

の症例では、LDL-A 治療前後で eGFR がそれぞれ有意に改善していた (P<0.001)。

D. 考察

図 1 に示されているように 56 例の治療のうちほぼ 7 割で尿蛋白が治療後 1 か月以内に低下し、6 割で血中蛋白の上昇が認められた。また、半数以上の治療において血清クレアチニン値が低下しており、この時点で腎機能も改善傾向にあることが示唆された。これら成績は、K-FLAT 研究をはじめとする従来の報告の治療成績にほぼ匹敵する。即ち、従来の臨床研究における治療成績がより多くの症例を集めた前向きコホート研究により確認されたことになる。一方、中長期の予後に関しては、再発症例が含まれることで、LDLA だけの効果を評価することに困難があるが、寛解に至らない症例を対象としていることを考えると、再発があったとはいえ、その後 LDLA を行わずに約 50% の症例で寛解に導入できたことは、この治療の病態への良好な効果を示唆するものであり、難治性ネフローゼ症候群への補助治療として期待できる結果であった。さらに、これらの良好な結果を示した症例は、初期からの反応性が良好なものに有意に認められ、初期治療反応性が、有用な指針となることが示唆された。

E. 結論

POLARIS 研究において得られた治療終了直後までの臨床データを解析することにより、従来の報告とほぼ同等の難治性ネフローゼ症候群に対する治療有効性を確認するとともに、効果に影響を与える因子を明らかにした。

さらに、2 年で約 50% で長期予後を改善し、直後の反応性良好例に多かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 武曾恵理：ネフローゼ症候群診療指針 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 日本腎臓学会学会誌 53(2) : 78-122. 2011
2. 武曾恵理：難治性ネフローゼ症候群と LDL アフェレシス 日本腎臓学会学会誌 30(2) : 75-84. 2011
3. 武曾恵理：巣状糸球体硬化症による難治性ネフローゼ症候群に対するインフォームドコンセント—成人—特集 腎泌尿器疾患のインフォームド・コンセントと治療選択 腎と透析 69(6) : 781-784 2010

4. 武曾恵理：LDL アフェレシス 特集：難治性ネフローゼ症候群 日本腎臓学会学会誌 52(7) : 928-933. 2010
 5. 御手洗哲也、斉藤喬雄、武曾恵理、両角國男：特別座談会 成人ネフローゼ症候群における腎生検の意義とタイミング 腎と透析 69(4) : 499-510 2010
 6. 武曾恵理、斉藤喬雄、腎と脂質研究会：難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) 報告—LDL-A 治療終了直後の有効率の FGS 症例の解析 第 22 回腎と脂質研究会報告 Ther Res 31(9) : 1245-1251. 2010
 7. 木村健二郎、吉田雅治、武曾恵理、本田雅敬：ネフローゼ症候群 up-to-date—特に免疫抑制薬の進歩に焦点を当てて— Nephrology Frontier 2011 vol. 10(1) pp. 14-23
 8. 武曾恵理：微小変化型ネフローゼ症候群：成人 A 一次性糸球体疾患 III 治療方針・治療：腎疾患・透析 最新の治療 2011-2013 榎野博史、秋澤忠男 編集、南江堂、pp. 109-112,
 9. 武曾恵理：膜性腎症 I. CKD AKI と CKD のすべて 腎と透析 2010 腎と透析編集委員会編集 東京医学社、pp. 154-157.
 10. 武曾恵理：巣状糸球体硬化症に対する LDL アフェレシスの適応と効果的施行法 エビデンスに基づくアフェレシス療法 医学のあゆみ、医歯薬出版 2010 no. 234(13) pp. 1174-1178
 11. Tanaka M, Asada M, Higashi AY, Nakamura J, Oguchi A, Tomita M, Yamada S, Asada N, Takase M, Okuda T, Kawachi H, Economides AN, Robertson E, Takahashi S, Sakurai T, Goldschmeding R, Muso E, Fukatsu A, Kita T, Yanagita M.: Loss of the BMP antagonist USAG-1 ameliorates disease in a mouse model of the progressive hereditary kidney disease Alport syndrome J Clin Invest. 2010 Mar 1;120(3):768-77. [Epub 2010 Feb 8]
- ##### 2. 学会発表
1. 飛野杏子、岩崎由加子、草部牧子、佐藤有紀、近藤尚哉、立石悠、米倉由利子、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾恵理、中村肇；慢性腎臓病 (CKD) における尿中チオレドキシンの検討 第 53 回日本腎臓学会 2010. 6. 16 (神戸)
 2. 古宮俊幸、草部牧子、米倉由利子、佐藤有紀、近藤尚哉、立石悠、米本智美、塚本達

- 雄、武曾恵理：スタチンにより腎機能が改善した高齢腎不全患者の2例 第40回京都腎臓免疫研究会 2010.5.15（京都）
3. 木村健二郎、本田雅敬、武曾恵理、吉田雅治：ネフローゼ症候群 Up to Date～特に、免疫抑制療法の進歩に焦点をあてて～季刊誌「Nephrology Frontier」10巻1号座談会 2010.11.26（東京）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

多発性嚢胞腎分科会

責任研究分担者

堀江 重郎 帝京大学・泌尿器科・教授

研究分担者

奴田原紀久雄 杏林大学・泌尿器科・教授

研究協力者

石村栄治 大阪市立大学・腎臓内科・准教授

鶴屋和彦 九州大学・腎臓内科・准教授

香村 衡一 千葉東病院・泌尿器科・医長

武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授

土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授

望月 俊雄 東京女子医科大学・腎臓内科・講師

花岡一成 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・講師

乳原 善文 虎の門病院分院・腎臓内科・部長

成田 一衛 新潟大学・第2内科・教授

西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教

の村信介 三重大学・腎臓内科・准教授

研究要旨

【背景・目的】

1. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者さん向けパンフレット作成：ADPKD は 1,000 人に 1 人と最も多い遺伝性腎疾患にも関わらず従来本邦では患者向けのパンフレットはなかった。そこで本分科会では患者向けのパンフレットを作製した。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査：ADPKD 患者の腎機能低下や腎容積増大の発症時期について後ろ向きに検討した。

【方法】

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成：本パンフレットはできるだけ多くの患者さんにわかりやすく説明することを主な目的としていたためプロの漫画家に依頼して図(漫画)は作成した。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査：ADPKD 患者 255 名(平均年齢 44.9 歳)を対象として、eGFR と一部の患者では MRI による総腎容積 (TVK) を測定した。

【結果】

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成：2011 年 6 月に 5,000 部作成し日本腎臓学会研修施設 494 施設に発送した。その後 PDF を日本腎臓学会のホームページからダウンロードして追加使用するとともに、増刷し再発送している。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査：初回測定時の年齢が増加するほど eGFR は有意に減少した。eGFR が 90ml/min/1.73m² 以上の患者でも、eGFR は 1 年あたり 4.2±9.5 ml/min/1.73m² 減少した。

【考察】

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成：本パンフレットは ADPKD 患者さん向けとしては本邦で初めての試みである。今後一人でも多くの患者ならびに家族に対する知識の啓蒙の一助となることが期待される。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査：ADPKD 患者の腎機能低下は発症初期より起こりうるため、今後腎機能を保持できる薬剤が開発された時には、若年期からの治療介入が必要になると思われる。

A. 研究目的

1. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者さん向けパンフレット作成: ADPKD は 1,000 人に 1 人と最も多い遺伝性腎疾患にも関わらず患者および家族の疾患に対する理解は不十分である。また、地域や施設によっても治療方法だけでなく経過観察方法も大きく異なり、均一な医療サービスを国民に行っているとは言い難い。従来は市民公開講座や各施設のホームページで疾患概説が行われてきたが、内容は総説的であり患者や家族の不安・不満を解消できるものではなかった。今まで本邦では患者向けのパンフレットはなかったため、本分科会では患者および家族への疾患に対する啓蒙を目的に患者向けのパンフレットを作製した。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査: 多発性嚢胞腎モデル動物では、早期治療介入が腎機能の保持や腎容積増大に関して大きな予防効果を示すことが示されている。現在嚢胞の進行を抑制する治療法や腎機能増悪を予防する治療法は確立されていないが、今後新規薬剤が開発される可能性があるかと期待されている。そこで ADPKD 患者において、いつ頃から腎機能低下と腎容積の増大が見られるかを検討した。

B. 研究方法

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成: 本パンフレットはできるだけ多くの患者さんにわかりやすく説明することを主な目的としていたためプロの漫画家に依頼して図 (漫画) は作成した。実際に訴えられることが多い患者の不安に対する解答を、可能な限り具体的に記載することにした。草稿の段階で患者会にも意見を求め、実際の患者さんからの意見を反映することに努めた。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査: ADPKD 患者 255 例 (平均年齢 44.9 歳) を対象として、eGFR と一部の患者では MRI による総腎容積 (TVK) を測定した。そのうち高血圧患者は 184 例であった。本研究は後ろ向き研究である。

(倫理面への配慮)

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成: 患者に付随する身体および検査所見を用いた研究ではなく、また介入もないため IRB に対する申請は行っていない。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査: 本研究は後ろ向き研究である。本研究

は、本試験実施計画書及び「臨床研究に関する倫理指針」または「疫学研究に関する倫理指針」など適用される他のすべての法規を遵守して実施した。各施設における IRB の承諾を得て、全ての被験者から同意を取得本研究を行った。

C. 研究結果

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成: 冒頭で腎臓の概略を解説し、以後「嚢胞人とは」「脳動脈瘤」「血圧の管理」「嚢胞はなぜできる」「嚢胞腎と水分摂取」「嚢胞腎と高血圧」「日常生活」「熱・痛み」「子供への遺伝」の項目に分けてできるだけ具体的に記載した。2011 年 6 月に 5,000 部作成し日本腎臓学会研修施設 494 施設に発送した。その後 PDF を日本腎臓学会のホームページからダウンロード可能とし配布していたが、希望が多く増刷再発送している。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査: 腎機能 eGFR は年間 3.4 ± 4.9 ml/min/1.73m² 減少し、腎容積は年間 86.8 ± 161.6 ml 増大した。初回測定時の年齢が増加するほど eGFR は有意に減少した ($r = -0.6871$, $p < 0.001$)。eGFR の slope は年齢や初回測定時の eGFR と有意な相関を示さなかった。eGFR が 90ml/min/1.73m² 以上の患者でも、eGFR は 1 年あたり 4.2 ± 9.5 ml/min/1.73m² 減少した。CKD stage 別に見たときに eGFR slope と 1/Cr slope に stage 間で差は見られなかった。

D. 考察

1. ADPKD 患者さん向けパンフレット作成: 本パンフレットは ADPKD 患者さん向けとしては本邦で初めての試みである。今後一人でも多くの患者ならびに家族に対する知識の啓蒙の一助となることが期待される。また本誌のような患者向けパンフレットによって、ADPKD に対する医療サービスの均一化が可能となり、本邦の全ての患者が同様の基準で治療をうけることが望ましい。今後、患者に対する啓蒙の成果について科学的な評価を検討していきたい。
2. ADPKD の腎容積と腎機能の変化の疫学調査: 今回の研究より初期の eGFR が良好な症例でも、eGFR 低下は始まっていることが示された。従来は腎機能が長期にわたって保持され、ある時期から腎機能低下が始まると理解されることが多かったが、今回の研究から早期より eGFR の低下は始まっていること

が示された。したがって、今後腎機能を保持できる薬剤が開発された時には、若年期からの治療介入が必要になると思われる。

E. 結論

本年度の検討結果をふまえて、患者の実態調査のため「ADPKDによる巨大肝嚢胞患者を対象としたQOL調査」、治療の確立のため「ADPKDに対する動脈塞栓療法の臨床試験」が現在進行中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. Clin Exp Nephrol. 2011;15:539-45.
2. The impact of the great Tohoku Earthquake on the dialysis practice in the disaster-stricken area. Tsubokura M, Horie S, Komatsu H, Tokiwa M, Kami M. Hemodial Int. 2011 Dec 30.
3. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS; TEMPOFormula and 156-05-002 Study Investigators. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2499-507.
4. [Autosomal dominant polycystic kidney disease]. Horie S. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2011;53:6-9.
5. Fedeles SV, Tian X, Gallagher AR, Mitobe M, Nishio S, Lee SH, Cai Y, Geng L, Crews CM, Somlo S. A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. Nat Genet. 2011;43:639-47.
6. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, King JD Jr, Li H, Zhang L, Karihaloo A, Haoows KR, Somlo S, Caplan MJ. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:2462-7.
7. Lee S, Huen S, Nishio H, Nishio S, Lee HK, Choi BS, Christiana Ruhrberg, Cantley LG. Distinct Macrophage Phenotypes Contribute to Kidney Injury and Repair. J Am Soc Nephrol. 2011;22:317-26.
8. Ishikawa Y, Nishio S, Sasaki H, Kudo R, Goto H, Ito M, Suzuki A, Fukazawa Y, Mochizuki T, Koike, T. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy after steroid pulse for polyserositis related to graft-versus-host disease. Clin Exp Nephrol. 2011;15:179-83.
9. Iwasa Y, Arai J, Mitobe M, Tsuchiya K, Nitta K. Successful steroid treatment of patient with autosomal dominant polycystic kidney disease complicated by sarcoidosis Clin Exp Nephrol. 2011;15:442-7.
10. Okuno S, Ishimura E, Norimine K, Tsuboniwa N, Kagitani S, Yamakawa K, Yamakawa T, Sato KK, Hayashi T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M. Serum adiponectin and bone mineral density in male hemodialysis patients. Osteoporos Int. 2011 Sep 17.
11. Ochi A, Ishimura E, Tsujimoto Y, Kakiya R, Tabata T, Mori K, Shoji T, Yasuda H, Nishizawa Y, Inaba M. Trace Elements in the Hair of Hemodialysis Patients. Biol Trace Elem Res. 2011;143:825-34.
12. Shima H, Ishimura E, Naganuma, Ichii, Yamasaki, Mori K, Nakatani T, Inaba M. Decreased Kidney Function Is a Significant Factor Associated with Silent Cerebral Infarction and Periventricular Hyperintensities. Kidney Blood Press Res. 2011;34:430-8.
13. Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Ichii M, Yamakawa K, Yamakawa T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M. Effect of cinacalcet on bone mineral density of the radius in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clinical Nephrology. 2011.
14. Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Shoji S, Yamakawa T, Nishizawa Y, Inaba M. Relationship between Fat Mass and Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Prevalent Hemodialysis Patients. Nephron Clin Pract. 2011;119:c283-8.
15. Toyohara T, Hayami N, Ubara Y. Successful peritoneal dialysis after renal transcatheter arterial embolization in

- autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:860-1.
16. 武藤 智、堀江重郎. 遺伝性疾患：多発性嚢胞腎. 腎疾患・透析 最新の治療. 2011;236-40.
 17. 武藤 智、堀江重郎. 特集 全身性疾患と腎障害 多発性嚢胞腎診療ガイドライン. 総合臨床. 2011 ; 1315-9.
 18. 武藤 智、堀江重郎. 腎臓内科学 多発性嚢胞腎の新しいガイドライン. 医学のあゆみ. 2011;865-6.
 19. 武藤 智、堀江重郎. 嚢胞腎の形態と分子病態. モノグラフ 病気の分子病態学. 2011;215-7.
 20. 武藤 智、堀江重郎. 内科疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか 腎・尿路疾患 腎嚢胞/多発性嚢胞腎. *Medicina.* 2011;48:342-6,
 21. 武藤 智、堀江重郎. 13章 嚢胞性腎疾患患者へのアプローチ. レジデントのための腎臓病診療マニュアル第二版. 2011;421-2.
 22. 武藤 智、堀江重郎. VI 嚢胞性腎疾患 常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎. 別冊日本臨床 腎臓症候群第二版. 2011;577-80.
 23. 中垣祐, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 末海美穂, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 森田研, 清水宏: 長期留置型カテーテルを用い維持血液透析を導入し得た先天性表皮水疱症の1例. 臨床透析. 28(2): 2012 (in press)
 24. 中沢大悟, 西尾妙織, 中垣祐, 石川康暢, 伊藤政典, 柴崎跡也, 岩見大基, 福澤伸之, 森田研, 野々村克也, 小池隆夫: 腎移植後患者のFGF-23と遷延性副甲状腺機能亢進症との関連. *Nephrology Frontier* 増刊号 2011;10:59-62.
 25. 石川康暢, 千葉尚市, 池之上辰義, 中垣祐, 中沢大悟, 伊藤政典, 西尾妙織, 柴崎跡也, 森田研, 野々村克也, 小池隆夫: 長時間透析により巨大異所性石灰化が改善し腎移植が可能となった1例. 第44回日本臨床腎移植学会記録集腎移植症例集 2011:166-9.
 26. 石川康暢, 西尾妙織, 千葉尚市, 佐藤亜樹子, 末海美穂, 池之上辰義, 中垣祐, 中沢大悟, 伊藤政典, 柴崎跡也, 森田研, 野々村克也, 小池隆夫: 長時間透析により巨大異所性石灰化が改善し生体腎移植が可能となった1例. 日本透析医学会雑誌. 2011;44:173-80.
 27. 西尾妙織: 多発性嚢胞腎の基礎研究から期待される新たな治療戦略. *Nephrology Frontier* 10(2)、2011
 28. 土谷 健. 多発性嚢胞腎における最近の研究と治療の進歩. *Nephrology Frontier.* 2011;10:124-30.
 29. 諏訪部達也、乳原善文、原茂子. PCK 多発性嚢胞腎. 透析ケア、2011. Vol 17, No2, 10.
 30. 住田圭一、乳原善文、諏訪部達也、早見典子、高市憲明. 腎不全の最近の動向と阻止対策、多発性嚢胞腎. *Current Therapy.* 2011;29:29-38.
 31. 早見典子, 乳原善文. 若手医師のための透析診療のコツ. 文光堂, 多発性嚢胞腎を診るときのポイント, P194-P197
 32. 諏訪部達也, 乳原善文, 住田圭一, 早見典子, 高市憲明. ADPKDに伴う嚢胞感染症. 腎と透析. 2011;70:887-97.
2. 学会発表
 1. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Society of Nephrology* 2011. Philadelphia, PA. 2011/11/8-13
 2. Muto S, Tokiwa S, Nagae M, China T, Kumamoto T, Koseki T, Yoshii T, Saito K, Isotani S, Yamaguchi R, Ide H, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *FASEB summer research conference Polycystic kidney disease: from Bench to Bedside.* Vermont Academy. 2011/6/26-7/1.
 3. Kimachi M, Ito M, Sato A, Nakagaki T, Nakazawa D, Ishikawa Y, Shibasaki S, Nishio S, Koike T. The role of Interferon-gamma in diabetic nephropathy. *48th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, Prague, Czech Republic* (2011) June 23-26
 4. Nakazawa D, Nishio S, Nakagaki T, Ishikawa N, Ito M, Shibasaki S, Morita K, Shimoda N, Miura M, Nonomura K, Koike T. Pre-transplant serum FGF-23 levels associated with tertiary hyperparathyroidism. *48th European Renal Association - European Dialysis and*

- Transplant Association Congress, Prague, Czech Republic (2011) June 23-26
5. Ito M, Nishio S, Koike T. Mycophenolate acid prevents the development of diabetic nephropathy in diabetic model nude mice. 48th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, Prague, Czech Republic (2011) June 23-26
 6. Ito M, Kimachi M, Nishio S, Koike T. The serum IgE level may be useful in prediction of prognosis in diabetic nephropathy. 48th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, Prague, Czech Republic (2011) June 23-26
 7. 天野慶子、奈倉通仁、武田剛一、本間 仁、加藤秀樹、野坂仁也、種本雅之、武藤 智、堀江重郎、内田俊也. 9年の間隔をあけて両側腎梗塞を発症した腎動脈解離の一例. 第476回 日本泌尿器科学会東部総会. 横浜、2011/10/20-22.
 8. 磯谷周治、吉井 隆、小関達郎、井上正浩、小川裕太郎、永榮美香、常磐紫野、斉藤恵介、井手久満、山口雷蔵、武藤 智、堀江重郎. 当院におけるHolmium YAGレーザーを使用した軟性尿管鏡による経尿道的尿路結石碎石術(f-TUL)の治療成績に関する検討. 第476回 日本泌尿器科学会東部総会. 横浜、2011/10/20-22.
 9. 武藤 智、望月俊雄、奴田原紀久雄、堀江重郎. 多発性嚢胞腎患者向けパンフレットの作成. 第476回 日本泌尿器科学会東部総会. 横浜、2011/10/20-22.
 10. 磯谷周治、井上正浩、小川裕太郎、永榮美香、知名俊幸、小関達郎、常磐紫野、吉井隆、斉藤恵介、井手久満、武藤 智、山口雷蔵、堀江重郎. 泌尿器科ホームページを介した尿路結石の治療情報提供とそのweb解析. 第476回 日本泌尿器科学会東部総会. 横浜、2011/10/20-2.
 11. 磯谷周治、吉井 隆、小関達郎、井上正浩、小川裕太郎、永榮美香、常磐紫野、斉藤恵介、井手久満、山口雷蔵、武藤 智、堀江重郎. 当院におけるHolmium YAGレーザーを使用した軟性尿管鏡による経尿道的尿路結石碎石術(f-TUL)の治療成績に関する検討. 第41回 日本腎臓学会東部学術大会、東京、2011/10/14-15
 12. 豊山貴之、佐藤亜樹子、末海美穂、中垣祐、中沢大悟、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織：嚢胞感染の診断にFDG-PET/CTが有用であった常染色体優性多発性嚢胞腎の1例. 第80回北海道透析療法学会 2011年11月27日 札幌市
 13. 石川康暢、中垣祐、柴崎跡也、西尾妙織：ADPKD患者の病早期における150-water PETを用いた血管内皮機能障害の検討. 第10回PKD研究会 2011年11月26日 品川区
 14. 小梁川和宏、豊山貴之、佐藤亜樹子、末海美穂、中垣祐、中沢大悟、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織：嚢胞感染の診断にFDG-PET/CTが有用であった常染色体優性多発性嚢胞腎の1例. 第261回日本内科学会北海道地方会 2011年11月12日 札幌市
 15. 豊山貴之、佐藤亜樹子、末海美穂、中垣祐、中沢大悟、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織：経皮的腎生検にて腎動静脈瘻を合併し経カテーテル動脈塞栓術により救命可能であった一例. 第65回北海道臨床腎臓研究会 2011年11月2日 札幌市
 16. 豊山貴之、石川康暢、佐藤亜樹子、末海美穂、中垣祐、中沢大悟、柴崎跡也、西尾妙織：急性リンパ性白血病の同種骨髄移植後に発生した膜性腎症の一例. 第9回北海道腎カンファレンス 2011年10月28日 札幌市
 17. 豊山貴之、末海美穂、佐藤亜樹子、中垣祐、中沢大悟、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織：C型肝炎ウイルス感染症に合併した慢性糸球体腎炎の検討. 第41回日本腎臓学会東部学術大会 2011年10月14日 新宿区
 18. 中沢大悟、中垣祐、石川康暢、伊藤政典、柴崎跡也、岩見大基、福澤信之、森田研、西尾妙織：FGF-23は腎移植後患者の骨減少症、ならびに電解質異常の予測因子となる. 第30回腎と骨代謝研究会学術集会 平成23年10月8日 千代田区
 19. 柴崎跡也、豊山貴之、佐藤亜樹子、末海美穂、中沢大悟、中垣祐、石川康暢、西尾妙織：PET/CTにて感染嚢胞を同定し、嚢胞ドレナージを施行したADPKDの一症例. 第19回嚢胞性腎疾患研究会 2011年9月11日 新宿区
 20. 佐藤亜樹子、豊山貴之、末海美穂、中沢大悟、中垣祐、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織：常染色体優性多発性嚢胞腎の肝病変（多発性肝嚢胞）に対して脳死肝移植登録を行った症例. 第2回札幌肝不全懇話会 2011年8月24日 札幌市
 21. 中垣祐、豊山貴之、佐藤亜樹子、末海美穂、中沢大悟、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織：長期留置型カテーテルを用い維持血液透析を導入し得た先天性表皮水疱症の1例. 第

56 回日本透析医学会学術集会・総会 2011
年 6 月 18 日 横浜市

22. 末海美穂, 伊藤政典, 佐藤亜樹子, 中垣祐,
中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織,
小池隆夫: IFN γ の糖尿病性腎症進展におけ
る役割. 第 54 回日本腎臓学会学術総会
2011 年 6 月 17 日 横浜市
23. 中沢大悟, 西尾妙織, 柴崎跡也, 小池隆夫,
石津明洋: プロピルチオウラシル (PTU) 投
与による MPO-ANCA 関連血管炎のモデル開発
と病態解析. 第 54 回日本腎臓学会学術総会
2011 年 6 月 17 日 横浜市
24. 奴田原紀久雄, 東原英二, 堀江重郎, 武藤
智, 望月俊雄, 西尾妙織: 常染色体多発性
嚢胞腎における腎機能と腎容積の変化. 第
54 回日本腎臓学会学術総会 2011 年 6 月 15
日 横浜市
25. 佐藤亜樹子, 中沢大悟, 豊山貴之, 末海美
穂, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙
織: 二重濾過血漿交換療法併用インターフ
ェロン、リバビリン療法によって HCV-RNA
の陰性化に成功した維持血液透析患者の一
例. 第 79 回北海道透析療法学会 2011 年 5
月 15 日 札幌市
26. 石川康暢, 西尾妙織, 中垣祐, 柴崎跡也,
小池隆夫: 常染色体優性多発性嚢胞腎疾患
モデルメダカの表現型の解析. 札幌国際内
科学会・リウマチ学シンポジウム 2011 年
2 月 26 日 札幌市
27. 中沢大悟, 西尾妙織, 中垣祐, 石川康暢,
伊藤政典, 柴崎跡也, 岩見大基, 福澤伸之,
森田研, 野々村克也, 小池隆夫: 腎移植後
患者の FGF-23 と遷延性副甲状腺機能亢進症
との関連. 第 22 回日本腎性骨症研究会
2011 年 2 月 26 日 品川区
28. 牧田実, 中垣祐, 佐藤亜樹子, 末海美穂,
中沢大悟, 伊藤政典, 柴崎跡也, 西尾妙織,
小池隆夫: 長期留置型カテーテルを用い維
持血液透析を導入し得た先天性表皮水疱症
の 1 例. 第 258 回日本内科学会北海道地方
会 2011 年 2 月 12 日 札幌市
29. 石川康暢, 千葉尚市, 池之上辰義, 中垣祐,
中沢大悟, 伊藤政典, 西尾妙織, 柴崎跡也,
森田研, 野々村克也, 小池隆夫: 長時間透
析により巨大異所性石灰化が改善し生体腎
移植が可能となった 1 例. 第 44 回日本臨床
腎移植学会総会 2011 年 1 月 27 日 宝塚市
30. 西尾妙織: 「透析患者の HCV 治療」C 型肝炎
学術講演会 2011 年 7 月 2 日 札幌市

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

疫学・疾患登録分科会

「高齢者腎臓病の調査研究：腎生検レジストリ（J-RBR）を用いた検討及び疫学調査」

責任研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授

研究分担者

佐藤 博 東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
斉藤喬雄 福岡大学医学部 腎臓膠原病内科・教授
清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授
西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター・特命教授
飯田博行 富山県立中央病院・病院長
両角國男 名古屋第二赤十字病院・副院長
深津敦司 京都大学医学部附属病院 腎臓内科・講師
佐々木環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学・教授
鶴屋和彦 九州大学大学院 包括的腎不全治療学・客員准教授
江田幸政 仁誠会クリニック光の森・院長
樋口 誠 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科・准教授
清元秀泰 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門・教授
（兼務：香川大学医学部・非常勤講師）
服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科・教授
香美祥二 徳島大学医学部 小児科・教授
幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科・医長
吉川徳茂 和歌山県立医科大学 小児科・教授
深澤雄一郎 市立札幌病院 病理診断科・部長
岡一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・医長
上田善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部・教授
北村博司 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター・部長
清水 章 日本医科大学 解析人体病理学・准教授
後藤 眞 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科・講師
中川直樹 旭川医科大学・内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野・助教
伊藤孝史 島根大学医学部附属病院・腎臓内科・講師
内田俊也 帝京大学医学部・内科（帝京大学大学院公衆衛生学研究科教授（兼任））・教授
古市賢吾 金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）・准教授
中屋来哉 岩手県立中央病院・腎臓内科・医長
廣村桂樹 群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学・准教授
吉村光弘 金沢医療センター 腎膠原病内科・診療部長
平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター・准教授
重松 隆 和歌山県立医科大学 腎臓内科・血液浄化センター・教授
深川雅史 東海大学医学部 腎内内分泌代謝内科・教授
梅村 敏 横浜市立大学大学院医学研究科・病態制御内科学（循環器・腎臓内科学）・教授
平松 信 岡山済生会総合病院 腎臓病センター・副院長
上村 治 あいち小児保健医療総合センター・腎臓科・副センター長
野々口博史 兵庫医科大学 内科学腎・透析科・准教授
河田哲也 国立病院機構北海道医療センター 腎臓内科・総合診療科・副院長

松永 明
黒木亜紀
森 泰清
満生浩司
寺田典生

山形市立病院済生館 小児科・主任医長
昭和大学医学部・内科学講座腎臓内科学部門・専任講師
京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科・准教授
福岡赤十字病院・腎臓内科・部長
高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学・教授

研究要旨

わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつあり、今後も高齢者の腎臓病が増加することが予測される。しかし、わが国における高齢者腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。今回、腎生検レジストリー（以下、J-RBR）およびアンケートを用いて、高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患を調査した。20歳以上の腎移植を除いた腎生検実施成人10,218例を対象とした。高齢者（65歳以上）は、2,802例（27.4%）であり、病因分類では、非高齢成人よりIgA腎症を除く原発性疾患（34.5%）、ANCA陽性腎炎（11.7%）、糖尿病性腎症（7.7%）、高血圧性腎症（6.2%）、アミロイド腎（3.9%）の比率が高かった。重点疾患では、高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例（42.4%）、急速進行性腎炎症候群（以下、RPGN）732例中432例（59.0%）、IgA腎症3,109例中293例（9.4%）を占めていた。高齢者ネフローゼ症候群では、IgA腎症を含む一次性が61.9%（膜性腎症36.5%、微小変化型13.4%）であり、次いで糖尿病性腎症（9.9%）、アミロイド腎（7.6%）と難治性疾患の比率が高かった。臨床的には、非高齢成人と比較して尿蛋白・クレアチニン比（g/gCr）と収縮期血圧が高かった。高齢者RPGNでは、ANCA陽性腎炎が58.8%（その他・全身性も加えると76.2%）であり、非高齢成人と血尿は同程度であったが、尿蛋白量および血清クレアチニン値が低かった。一方、高齢者IgA腎症では、男（64.5%）、ネフローゼ症候群（9.2%）およびRPGN（6.8%）の比率が増加するとともに一日蛋白尿1.0g以上が64.7%を占めた。高齢者の腎生検は、非高齢成人に比して、より重度例に実施されていることが明らかとなり、糸球体係蹄障害が進行した状態で発見されている事が示唆された。さらに、高齢者の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比（A）と一日尿蛋白量（B）との間の比（A/B）で見ると、20歳～60歳未満では、各年齢層で1.26～1.29であったものが、60歳台1.46、70歳台1.61、80歳以後1.90とその乖離が拡大した。高齢者の尿蛋白評価において、尿蛋白・クレアチニン比と一日尿蛋白量の乖離について注意する必要がある。

今後、高齢者における重点疾患の実態を把握する事により、高齢者腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。

A. 研究目的

わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2009年には22.8%を記録し、2025年には30%になると予測されており、今後も高齢者の腎臓病が増加することが予測される。しかし、わが国における高齢者腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。今回、腎生検レジストリー（以下、J-RBR）およびアンケートを用いて、高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患を調査した。

B. 研究方法

腎臓病総合レジストリーに2007年より2011年11月までに登録された14,760例よりJ-RBR登録12,705例を抽出した。この内20歳以上の腎移植を除いた成人10,218例を対象に、高齢者（65歳以上）と非高齢成人（65歳未満）を比較検討した。さらに重点疾患の疫学調査を実施した。（倫理面への配慮）

レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

C. 研究結果

全体の登録例において65歳以上の高齢者は、2,802例（27.4%）であり、臨床診断分類では、ネフローゼ症候群（36%）、急速進行性腎炎症候群（15%）の比率が非高齢成人より高かった。

一方、慢性腎炎症候群（30%）および良性血尿症候群（1%）の比率が低かった（図1）。

病因分類では、IgA腎症を除く原発性疾患（34.5%）、ANCA陽性腎炎（11.7%）、糖尿病性腎症（7.7%）、高血圧性腎症（6.2%）、アミロイド腎（3.9%）の比率が非高齢成人より高かった。一方、IgA腎症（10.5%）およびループス腎炎（1.6%）の比率は低かった（図2）。

重点疾患では、高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例（42.4%）、急速進行性腎炎症候群（以下、RPGN）732例中432例（59.0%）、IgA腎症3,109例中293例（9.4%）を占めていた。

高齢者ネフローゼ症候群では、IgA腎症を含む一次性が61.9%（膜性腎症36.5%、微小変化型

13.4%)であり、次いで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性疾患の比率が高かった(図3)。臨床的には、非高齢成人と比較して尿蛋白・クレアチニン比(g/gCr)と収縮期血圧が高かった(表1)。

高齢者 RPGN では、ANCA 陽性腎炎が 58.8% (その他・全身性も加えると 76.2%) を占めた。非高齢成人に比して男女比(男性比率: 高齢者 56% vs. 非高齢者成人 54%) に差はなく、検査成績では、eGFR と血尿は同程度であったが、尿蛋白量(高齢者 1.69 vs. 非高齢成人 2.2g/日, $p < 0.001$) および血清クレアチニン値(高齢者 3.35 vs. 非高齢成人 3.87mg/dL, $p < 0.001$) が低かった(表2)。

一方、高齢者 IgA 腎症では、男(64.5%)、ステージ 3b 以上の腎機能低下例(44.7%)、ネフローゼ症候群(9.2%) および RPGN(6.8%) の比率が増加するとともに一日蛋白尿 1.0g 以上が 64.7% を占めた。非高齢成人と比較して、尿蛋白量、血清クレアチニン値、収縮期血圧が高かった(表3)。

さらに、高齢者の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との間の比(A/B)でみると、20歳~60歳未満では、1.26~1.29であったものが、60歳台 1.46、70歳台 1.61、80歳以後 1.90 とその乖離が拡大した(Kruskal Wallis 検定, $p < 0.001$; 図4)。

D. 考察

登録データを用いた今回の検討では、各施設の腎生検適応など種々のバイアスがあり、その解釈に注意を要するが、高齢者腎臓病における腎生検は、非高齢成人に比して、より重度の症例に実施されていることが明らかとなった。

また、糸球体からの蛋白漏出を評価する上で、尿蛋白・クレアチニン比は、一日尿蛋白量との乖離から、筋肉量低下に伴う尿中クレアチニン量の低下による過大評価を生じていると考えられる。一方、個々の糸球体からの蛋白漏出を考えた場合、これまでの指標では、腎機能低下(ネフロン数低下)あるいは尿細管よりのクレアチニン分泌の影響等による過小評価を考慮する必要がある。

以上から、これまで生理的にもネフロン数が減少している高齢者において、尿蛋白量を非高齢者と同じレベルで評価し、より糸球体係蹄障害が進行した状態で診断している可能性が示唆される。

今後、この点をより明確にすることにより、重点疾患を中心に高齢者腎臓病のより早期発見と治療が可能になると考えられる。

E. 結論

今後、重点疾患を中心に高齢者腎臓病をより明確にすることにより、早期発見・早期治療を念頭に置いたわが国の高齢者腎臓病の診断・診療指針作成が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照

2. 学会発表

1. 杉山齊, 横山仁, 田口尚: 腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2010年次報告. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 53(3):310, 2011. (学会報告抄録)
2. 横山仁, 杉山齊, 田口尚: 腎臓病総合レジストリーの現状について. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6)日本腎臓学会誌 53(3):313, 2011. (学会報告抄録)
3. 横山仁, 杉山齊, 佐藤博, 今井圓裕: CKDステージ5(保存期)の実態. 第56回日本透析医学会学術集会(横浜, 2011.6)日本透析医学会誌 44 suppl1:343, 2011. (学会報告抄録)

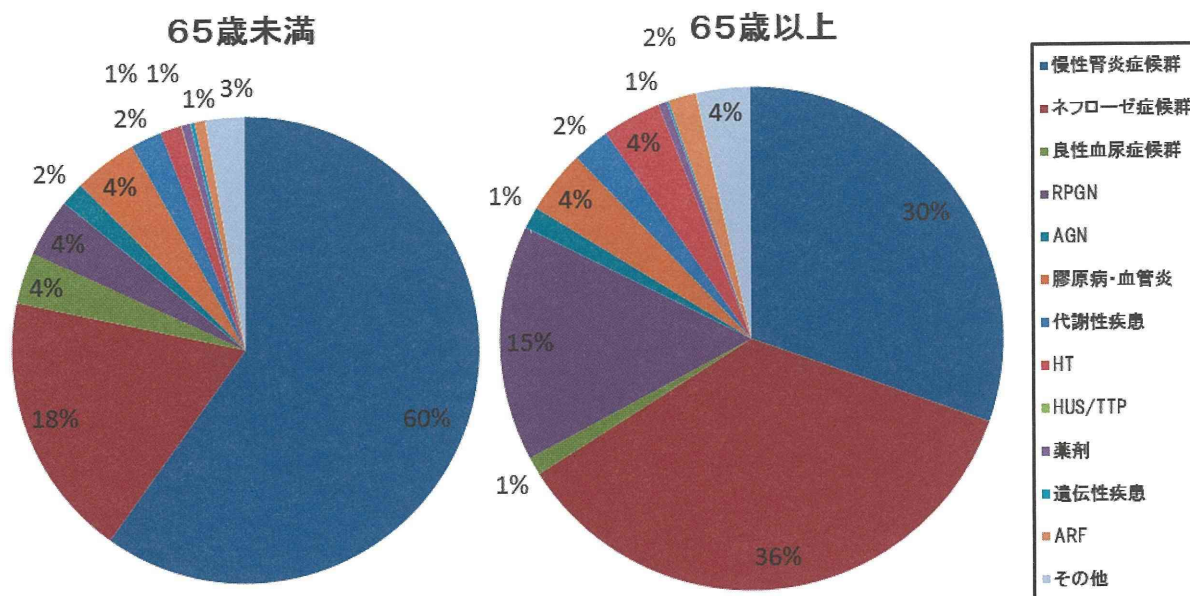


図1. 高齢者腎臓病の解析:臨床診断分類

全体の登録例において65歳以上の高齢者は、2,802例(27.4%)であり、臨床診断分類では、ネフローゼ症候群(36%)、急速進行性腎炎症候群(15%)の比率が非高齢成人より高かった。一方、慢性腎炎症候群(30%)および良性血尿症候群(1%)の比率が低かった。

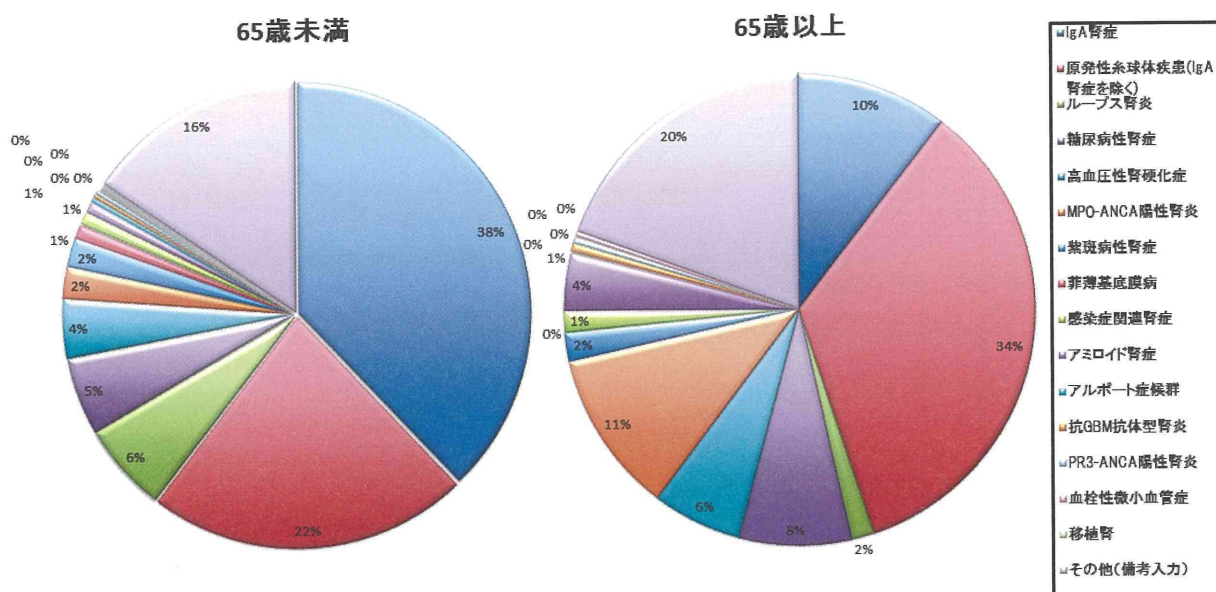


図2. 高齢者腎臓病の解析:病理・病因分類

病因分類では、IgA腎症を除く原発性疾患(34.5%)、ANCA陽性腎炎(11.7%)、糖尿病性腎症(7.7%)、高血圧性腎症(6.2%)、アミロイド腎(3.9%)の比率が非高齢成人より高かった。一方、IgA腎症(10.5%)およびループス腎炎(1.6%)の比率は低かった。

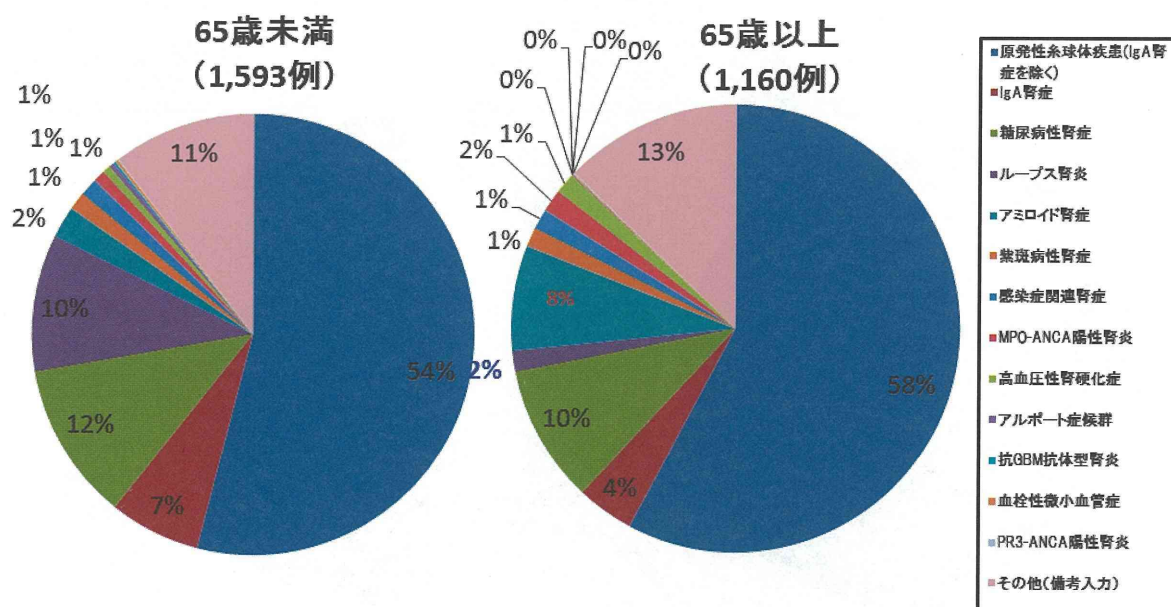


図3. 高齢者腎臓病の解析:重点疾患ネフローゼ症候群の病因分類

高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例(42.4%)を占めており、IgA腎症を含む一次性が61.9%(膜性腎症36.5%、微小変化型13.4%)であり、次いで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性疾患の比率が高かった。

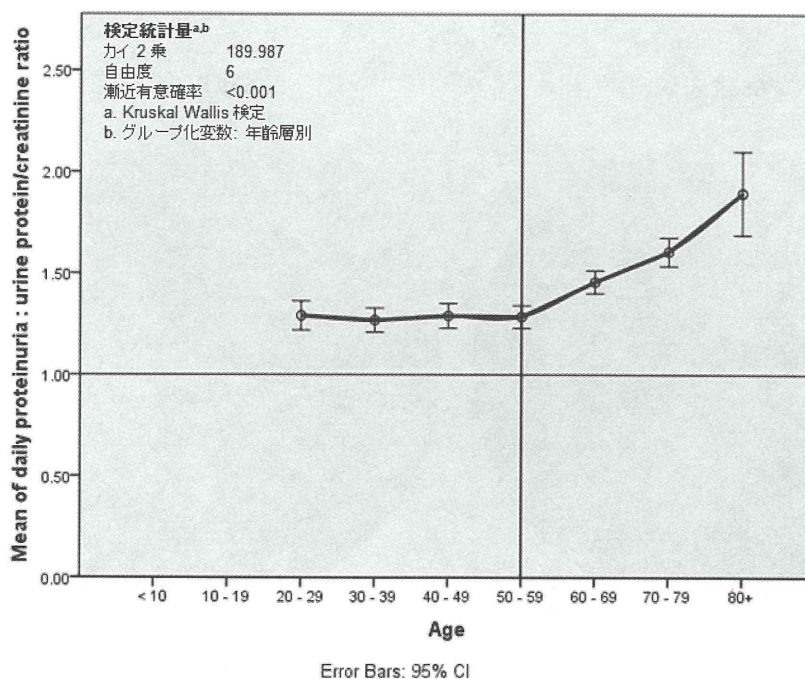


図4. 高齢者腎臓病の解析:蛋白尿の評価

高齢者の尿蛋白指標を尿蛋白・クレアチニン比(A)と一日尿蛋白量(B)との比(A/B)でみると、20歳~60歳未満では、1.26~1.29であったものが、60歳台1.46、70歳台1.61、80歳以後1.90とその乖離が拡大した(Kruskal Wallis 検定, $p < 0.001$)。

	年齢 >= 65	N	平均値	標準偏差		t 値	有意確率 (両側)
BMI	65歳以上	656	24.0	3.7	等分散を仮定する。	-.092	.926
	<65歳	838	24.0	4.4	等分散を仮定しない。	-.095	.925
尿蛋白定量 (g/日)	65歳以上	546	5.4	3.5	等分散を仮定する。	-3.905	.000
	<65歳	697	6.3	4.6	等分散を仮定しない。	-4.030	.000
尿蛋白/クレアチニン比	65歳以上	492	7.8	4.9	等分散を仮定する。	2.898	.004
	<65歳	596	6.9	4.5	等分散を仮定しない。	2.879	.004
血清クレアチニン (mg/dl)	65歳以上	668	1.2	0.9	等分散を仮定する。	2.139	.033
	<65歳	856	1.1	1.5	等分散を仮定しない。	2.252	.024
eGFR194式20歳以上	65歳以上	658	58.0	27.0	等分散を仮定する。	-11.539	.000
	<65歳	831	77.1	35.0	等分散を仮定しない。	-11.886	.000
血清総蛋白 (g/dl)	65歳以上	668	5.1	0.8	等分散を仮定する。	5.581	.000
	<65歳	855	4.9	0.9	等分散を仮定しない。	5.645	.000
血清アルブミン (g/dl)	65歳以上	663	2.2	0.6	等分散を仮定する。	1.146	.252
	<65歳	850	2.2	0.8	等分散を仮定しない。	1.173	.241
血清コレステロール (mg/dl)	65歳以上	659	317.7	109.3	等分散を仮定する。	-8.392	.000
	<65歳	845	371.3	132.8	等分散を仮定しない。	-8.595	.000
収縮期血圧	65歳以上	576	136.0	21.1	等分散を仮定する。	8.603	.000
	<65歳	725	126.4	18.9	等分散を仮定しない。	8.493	.000
拡張期血圧	65歳以上	575	76.2	12.4	等分散を仮定する。	-1.139	.255
	<65歳	723	77.1	13.6	等分散を仮定しない。	-1.151	.250
平均血圧	65歳以上	575	96.1	13.6	等分散を仮定する。	3.286	.001
	<65歳	723	93.5	14.3	等分散を仮定しない。	3.306	.001
HbA1c	65歳以上	443	5.5	0.8	等分散を仮定する。	3.619	.000
	<65歳	519	5.3	0.7	等分散を仮定しない。	3.588	.000

	年齢 >= 65	N	平均値	標準偏差		t 値	有意確率 (両側)
BMI	65歳以上	427	22.2	3.5	等分散を仮定する。	-2.512	.012
	<65歳	294	23.0	4.8	等分散を仮定しない。	-2.376	.018
尿蛋白定量 (g/日)	65歳以上	325	1.7	2.0	等分散を仮定する。	-2.396	.017
	<65歳	224	2.2	3.0	等分散を仮定しない。	-2.228	.026
尿蛋白/クレアチニン比	65歳以上	294	2.5	3.3	等分散を仮定する。	-1.689	.092
	<65歳	195	3.0	3.4	等分散を仮定しない。	-1.673	.095
血清クレアチニン (mg/dl)	65歳以上	431	3.3	2.4	等分散を仮定する。	-2.192	.029
	<65歳	300	3.9	4.0	等分散を仮定しない。	-2.012	.045
eGFR194式20歳以上	65歳以上	431	24.0	19.9	等分散を仮定する。	-2.036	.042
	<65歳	300	27.3	24.1	等分散を仮定しない。	-1.969	.049
血清総蛋白 (g/dl)	65歳以上	431	6.5	0.9	等分散を仮定する。	-.815	.415
	<65歳	299	6.6	1.0	等分散を仮定しない。	-.793	.428
血清アルブミン (g/dl)	65歳以上	426	3.0	0.6	等分散を仮定する。	-2.429	.015
	<65歳	296	3.1	0.7	等分散を仮定しない。	-2.383	.017
血清コレステロール (mg/dl)	65歳以上	414	182.2	51.6	等分散を仮定する。	-2.227	.026
	<65歳	281	191.3	55.0	等分散を仮定しない。	-2.200	.028
収縮期血圧	65歳以上	366	138.5	20.0	等分散を仮定する。	.494	.622
	<65歳	249	137.6	23.5	等分散を仮定しない。	.479	.632
拡張期血圧	65歳以上	366	74.9	12.2	等分散を仮定する。	-5.446	.000
	<65歳	249	81.1	16.0	等分散を仮定しない。	-5.182	.000
平均血圧	65歳以上	366	96.1	13.0	等分散を仮定する。	-3.172	.002
	<65歳	249	100.0	17.1	等分散を仮定しない。	-3.013	.003
HbA1c	65歳以上	228	5.7	0.7	等分散を仮定する。	1.355	.176
	<65歳	174	5.5	0.9	等分散を仮定しない。	1.308	.192

	年齢 >= 65	N	平均値	標準偏差		t 値	有意確率 (両側)
BMI	65歳以上	284	23.4	3.4	等分散を仮定する。	2.491	.013
	<65歳	2716	22.9	3.8	等分散を仮定しない。	2.731	.007
尿蛋白定量 (g/日)	65歳以上	198	1.7	2.0	等分散を仮定する。	6.067	.000
	<65歳	2016	1.1	1.4	等分散を仮定しない。	4.587	.000
尿蛋白/クレアチニン比	65歳以上	174	2.6	3.3	等分散を仮定する。	9.100	.000
	<65歳	1868	1.3	1.7	等分散を仮定しない。	5.238	.000
血清クレアチニン (mg/dl)	65歳以上	292	1.4	1.1	等分散を仮定する。	6.898	.000
	<65歳	2808	1.0	0.8	等分散を仮定しない。	5.588	.000
eGFR194式20歳以上	65歳以上	291	51.4	25.3	等分散を仮定する。	-14.146	.000
	<65歳	2778	81.1	34.9	等分散を仮定しない。	-18.332	.000
血清総蛋白 (g/dl)	65歳以上	288	6.7	0.9	等分散を仮定する。	-4.461	.000
	<65歳	2794	6.9	0.7	等分散を仮定しない。	-3.668	.000
血清アルブミン (g/dl)	65歳以上	288	3.5	0.7	等分散を仮定する。	-13.825	.000
	<65歳	2776	4.0	0.5	等分散を仮定しない。	-11.179	.000
血清コレステロール (mg/dl)	65歳以上	280	207.6	50.2	等分散を仮定する。	1.332	.183
	<65歳	2710	203.7	46.5	等分散を仮定しない。	1.251	.212
収縮期血圧	65歳以上	225	138.6	18.9	等分散を仮定する。	12.064	.000
	<65歳	2323	123.8	17.4	等分散を仮定しない。	11.252	.000
拡張期血圧	65歳以上	224	77.6	11.7	等分散を仮定する。	1.563	.118
	<65歳	2323	75.6	18.5	等分散を仮定しない。	2.259	.025
平均血圧	65歳以上	224	97.9	12.3	等分散を仮定する。	5.626	.000
	<65歳	2323	91.7	16.1	等分散を仮定しない。	7.040	.000
HbA1c	65歳以上	169	5.5	0.6	等分散を仮定する。	6.614	.000
	<65歳	1360	5.2	0.6	等分散を仮定しない。	6.602	.000

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

疫学・疾患登録分科会

「全国疫学アンケート調査とDPCデータベースの対象疾患患者数調査への応用」

研究分担者

渡辺 毅 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学 教授

研究協力者

旭 浩一 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学 講師
橋本英樹 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学分野 教授
康永秀生 東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学講座 特任准教授

研究要旨

2011年10月より日本腎臓学会指定研修施設（日腎研修施設）、日本泌尿器科学会の教育基幹施設、日本小児腎臓病学会等に所属するわが国の腎疾患診療の基幹診療科1697診療科を対象にアンケート調査を実施し、各診療科における対象4疾患の2010年度新規受療者数ならびに腎生検年間実施状況等を調査し、疾患別新規受療者数の推定と過年度調査との比較検討、稀少疾患（抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、常染色体劣性遺伝多発性嚢胞腎（ARPKD））の把握を行うと共に、新たに定義づけられた長期治療依存型ネフローゼ症候群（NS）の頻度を調べた。さらに全国規模のDPCデータからの患者数推計と、対象疾患の発症頻度の国際比較を試みた。

2011年12月までに394診療科（内科184科、小児科11科、泌尿器科186科、その他13科）から回答を得た（回収率23.2%）。アンケート回答診療科における2010年度の対象4疾患新規受療者は、IgA腎症（IgAN）1888例、RPGN 632例（MPO-ANCA型70%、PR3-ANCA型4%、抗GBM抗体型5%）、難治性NS 252例（MCNS 18%、MN 43%、FSGS 27%）、PKD 783例（ARPKD 6%）、腎生検施行数は7214例であった。日腎研修施設におけるアンケート回収率（31.1%）、病床数カバー率（35.4%）より推計した2010年度の日腎研修施設全体における新規受療者はそれぞれIgAN約5000-5700例、RPGN約1600-1800例、難治性NS約800-900例、PKD約1500-1700例、腎生検施行数は約18000-21000例と推算され、PKD以外はほぼ過年度と不変であった。抗GBM抗体型RPGNは33例、ARPKDは43例が新規に把握された。J-RBR/J-KDRへの参加登録済の診療科の疾患の分布は全体とほぼ一致した。長期治療依存型NSは通院中の一次性NSの約40%を占めた。

全国のDPC対象病院の約4割をカバーするDPCデータベースよりRPGNと腎生検の入院患者数の抽出・推計が可能と考えられ、それぞれ約2000例/12か月、腎生検は約19000例/12か月と試算され、アンケート調査による推計に近似していた。また、アンケート調査の結果からわが国のIgANの罹患率は約3.9-4.5/10万人/年と試算され、欧米の約0.8-2.5/10万人/年に比し多いと考えられた。

A. 研究目的

- 1) 進行性腎障害の対象4疾患（IgA腎症（IgAN）、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、難治性ネフローゼ症候群（NS）、多発性嚢胞腎（PKD））の2010年度新規受療者数ならびに腎生検年間実施状況の推計と過年度調査との比較検討、稀少疾患（抗糸球体基底膜（GBM）抗体型RPGN、常染色体劣性多発性嚢胞腎（ARPKD））の把握
- 2) 長期治療依存型NSの患者数の把握

- 3) 患者登録システム（J-RBR/J-KDR）のvalidity検証の参考データの提供

- 4) 全国規模DPCデータベースからの患者数推計と関連疫学情報抽出、5) 対象疾患の発症頻度の国際比較を行なう。

B. 研究方法

1) アンケート調査：

2011年10月より日本腎臓学会指定研修施設の教育責任者の属する診療科（日腎研修施設）499診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設な

らびに日本小児腎臓病学会等に所属する1198診療科の合計1697診療科を対象に調査票(図1)を送付し、下記の項目について調査した。記入後、郵送又はFAXにて回収した。

調査項目：

- A) 施設、診療科に関する項目
 - A-1. 所属診療科
 - A-2. 所属医療機関総病床数
- B) 2010年度(2010.4.1~2011.3.31)新規受療患者数
 - B-1) IgA腎症(当該診療科で腎生検により新たに確定診断したもの)
 - B-2) 急速進行性糸球体腎炎(総数、腎生検施行例数)
 - B-2-1. うちMPO-ANCA型
 - B-2-2. うちPR3-ANCA型
 - B-2-3. うち抗GBM抗体型
 - B-3) 一次性ネフローゼ症候群(総数、腎生検施行例数)
 - B-3-1) うち難治性ネフローゼ症候群
 - B-3-1-1) うち微小変化型
 - B-3-1-2) うち膜性腎症
 - B-3-1-3) うち巣状糸球体硬化症
 - B-4) 多発性嚢胞腎
 - B-4-1) うち常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)
- C) 任意回答項目
 - C-1) 腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)への登録(未・済)
 - C-2) 2010年度年間腎生検数
 - C-3) 回答時点で当該科外来へ定期通院中の一次性ネフローゼ症候群患者数
 - C-4) C-3のうち長期治療依存型ネフローゼ症候群患者数

2) 全国規模DPCデータベースからの患者数推計と関連疫学情報の抽出：

厚生労働科研DPC調査研究班の2007年~2010年のそれぞれ7月~12月までの合計24か月分のデータベース(データカバー率全DPC病院の約40%)から、ICD10コード(N01:急性腎炎症候群, N02:急速進行性腎炎症候群, N03:反復性及び持続性血尿, N04:ネフローゼ症候群, N05:詳細不明の腎炎症候群, N06:明示された形態学的病変を伴う単独蛋白尿, N07:遺伝性腎症、他に分類されないもの, N17:急性腎不全, N18:慢性腎不全, N19:詳細不明の腎不全, M30:結節性多発(性)動脈炎及び関連病態, M31:その他の壊死性血管炎, Q61:嚢胞性腎疾患)ならびにDPC処置等コード(D412:経皮的針生検,

J038-1:透析)を用いて疾患の抽出、疾患数の推計、疫学情報の抽出を行った。

3) 対象疾患の発症頻度の国際比較：

IgA腎症について文献情報の検索をもとに各国、各地方における罹患率(incidence rate(/10万人/年))を算出し、アンケート調査から推定されるわが国における罹患率と比較する。

C. 研究結果

1) アンケート調査：

i) 調査票回収率：

2012年1月15日までに回答のあった診療科を解析対象とした。回答施設は394診療科(回収率23.2%)であり、このうち、日腎研修施設からの回答は155施設、158診療科であった(日腎研修施設全499施設に対する回収率は31.1%)。

ii) 回答施設の内訳：

診療科別では内科184科(46.7%)、小児科11科(2.8%)、泌尿器科186科(47.2%)、その他13科(3.3%)であった。施設分類別では日腎研修施設に属する診療科の占める割合は40.1%(158診療科)、腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)に参加登録済施設の診療科の占める割合は17.8%(70診療科)であった。(表1)

iii) 回答診療科における2010年度の対象疾患新規受療者(表2)：

IgAN 1888例、RPGN 632例(うち腎生検施行例394例:腎生検施行率62.3%)、一次性NS 1622例(うち腎生検施行例1191例:腎生検施行率73.4%)、難治性NS 252例、PKD 783例であった。

各疾患の新規受療診療科内訳はIgAN:内科95.0%、小児科2.4%、泌尿器科1.6%、その他1.0%、RPGN:内科97.3%、小児科0.5%、泌尿器科1.7%、その他0.5%、一次性NS:内科91.7%、小児科3.1%、泌尿器科3.7%、その他1.5%、難治性NS:内科93.3%、小児科2.0%、泌尿器科4.8%、その他0.0%、PKD:内科73.7%、小児科1.1%、泌尿器科23.9%、その他1.3%であった。

各疾患で新規受療者総数に対し、日腎研修施設の新規受療例が占める割合はIgAN 93.1%、RPGN 90.5%、一次性NS 89.1%、難治性NS 92.3%、PKD 69.2%であった。

各疾患で新規受療者総数に対し、J-RBR/J-KDR参加登録済み施設の新規受療例が占める割合はIgAN 55.0%、RPGN 52.2%、一次性NS 43.1%、難治性NS 48.8%、PKD 32.1%であった。

iv) 年間腎生検施行数(表3)：

回答 394 診療科における 2010 年度の年間腎生検総数は 7214 例であった。診療科別内訳は内科 (184 診療科) 5753 例 (79.7%)、小児科 (11 診療科) 400 例 (5.5%)、泌尿器科 (186 診療科) 534 例 (7.4%)、その他 (13 診療科) 527 例 (7.3%) であった。日腎研修施設 (158 診療科) では 6526 例 (90.5%)、日腎研修施設以外 (236 診療科) では 686 例 (9.5%) の腎生検が行われた。J-RBR/J-KDR 参加登録済み施設 (70 診療科) では 3637 例 (50.4%) の腎生検が行われた。

v) 各疾患 (RPGN、難治性 NS、PKD) の病型別新規受療者数 (構成割合%) (表 4) :

RPGN 632 例のうち、MPO-ANCA 型は 443 例 (70.1%)、PR3-ANCA 型は 26 例 (4.1%)、抗 GBM 抗体型は 33 例 (5.2%) であった。診療科別の各病型の分布は内科で MPO-ANCA 型 430 例 (69.9%)、PR3-ANCA 型 26 例 (4.2%)、抗 GBM 抗体型 33 例 (5.4%)、小児科で MPO-ANCA 型 2 例 (66.6%)、泌尿器科で MPO-ANCA 型 9 例 (81.8%)、その他で MPO-ANCA 型 2 例 (66.6%) であった。日腎研修施設における各病型の分布は MPO-ANCA 型 402 例 (70.3%)、PR3-ANCA 型 22 例 (3.8%)、抗 GBM 抗体型 30 例 (5.2%) であった。日腎研修施設以外における各病型の分布は MPO-ANCA 型 41 例 (68.3%)、PR3-ANCA 型 4 例 (6.7%)、抗 GBM 抗体型 3 例 (5.0%) であった。J-RBR/J-KDR 参加登録済み施設における各病型の分布は MPO-ANCA 型 221 例 (70.0%)、PR3-ANCA 型 12 例 (3.6%)、抗 GBM 抗体型 14 例 (4.2%) であった。(表 4-1)

難治性 NS は病型分類に「難治性に該当しない」一次性 NS も含めたと考えられる回答すなわち、各病型別の受療者数の合計が「難治性」ネフローゼ症候群受療者数を上回った場合、無効回答として集計から除外し、有効回答とみなされた 252 例について解析した。各病型の分布は、微小変化型 (MCNS) 45 例 (17.9%)、膜性腎症 (MN) 109 例 (43.3%)、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 67 例 (26.6%) であった。診療科別の各病型の分布は、内科で MCNS 40 例 (17.0%)、MN 106 例 (45.1%)、FSGS 62 例 (26.4%)、小児科で MCNS 2 例 (40.0%)、FSGS 3 例 (60.0%)、泌尿器科で MCNS 3 例 (25.0%)、MN 3 例 (25.0%)、FSGS 2 例 (16.7%) であった。施設別の各病型の分布は、日腎研修施設では MCNS 38 例 (16.2%)、MN 101 例 (43.2%)、FSGS 64 例 (27.4%)、日腎研修施設以外では MCNS 7 例 (38.9%)、MN 8 例 (44.4%)、FSGS 3 例 (16.7%)、J-RBR/J-KDR 登録済み施設では MCNS 17 例 (13.8%)、MN 52 例 (42.3%)、FSGS 36 例 (29.3%) であった。(表 4-2)

PKD の新規受療例 783 例のうち ARPKD は 43 例 (5.5%) であった。診療科別の分布は内科 27 例、

小児科 4 例、泌尿器科 12 例であった。日腎研修施設ならびに J-RBR/J-KDR 参加登録済み施設への新規受療例はそれぞれ 27 例、7 例であった。(表 4-3)

vi) 日腎研究施設における回答医療機関総病床数のカバー率 :

日腎研修施設からの回答 155 施設 (158 診療科) の総病床数は 90,485 床で、未回答施設も含む日腎研修施設全施設の総病床数 (255,696 床) の病床の 35.4% をカバーしていた。

vii) 日腎研修施設における 2010 年度の対象 4 疾患の新規受療者数、腎生検数の推計 (表 5) :

日本腎臓学会研修施設を中心とした過年度の患者数調査との比較のため、過年度同様に回答施設・診療科のうち日本腎臓学会研修施設に所属する 155 施設・158 診療科からのデータを用いて、各疾患の患者数を日腎研修施設におけるアンケート回収率 (0.311) 並びに日腎研修施設における病床カバー率 (0.354) で除し (比例計算)、推計を試みた (難治性 NS については有効回答施設 (130 施設) のアンケート回収率 (0.261) ならびにその病床 (76,736 床) カバー率 (0.300) を推計に用いた)。その結果日腎研修施設における対象 4 疾患の 2010 年度の新規受療患者の推計値は IgAN 約 5000-5600 例、RPGN 約 1600-1800 例、難治性 NS 約 800-900 例、PKD 約 1500-1700 例と推計された。

同様に日腎研修施設における 2010 年度の腎生検数は 18000-21000 例と推計された。

viii) 外来通院中の一次性 NS に占める長期治療依存型 NS の比率 (表 6) :

292 診療科から有効な回答が得られ解析対象とした。通院中の一次性ネフローゼ (4708 例) のうち長期依存型 NS は 40.9% (1926 例) であった。長期治療依存型 NS の比率は診療科別では内科 (129 診療科) 43.3% (1752 例)、小児科 (10 診療科) 25.4% (143 例)、泌尿器科 (143 診療科) 24.3% (18 例)、その他 (10 診療科) 34.2% (13 例)、施設分類別には日腎研修施設 (105 施設)、日腎研修施設以外 (187 施設)、J-RBR/J-KDR 参加登録済み施設 (52 施設) でそれぞれ 40.5% (1752 例)、46.0% (174 例)、41.0% (1197 例) であった。

2) 全国規模 DPC データベースからの患者数推計と関連疫学情報の抽出 :

解析に用いた DPC データベースのデータカバー率は 2007 年分 : 42.2%、2008 年分 : 40.5%、2009 年分 : 36.1%、2010 年分 : 44.8% であった。(表 7-1)

対象疾患をカバーすると考えられる ICD10 病名コード (N00～07、M30、M31、Q61) を有する症例数とそれぞれの重複数が抽出された。この内、DPC 処置コード D412 (経皮的針生検) との重複症例は 15308 例/24 か月であった。(表 7-2)

病名コード毎の情報抽出の例として、症例数、性別、年齢分布、アウトカム情報 (腎不全、腎死、死亡)、医療経済関連情報 (入院日数、総費用) が挙げられた。(表 7-3)

解析期間 (2007～2010 年のそれぞれ 7 月～12 月の計 24 か月間) 中の DPC 対象施設での腎生検度数を ICD10 病名コード (N00～07、M30、M31、Q61) と DPC 処置コード D412 との重複例数、RPGN の入院患者度数は腎生検を施行された (腎生検で診断された) RPGN 患者度数 (ICD10 病名コード N01 と DPC 処置コード D412 の重複例数) をアンケート調査で判明した RPGN 診断における腎生検施行率 (約 0.6) で除した数と仮定し、それぞれ DPC データベースのデータカバー率 (約 0.4) から次式により試算した。

腎生検数 (入院)

$$\begin{aligned} &= \{ (N00\sim09 \text{ または } M30\sim31 \text{ または } Q61) \text{ かつ } D412 \} \div \text{DPC データカバー率} \\ &= 15308 \div 0.4 \\ &= 38270 \text{ (例/24 か月)} \therefore 19135 \text{ (例/12 か月)} \end{aligned}$$

RPGN 患者数 (入院)

$$\begin{aligned} &= (N01 \text{ かつ } D412) \div \text{RPGN における腎生検率} \div \text{DPC データカバー率} \\ &= 977 \div 0.6 \div 0.4 \\ &= 4071 \text{ (例/24 か月)} \therefore 2035 \text{ (例/12 か月)} \end{aligned}$$

3) 対象疾患の発症頻度の国際比較 :

IgAN の罹患率 (incidence rate (/10 万人/年)) は既報を渉猟し得た範囲では、アメリカ・ケンタッキー州で 0.54¹⁾、スペインで 0.79²⁾、イタリアで 1.47³⁾、フランスで 2.5⁴⁾、ヨーロッパ、南北アメリカ、オーストラリア、カナダ、中東からの 40 研究からの推算で 1.2⁵⁾ であった。本邦においては米子市の 15 歳未満人口で 4.5 との報告⁶⁾ がある。本研究のアンケート調査による IgAN の年間新規受療者数推計値 (5000-5700/年) を国内年間罹患数と仮定し、2010 年の国勢調査の結果によるわが国の人口 (128,057,352 人: 2010 年 10 月 1 日現在の確定値) を用いて incidence rate を試算すると 3.9-4.5 となった。

1) Wyatt RJ. et al. J Am Soc Nephrol 9:853-858, 1998

2) Rivera F. et al. Nephrol Dial Transplant 17: 1594-1602, 2002

3) Stratta P. et al. Am J Kid Dis 27:631-639, 1996

4) Alamartine E. Revue du Praticien 53:2023-2026, 2003

5) McGrogan A et al. Nephrol Dial Transplant 26: 414-430, 2011

6) Hayashibara H. et al. Pediatric Nephrology 18: 511-515, 2003

D. 考察

1) アンケート調査 :

過年度同様に IgAN、RPGN、難治性 NS については組織診断も含めた新規受療例は日腎研修施設を中心とした専門医療施設に集中していると考えられ、推計値の過年度調査との比較でも年度毎の回収率のばらつき (2008 年調査: 33.8%、2009 年調査: 30.6%、2010 年調査: 36.0%、2011 年調査: 31.1%) にも拘らず再現性が高いと言える。一方、PKD に関する調査は診療科別または施設分類別の患者分布が上記 3 疾患と異なるため、アンケート結果を用いた 3 疾患と同様の簡便な方法での患者数推計は難しく、ARPKD の把握についての意義にとどまるものと考えられる。把握された ARPKD については前年度同様、診断根拠を含めた二次調査が必要と考えられる。

また、J-RBR/J-KDR 参加登録済診療科と日腎研修施設からの回答診療科全体との対象疾患別の各病型の構成比は、前年度に引き続きほぼ一致した。J-RBR/J-KDR 参加登録済診療科は大規模医療機関に著しく偏っているが、疾患別病型の構成比は施設病床規模による乖離はないものと考えられる。したがって J-RBR/J-KDR 参加登録済診療科が J-RBR/J-KDR に実際に登録した症例と本研究のアンケート調査による疾患別病型の構成比を比較検討することは、登録システムの validity 検証の参考となり得る。

さらに本年度は、難治性 NS 分科会からの依頼に基づき平成 22 年度に新たに定義づけられた長期治療依存型 NS に関する調査項目を追加し、外来通院中の一次性 NS の約 40% が長期治療依存型 NS に該当する実態を初めて明らかにし、実態把握のための基礎資料とし得た。

2) 全国規模 DPC データベースからの患者数推計と関連疫学情報の抽出 :

前年度までに単施設 (福島県立医科大学附属病院) の DPC データを基に病名と処置の掛け合せによる腎生検数抽出を予備的に検討し、比較的精度の高い患者数把握が可能であることが示唆された。この成果を基に、本年度は全国規模の DPC データベースから ICD10 病名コードと DPC 処置コードの掛け合せで調査期間中の腎生検施行度数と RPGN 患者度数の抽出し、一部アンケート調査で得られた情報 (RPGN における腎生検施行率) も用いて年間入院患者度数の試算を行なった。その結果をアンケート調査による年間新規 (受療) 患者数 (推計値) と比較すると DPC

データベースから求めた患者度数は新規入院、再入院の区別はできないものの、アンケート調査による年間新規受療患者数（推計値）に良く近似することが実証された。

疾患によっては ICD10 病名コードならびに DPC 処置コードのみで詳細な病型を抽出することはなお困難であるが、DPC データに含まれる病名、処置名以外の膨大な情報も利用することにより抽出条件の改良とより精度の高い患者数推計が可能となると考えられる。さらに DPC データベースから抽出可能なアウトカム情報を含めた疫学的情報、医療経済情報などとの有機的な解析への応用が期待される。

3) 対象疾患の発症頻度の国際比較：

本研究で調査された IgAN の年間新規受療数は回答施設において新規に腎生検により確定診断された症例である。日腎研究施設の年間腎生検数の推計値と DPC 対象病院における腎生検数推計値はほぼ一致することより、日腎研修施設における IgAN の新規受療者数の推計値は、わが国の IgAN の年間罹患数と看做すことが可能と考えられる。これを用いて試算したわが国における IgA 腎症の罹患率は欧米諸国からの報告の少なくとも 1.8 倍以上となった。但し、欧米からの報告はばらつきが多いうえ、1970 年代の古いデータも含まれるため比較に際し注意が必要である。

RPGN に関しても初期の診断治療に際しての専門性が高くほぼ全例入院診療となるため、本研究における年間新規受療者数を新規の年間罹患数と看做し、罹患率の既存データとの比較をすることは可能と考える。

E. 結論

- 1) 2010 年度の日腎研修施設における新規受療患者数は IgAN 約 5000-5700 例、RPGN 約 1600-1800 例、難治性 NS 約 800-900 例、PKD 約 1500-1700 例と推定される。IgAN、RPGN、難治性 NS は例年とほぼ同数であり、特に RPGN についてはほとんど経年変化はない。
- 2) 2010 年度の抗 GBM 抗体型 RPGN、ARPKD の新規受療例はそれぞれ 33 例、43 例把握できた。
- 3) 2010 年度の腎生検施行数は、18,000～21,000 例程度と推定される。
- 4) 通院中の一次性 NS に占める長期治療依存型 NS は約 40%であった。
- 5) 患者登録システム (J-RBR/J-KDR) の参加登録済施設の疾患別病型の構成比は日本腎臓学会研修施設全体の結果とほぼ一致する。
- 6) 全国規模 DPC データベース情報から腎生検数、RPGN の年間（入院）患者数を試算した

ところ、アンケート調査に基づくそれぞれの推計患者数と近似した。

- 7) 日本人の IgA 腎症の罹患率は欧米からの報告に比し、少なくとも 1.8 倍以上と試算される。

謝辞：別表にアンケート調査にご協力をいただきました医療機関の施設名・診療科名を示し、深甚なる感謝の意を表します。