

**J-RBR を利用した、わが国のループス腎炎の
腎生検時における臨床像、組織所見の検討：
2018～2021 年調査**

**研究責任医師
群馬大学大学院医学系研究科内科学講座
腎臓・リウマチ内科学
廣村桂樹**

**作成年月日 2022年12月 5日 版数:第1版
2022年12月22日 版数:第 1.1 版**

文書履歴

文書タイプ	発行日	変更内容の概略
研究計画書 (初版)	2022年12月5日	該当せず
研究計画書 (第1.1版)	2022年12月22日	利益相反の追記(廣村) 所属誤記の修正(池内)

目次

文書履歴	2
略語及び用語の定義	5
(2)研究の目的	6
(3)本研究で用いる基準・定義	6
(4)研究計画・研究デザイン	6
4-1 デザイン名	6
4-2 観察・検査等の概要	6
(5)研究対象者適格基準	6
5-1 選択基準	6
5-2 除外基準	6
(6)観察・検査・調査項目と方法	7
6-1 ケース群・コントロール群の設定(ケース・コントロール研究の場合)	7
6-2 観察・検査・調査項目	7
6-3 観察・検査・調査方法	7
6-4 観察・検査・調査スケジュール(観察・検査・調査項目の時系列一覧)	7
(7)副作用、不具合等の報告について	7
7-1 医薬品又は医療機器を用いる研究において、当該医薬品等の副作用、不具合等によるものと疑われる症例等の発生を知った場合の研究責任者等の対応	7
7-2 有害事象及び副作用	7
(8)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約	7
8-1 予測される利益	7
8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	7
(9)研究の中止基準	7
9-1 研究対象者ごとの中止基準	7
9-2 研究全体の中止基準	8
(10)研究対象者の登録方法	8
(11)研究実施期間	8
(12)統計学的事項	8
12-1 評価項目	8
12-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)	8
12-1-2 予定症例数	8
12-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)	8
12-2 解析方法	8
12-3 中間解析と研究の早期中止	9
(13)病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法	9
(14)症例報告書(CRF)の取り扱い	9
(15)倫理的事項	9
15-1 遵守すべき諸規則	9
15-2 インフォームド・コンセントの手順	9
15-3 同意説明文書の内容	10
15-4 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護	10
15-5 研究内容の公開	10
(16)研究に関する登録	10
(17)健康被害に対する補償・賠償	10
(18)予測される医療費(研究対象者の負担)	10
(19)研究対象者に対する金銭の支払	10
(20)研究資金の拠出元	11

(21)利益相反.....	11
(22)研究計画書の改訂	11
(23)研究に係る試料及び情報等の保管	11
23-1 研究に係る試料及び情報等の保管	11
23-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について.....	11
23-3 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管について	11
(24)研究により得られた結果等の取扱い.....	11
(25)研究成果の帰属と結果の公表、研究の終了	11
25-1 研究成果の帰属.....	11
25-2 結果の公表	11
25-3 研究の終了	12
(26)研究の外部委託について	12
(27)研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	12
(28)研究組織及び連絡先	12
28-1 研究責任医師.....	12
28-2 研究分担医師.....	12
28-3 個人情報管理者.....	12
(29)参考資料、文献リスト	14
(30)付録	14

略語及び用語の定義

本研究計画書に使用する略語及び用語を下記に示す。

略語・専門用語	用語の説明
SLE	Systemic Lupus Erythematosus; 全身性エリテマトーデス
ISN/RPS	International Society of Nephrology/. Renal Pathology Society 国際腎臓学会/ 腎病理学会
J-RBR	Japan Kidney Disease Registry; 日本腎生検レジストリー

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

全身性エリテマトーデス(SLE)は 20～40 歳代の女性に好発する自己免疫性炎症性疾患である。令和 2 年度の特定医療費(指定難病)受給者証の所持者は 64,468 人で、全 333 疾患中 3 番目に多い¹⁾。腎臓は SLE の重要な標的臓器であり、SLE 患者の 40～80%に SLE 経過中にループス腎炎が発症する。

我々は以前の日本腎臓病レジストリー公募研究で、2007 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に腎生検を行いループス腎炎と診断された患者について検討を行った。ループス腎炎として J-RBR に登録された 887 例の患者のうち、腎組織所見の記載のあった 372 例(初回腎生検患者 331 例、再腎生検患者 41 例)について、腎生検時の臨床所見、腎組織所見などの特徴を明らかにして報告した^{2,3)}。

わが国のループス腎炎の治療環境はこの 10 年間で大きく変化している。2015 年にヒドロキシクロロキン、2016 年にミコフェノール酸モフェチル、2017 年にベリムマブが SLE あるいはループス腎炎に対して保険適応を得て使用可能となった。このように治療選択肢が増えたことにより、ループス腎炎の腎生検患者の臨床像や腎組織所見に変化が生じている可能性がある。

また、現在の J-RBR システムでは、以前のシステムと比べて急速進行性糸球体腎炎、急性腎障害などの臨床診断の精度が高くなったり、腎生検回数について 2 回目以降の腎生検の回数が明示されていたりするなど変更されている。前回の検討と比べて臨床診断と腎組織所見との関連、生検回数による臨床所見、腎組織所見の違いをより正確に知ることができる。

(2) 研究の目的

2018 年～2021 年に腎生検を施行したループス腎炎患者の臨床像、腎組織所見の検討を行い、前回実施した 2007 年～2012 年のデータと比較して、最近のわが国のループス腎炎の実態を明らかにする。

(3) 本研究で用いる基準・定義

全身性エリテマトーデスの診断は、厚生労働省作成の全身性エリテマトーデスの診断基準に従う。

(4) 研究計画・研究デザイン

4-1 デザイン名

横断研究

4-2 観察・検査等の概要

2018 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日に腎生検を施行し、最終診断(主病名)をループス腎炎として J-RBR に登録されている患者を対象とし、ループス腎炎の組織像と臨床診断、臨床所見との関連について解析する。さらに前回解析した 2007 年～2012 年のデータと比較検討する。

(5) 研究対象者適格基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を対象とする。

5-1 選択基準

- 1) 2022 年 11 月 1 日の時点で J-RBR に登録済み症例
- 2) 2018 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日に腎生検を施行した症例
- 3) J-RBR の最終診断(主病名)がループス腎炎の症例

5-2 除外基準

- 1) 医師が不適切と判断した症例

2) 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

(6) 観察・検査・調査項目と方法

6-1 ケース群・コントロール群の設定(ケース・コントロール研究の場合)

該当なし

6-2 観察・検査・調査項目

腎組織種類(自己腎、移植腎生体腎、移植腎献腎)、臨床診断(尿異常、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、急性腎障害、慢性人機能障害、その他)、腎生検回数(含む備考欄)、腎組織所見(ISN/RPS 分類:組織型、活動性・慢性病変)、最終診断(副病名、備考欄)、年齢、性別、身長、体重、登録時における免疫抑制治療、尿蛋白定性、尿蛋白定量、尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血定性、尿赤血球、血清クレアチニン、血清総蛋白、血清アルブミン、血清コレステロール、血清CRP、糖尿病診断、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、降圧薬、B 型肝炎、C 型肝炎、臨床情報備考、自由記載。

6-3 観察・検査・調査方法

抽出されたデータをもとに、ループス腎炎の組織像と臨床診断、臨床所見との関連などを明らかにする、また腎生検回数による、臨床診断、臨床像、腎組織所見の違いについて解析する。さらに前回解析した2007年～2012年のデータと比較検討する。

6-4 観察・検査・調査スケジュール(観察・検査・調査項目の時系列一覧)

群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認後、日本腎臓学会倫理委員会の承認を得る。その後、J-RBR 登録データを入手して、群馬大学腎臓・リウマチ内科にて解析する。

(7) 副作用、不具合等の報告について

7-1 医薬品又は医療機器を用いる研究において、当該医薬品等の副作用、不具合等によるものと疑われる症例等の発生を知った場合の研究責任者等の対応

該当なし

7-2 有害事象及び副作用

該当なし

(8) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

8-1 予測される利益

本研究は既存情報を用いた研究であり、研究対象者に直接的な利益は生じない。

8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

本研究は既存情報を用いた研究であり、研究対象者に対して介入を伴うことがないため直接の不利益は生じないが、情報の漏えいのリスクはある。リスクを最小化するために個人情報管理者を置き、情報の管理に関して細心の注意を払う。

(9) 研究の中止基準

9-1 研究対象者ごとの中止基準

1) 研究対象者又は代諾者から研究参加取りやめの申し出があった場合

- 2) 研究計画書違反があった場合
- 3) その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究を中止すべきであると判断した場合

9-2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1) 臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実や情報が得られた場合
- 3) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

(10) 研究対象者の登録方法

研究対象者は J-RBR として大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) にデータ登録済である。

(11) 研究実施期間

研究対象とする期間	2018年1月1日～2021年12月31日に腎生検施行 前回の調査データ 2007年1月1日～2012年12月31日に腎生検施行
研究期間	臨床研究審査委員会承認後～2027年12月31日

(12) 統計学的事項

12-1 評価項目

12-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

ループス腎炎の組織像と臨床診断、臨床所見との関連性を調査する。腎生検回数による、臨床診断、臨床像、腎組織所見の違いを検討する。前回解析した 2007 年～2012 年のデータとの違いを検討する。

12-1-2 予定症例数

全体 1,200 例、群馬大学 27 例。2018 年 1 月～2021 年末までにループス腎炎として J-RBR に登録された症例は年次報告では初回腎生検で 800 例程度である。2 回目以降の生検例や後から登録された患者もいることより、1,200 例を全体の目標症例数とする。群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科からの同期間の登録患者は 27 例であり、本院での目標症例数とする。また、前回の調査データは 372 例(初回腎生検患者 331 例、再腎生検患者 41 例)。

12-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

該当なし

12-2 解析方法

連続変数は平均値、標準偏差または中央値、四分位範囲 (IQR) で示し、群間比較は t 検定 (2 群間)、ANOVA 検定/Tukey-Kramer 法 (3 群以上) あるいは Mann-Whitney 検定、Wilcoxon 符号付順位和検定 (2 群間)、Kruskal-Wallis 検定/Steel-Dwass 法 (3 群以上) にて行う。カテゴリー変数は、頻度、割合で示し、群間比較する場合は、Fisher 直接法 (2 群間)、Fisher 直接法を Holm 法で補正する (3 群以上)。

12-3 中間解析と研究の早期中止

本試験では中間解析を実施しない。

(13) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法

研究責任医師は、以下の項目に該当する場合には、文書により病院長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- ② 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- ③ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- ④ 「重篤な有害事象」が発生した場合
- ⑤ 研究計画書を変更する場合
- ⑥ 研究を終了(中止の場合を含む。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 第3章 第6-6 研究終了後の対応 (1)研究責任者は、研究を終了(中止の場合を含む。以下同じ。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。」
- ⑦ 研究責任医師、研究分担医師の変更を行う場合
- ⑧ 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う「有害事象」の発生状況を年1回病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 第3章 第11 研究に係る適切な対応と報告 2-(5)」
- ⑨ その他

病院長は①、②若しくは③の報告を受けた場合には、必要に応じて、臨床研究審査委員会の意見を聴き、速やかに研究の中止、原因究明等の適切な対応を取る。この場合、臨床研究審査委員会が意見を述べる前においては、必要に応じ、研究責任医師に対し、研究の停止又は暫定的な措置を講じるよう指示する。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 第3章 第11 研究に係る適切な対応と報告 2-(7)」

(14) 症例報告書(CRF)の取り扱い

J-RBR として大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に登録された電子データを用いる。紙の CRF は用いない。

(15) 倫理的事項

15-1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、研究の科学的な質及び結果の信頼性並びに倫理的妥当性を確保する。

15-2 インフォームド・コンセントの手順

「適切な同意を受けることを省略し、当該研究の実施についての情報を研究対象者等に通知又は容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)」による。研究内容の情報は、日本腎臓学会および群馬大学のホームページへの掲載により、研究対象者が容易に知りうる状況に置く。

15-3 同意説明文書の内容

「適切な同意を受けることを省略し、当該研究の実施についての情報を研究対象者等に通知又は容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)」よるため、同意説明文書は作成しない。

15-4 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護

個人情報の保護に関する法律、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン(個人情報保護委員会 厚生労働省 平成 29 年 4 月 14 日制定)、国立大学法人群馬大学個人情報保護規則、国立大学法人群馬大学保有個人情報管理規定、群馬大学医学部附属病院診療情報管理規定、群馬大学医学部附属病院の保有する診療関連個人情報管理規定を遵守して個人情報とプライバシーの保護を行う。

個人情報管理者は、個人情報の加工のほか、加工に当たって作成した対応表等の管理、廃棄を適切に行い、個人情報が含まれている情報が漏えいしないよう厳重に管理する。

15-5 研究内容の公開

研究対象者等が容易に知り得る状態に置く事項

- 1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧(又は入手)ならびにその方法
※他の研究対象者(患者)の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲に限る。
- 2) 研究対象者(患者)の個人情報についての開示およびその手続
- 3) 研究対象者(患者)の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- 4) 研究対象者(患者)から提供された試料・情報の利用に関する事項
 - ① 試料・情報の利用目的および利用方法
 - ② 利用し、または提供する試料・情報の項目
 - ③ 利用する者の範囲
 - ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 - ⑤ 研究対象者(患者)またはその代理人の求めに応じて、研究対象者(患者)が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

(16) 研究に関する登録

本研究は介入を行わない研究であることから、研究に関する登録は行わない。

(17) 健康被害に対する補償・賠償

該当なし

(18) 予測される医療費(研究対象者の負担)

本研究は通常の健康保険の範囲内で行われた観察・検査、使用薬剤等のデータを収集する。研究対象者(患者)の健康保険はすでに適用されており、新たな医療費は発生しない。

(19) 研究対象者に対する金銭の支払

研究対象者への謝礼の支払いはない。

(20) 研究資金の拠出元

研究責任医師廣村桂樹の教室運営費にて行う。

(21) 利益相反

本研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得て行う。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つ。研究責任医師の廣村桂樹は、全身性エリテマトーデスの治療薬であるサフネロー（アニフロルマブ）を製造販売しているアストラゼネカ株式会社から講演料を受けている。

(22) 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂にあたっては、臨床研究審査委員会で改訂内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。

(23) 研究に係る試料及び情報等の保管

23-1 研究に係る試料及び情報等の保管

本研究に関する情報の保管期限は研究終了報告書提出日から10年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から10年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本研究に関する情報を廃棄する場合は、個人が特定できない状態で廃棄する。

23-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

本研究で得られたデータについては、群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用（メタアナリシス等）することがあり得る。プロトコル改定が必要な場合には、「(22)研究計画書の改訂」の手順に従う。

23-3 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管について

研究代表者、研究責任医師又は研究分担医師は、試料・情報の提供に関する記録について、試料・情報の提供をした日から3年を経過した日までの期間、適切に保管する。

(24) 研究により得られた結果等の取扱い

研究で得られる結果は、研究対象者の健康等にとって重要な事実となるものではないと考えられ、研究対象者に知らせることは行わない。

(25) 研究成果の帰属と結果の公表、研究の終了

25-1 研究成果の帰属

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者及び日本腎臓学会に帰属する。

25-2 結果の公表

研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表する。結果は日本腎臓学会や米国腎臓学会等への学会発表と、英文誌への論文発表を行う。

25-3 研究の終了

研究責任医師は、研究を終了(中止の場合を含む。以下同じ。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。

(26) 研究の外部委託について

研究に関する業務の外部委託は行わない。

(27) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

研究分担医師：池内秀和（職名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科部内講師）

連絡先

群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科科

住所：群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号：平日（外来） 027-220-8172

夜間・休日（北 7 階病棟） 027-220-8170

(28) 研究組織及び連絡先

28-1 研究責任医師

氏名：廣村桂樹

所属機関名：群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

職名：教授

28-2 研究分担医師

氏名：池内秀和

所属機関名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科

職名：部内講師

氏名：今井陽一

所属機関名：群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

職名：大学院生

28-3 個人情報管理者

氏名：池内秀和

所属機関名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科

職名：部内講師

※研究の実施体制

	研究責任医師名	機関名	職名	住所・連絡先
共同研究機関				
	氏名	機関名	職名	住所・連絡先
既存試料・情報の提供のみを行う者	丸山 彰一	日本腎臓学会 腎臓病レジストリ ー委員会	委員長	愛知県名古屋市中区鶴舞町 65 番地名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座 腎臓内科
	杉山 斉	日本腎臓学会 腎臓病レジストリ ー委員会	副 委 員 長	岡山県岡山市北区中山下2 丁目1-70川崎医療短期大 学教育部医療介護福祉科
	坪井直毅	日本腎臓学会 腎臓病レジストリ ー委員会	委員	愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98 藤田医科大学医学部腎 臓内科
	辻 隆裕	日本腎臓学会 腎臓病レジストリ ー委員会	委員	北海道札幌市東区北 5 条東 11 丁目 16 番 1 号札幌病院病理診 断科
	氏名	機関名	職名	住所・連絡先
研究協力機関				

(29) 参考資料、文献リスト

- 1) 令和 2 年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数. 難病情報センターホームページ <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>
- 2) Hiromura K, Ikeuchi H, Kayakabe K, et al. Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: A cross sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) Nephrology (Carlton). 2017;22(11):885-891.
- 3) 廣村桂樹, 池内秀和, 加家壁 健, 他. 日本腎生検レジストリー(J-RBR)からみた、わが国のループス腎炎の実態. 腎臓内科・泌尿器科 2019;9(3):297-303.

(30) 付録

該当なし