり、対象患者への侵襲的かつ直接的な不利益は生じない。

9. 不測の事態の場合の処置と補償

本研究は既に登録されたデータを検証することが目的であり、本研究実施による治療上の不測の事態は発生しない。

10. 研究対象者の費用負担

本研究は既に J-RBR へ症例登録されたデータのみを解析対象とするため、患者のあらたな費用負担は発生しない。

11. 研究の変更等への対応

(1) 研究実施計画書等の変更：

本研究の研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

(2) 研究の変更、中止・中断、終了：

①研究の変更：本研究の研究実施計画書や公示文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

②研究の中止、中断：実施責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに医学部長にその理由とともに文書で報告する。

③研究の終了：研究の終了時には、実施責任者は速やかに研究終了報告書を医学部長に提出する。

12. 試料及び情報の保管及び破棄の方法

本研究で収集した資料の保管は、以下の項にも示すとおり、個人情報管理者が厳重な個人情報管理のもとに、決められた場所（岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学（データ解析実施場所））で行う。今回の研究のために保管する試料（検体）はない。

13. 研究資金及び利益相反

本研究は実施責任者が所属する大学の講座費（血液・血管先端医療学講座）で実施する。また、本研究では利益相反は生じない。

14. 情報開示について

本研究の登録患者から情報開示を求められた場合は、原則として、対象者に対して遅滞なく保有する情報を開示する。ただし、他の研究対象者などの個人情報の保護や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内とする。

15. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者及びその関係者からの相談窓口は、研究事務局とする（参照「3. 研究実施体制」）。対応については、事務局担当が対応し、相談内容により、研究者等で協議を行い、研究対象者へ回答を行う。

ただし、他の研究対象者などの個人情報の保護や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内とする。

16. 記録の保存と研究結果の公表

実施責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、医学部長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

17. 目的外使用について

本研究では、既に J-RBR へ症例登録されたデータのみを解析対象とし、新たな試料（検体）の収集は行わないため、検体の目的外使用は生じない

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

医学部長への報告内容及び方法については以下のとおりとする。

- ① 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに臨床研究支援センターに報告する。
- ② 研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに臨床研究支援センターに報告する。
- ③ 研究の進捗状況については、進捗状況報告書を毎年必ず提出する。
- ④ 研究が中止あるいは終了した際は、中止・終了後3ヶ月以内に中止・終了報告書を提出する。

なお、本研究の成果を学会や論文等を通じて発表した場合は、上記進捗報告書及び中止・終了報告書にその旨を記載する。

19. モニタリング・監査について

本研究は、侵襲を伴わない観察研究であり、モニタリング及び監査は要しない。

20. 参考資料・文献リスト

1. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G, et al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*. 2016;43(1):1-19.
2. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, et al. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):155-73.
3. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(4):493-503.
4. Weiner M, Bjorneklett R, Hruskova Z, Mackinnon B, Poulton CJ, Sindelar L, et al. Proteinase-3 and myeloperoxidase serotype in relation to demographic factors and geographic distribution in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018.