

研究実施計画書

課題名

JRBR を利用した わが国における巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)の variant についての実態調査

研究者所属： 国立病院機構千葉東病院腎臓内科

研究代表者名： 今澤 俊之

主任研究者名： 川口 武彦

Ver.0.1 2016年11月25日

Ver.0.2 2016年12月13日

目次

1. 課題名.....	2
2. 目的.....	2
3. 背景と意義.....	2
4. 研究方法.....	3
5. 倫理的配慮.....	5
6. 情報の保管および破棄.....	7
7. 利益相反.....	8
8. 研究の公表と成果の帰属.....	8
9. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更.....	8
10. 追加調査.....	8
11. 研究組織.....	9
12. 参考文献.....	10

1. 課題名

JRBR を利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の variant についての実態調査

2. 目的

日本腎生検レジストリー（JRBR）のデータを利用した公募研究として、わが国の巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis : FSGS）の variant についての実態調査を行い、variant の違いによる臨床的特性を明らかにする。

3. 背景と意義

3.1. 対象疾患に関する背景

FSGS はしばしばステロイド抵抗性の経過をとり、腎生存率は10年で85.3%、15年で60.1%、20年で33.5%と長期予後は不良である¹。一方で、FSGS は糸球体上皮細胞の障害に起因すると考えられるものの、発症要因や病態は様々であり、病理学的にも5つの variant（collapsing (CL), tip (TP), cellular (CL), perihilar (PH), not otherwise specified (NOS)) に分類されている²。海外の報告では variant によって臨床的特性や予後が異なることが明らかにされており³、FSGS を単一の疾患として診断ならびに診療を進めていくことが臨床的に困難であることを示唆している。日本国内でも単施設（n=80）による variant の検討がなされ CL 16%, TP 30%, CL 14%, PH 16%, NOS 24%と報告されているが⁴、全国規模あるいは多施設が参加した大規模な検討はなされておらず、また variant ごとの予後についても国内では調査されていない。日本

全国規模のデータベースである JRBR を用いて、国内の FSGS 症例における各 variant の頻度や臨床的特性を明らかにすることができれば、FSGS の診療に寄与することができると考えられる。また、FSGS の variant の中でも perihilar variant (PH) は血行動態的な要因から生じることが知られているが、我々はミトコンドリアの機能異常が関与している可能性について過去に報告した⁵。PH 症例については、JRBR の大規模なデータを用い臨床的・病理学的特徴についてより詳細な検討を行うことで、FSGS の病態解明につなげられる可能性がある。

3.2. 研究の意義

FSGS の variant の違いによる臨床的特性の解析は、わが国の FSGS 診療における重要な疫学的な資料となることが期待される。また追加解析として、perihilar variant について詳細な臨床的・病理学的解析を、全国規模の JRBR データを用いて行うことで、病態に関与する特徴が見いだされることが期待される。

4. 研究方法

4.1. デザイン

横断研究

4.2. 研究対象

2007 年 7 月～2015 年末までに JRBR に登録された症例のうち、FSGS の診断がついている症例（病型診断にて「巣状分節性糸球体硬化症」と診断された症例）。

4.3. 解析項目

腎生検実施日、腎生検実施施設（地域番号、都道府県、地域）、臨床診断、病理組織診断 1（病因分類）、病理組織診断 2（病型分類）、病理診断備考（variant についての記載）、生検回数、年齢、性別、身長、体重、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、赤血球/HPF、血清クレアチニン、血清総蛋白、血清アルブミン、血清総コレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧、降圧薬内服の有無、HbA1c 値、糖尿病診断の有無、その他コメント（variant についての記載）

4.4. 評価項目

4.4.1. 主要評価項目

FSGS の各 variant の頻度と臨床的特性（上記の観察・検査項目）

4.4.2. 副次評価項目

- ① FSGS の各 variant の頻度や臨床的特性についての地域相関解析
- ② perihilar variant の臨床的・病理学的特徴

4.5. 統計解析

variant 間における各項目を比較するために、各項目の変数の種類や分布に応じて、分散分析や χ^2 乗検定等を用いた解析を行う。また、評価項目によっては層別化を行い、各評価項目の

variant による群間比較を行う。上記以外にも適宜適切な解析方法を選択する。

4.6. 研究期間

研究期間は、倫理申請承認日より 2018 年 12 月 31 日までとする。延長が必要となる場合は、再度倫理委員会への申請を条件として検討する。

3.2. 研究の意義

FSGS の variant の違いによる臨床的特性の解析は、わが国の FSGS 診療における重要な疫学的な資料となることが期待される。

5. 倫理的配慮

5.1. 遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 2 月 9 日制定、平成 27 年 3 月 31 日一部改定）」を遵守し研究は遂行される。また、『日本腎臓学会「日本における腎臓病レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する細則』および『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する遵守事項』に従って行う。

5.2. 説明と同意

本研究は、JRBRのデータを用いた公募研究であり、JRBRにデータを登録する際に各登録施

設の担当医師から研究対象者への説明ならびに文書による同意を取得済である。なお、説明ならびに同意に関する情報は、以下の内容を含む。

- 1) 研究の背景と目的
- 2) 研究の方法
- 3) この研究に参加することにより予想される利益と不利益
- 4) プライバシーの保護
- 5) 研究結果のお知らせ
- 6) 費用
- 7) 知的財産権
- 8) 同意およびその撤回

5.3. 同意の撤回

本研究は過去に取得された JRBR に対する同意に基づいて行われるため、新たな同意取得は行わないが、日本腎臓学会のホームページ上に情報を公開し、同意の撤回に基づくオプトアウト（研究不参加）の機会を保障する。オプトアウトの連絡先は日本腎臓学会事務局を通じて腎臓レジストリー委員会とする。（TEL: 03-5842-4131、e-mail: office@jsn.or.jp） オプトアウトの意志を確認できる場合は、オプトアウト用の文書を記入してもらい、当該症例の情報をデータ解析から除外する。同意を撤回した場合においても、研究対象者に対し診療等に一切不利益を与えることはない。

5.4. 個人情報の保護

本研究で用いる JRBR のデータベースから利用できる情報は、すべて既に連結可能匿名化さ

れたものである。連結表は JRBR 参加施設で保管されており、各症例の個人情報にアクセスすることは基本的に不可能である。

5.5. 臨床研究に関する研究対象者の費用負担

なし

5.6. 研究対象者への謝礼

なし

5.7. 期待される研究成果や予想される利益

研究の成果は、将来の腎疾患診療の向上に繋がる可能性がある。一方で、本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。

5.8. 予想される危険性や不利益とそれに対する配慮

本研究は既存のデータベースを利用した横断研究であり、新規の検査や検体採取を行わないため、研究参加に伴う研究対象者の健康被害は基本的に生じることはない。

6. 情報の保管及び廃棄

研究等の実施に関わる文書・情報はすべて鍵のかかるロッカーに保管する。使用した情報は研究終了後、破棄される。ただし、倫理委員会の承認を得て、研究期間が延長される場合は、

継続して保管する。廃棄の方法は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

7. 利益相反

記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

8. 研究の公表と成果の帰属

8.1. 研究結果の公表

本研究の結果は学会発表及び論文掲載で公表する予定である。

8.2. 成果の帰属

本研究の成果については、本研究の研究代表者及び研究責任者、その他研究分担者・協力者等に帰属する。

9. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更

研究計画書の改訂および研究責任者の変更にあたっては、再度倫理審査委員会での承認を必要とする。

10. 追加調査

本研究で使用する JRBR の調査項目には FSGS の variant についての記載は必須ではない

め、variant についての情報が十分に得られない可能性がある。もし未記載のデータが多い場合には、倫理委員会による承認を経た上で、JRBR 登録施設に個別に variant についての調査を依頼することを検討する。また、本研究は JRBR レジストリーを用いた横断研究であるが、本研究の結果に基づき各 variant の予後に関する縦断研究も長期的な視野に入れ、倫理委員会による承認を経た上で、予後に関する項目についての調査を JRBR 登録施設に個別に依頼することを検討する。

11. 研究組織

11.1. 研究代表者

今澤 俊之

国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科 診療部長

11.2. 主任研究者

川口 武彦

国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科 医長

11.3. 共同研究者

北村 博司

国立病院機構 千葉東病院 臨床病理診断部 部長

首村 守俊

国立病院機構 千葉東病院 血液浄化センター センター長

丸山 彰一

名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科 教授

尾関 貴哉

名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

佐藤 博

東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 教授

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員長

片渕 律子

国立病院機構 福岡東医療センター 腎臓内科 内科部長

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員

岡 一雅

兵庫県立西宮病院 病理診断科 部長

日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員

11.4. 研究事務局

国立病院機構 千葉東病院 腎臓内科 医長

川口 武彦

〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673

TEL: (043)261-5171

FAX: (043)268-2613

e-mail: kawatake45@gmail.com

12. 参考文献

1. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011;53:78-122.
2. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398-411.
3. D'Agati VD, Alster JM, Jennette C, Thomas DB, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:399-406.
4. Taneda S, Honda K, Uchida K, Nitta K, et al. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012;44:183-96.
5. Imasawa T, Tanaka M, Maruyama N, Kawaguchi T, et al. Pathological similarities between low birth weight-related nephropathy and nephropathy associated with mitochondrial cytopathy. *Diagn Pathol* 2014;9:181.