

ームを作る医療を確立することが重要である。社会資源を考慮したチーム構成、地域性の把握、開業医と病院、在宅介護などの医療連携などが必要である。また、医師だけでなく各専門職種が定期的カンファレンス、勉強会や講演会を開催し、知識の向上、信頼関係の構築、患者情報を共有する必要がある。病院スタッフは協力的であり、患者さんのためにチーム医療を行う気概があり、実際に行えているという意見もあった。

チーム医療の実践では、専門診療科間の連携による院内連携が必要との意見があった。病棟・透析室、外来との連携を強化し、効率的・効果的な薬剤管理、栄養指導を実践し、治療効果の評価を行うことも大事である。CKDの悪化を防止するために、チーム医療による在宅患者への十分な指導、特にCKDに限らないが、在宅の高齢者への指導が必要である。例えば、検査結果を理解させ、食事指導・運動指導を行う必要がある。退院後の管理など地域におけるチーム医療（在宅患者のホームドクター、訪問看護師、ケアマネージャーなど）の充実が必要である。一方、電子カルテ導入により、患者の情報が共有できるようになったのは大きな進歩との意見があった。患者の諸データの蓄積を行い、専門医にはこれらのデータを解析する機会とインフラが必要である。また薬剤師は、重複投与により治療方針・治療目標が異なってくるため、詳細な薬の説明等を行い薬剤師の役割を果たす必要がある。

教育の観点から、腎臓病教室を普及させ、栄養指導者は専従とし、また、栄養士以外のスタッフに対する簡単な栄養学教育が望まれている。糖尿病と同様に、CKDの専門スタッフや療養指導士の資格制度を設け、指導料を算定できるようにする必要がある。

リソースの面では、十分なチーム医療を行うためには、看護師、その他マンパワーが不足しており、増員が必要であるが、そのためには時間と費用がかかる。チーム医療に対する診療報酬の加算、生活指導に対して保険点数が付与されることが必要である。また、過重労働からの開放が必要であり、ゆとりのある職務体制が必要である。

行政は、医師以外にも治療の裁量をもっと持たせる、人材を充実させるための財政的支援等が望まれている。

3-8 第3章のまとめ

1) 腎疾患の診断に関して

バイオマーカーに対する専門医の要望として、まず日常診療における診断マーカーは、より簡便、迅速、正確、安価な検査方法が求められており、治療への応用として、早期発見に繋がり、疾患の活動性を評価できるマーカーの開発が期待されていた。保険適用されている L-FABP に限らず、それ以外で期待されるマーカーの測定費用の公的負担や、診療報酬の増加が必要との意見が多かった。一方、バイオプシーに関しては、穿刺技術等の進歩への期待もあるが、検査の安全性が重視されており、バイオプシーに代替する診断マーカー開発の要求が高い。その代替案としては、PET、CT、MRI、エコーなどの画像解析技術の進歩に期待する意見が多かった。

2) 腎疾患の今後の治療に対する期待

今後の腎疾患の治療向上のために必要な取り組みとしては、生活習慣改善のための教育と指導が重要であり、腎臓病の原疾患に対する薬物治療と再生医療の実用化が期待されていた。慢性腎臓病は生活習慣がその発症に大きく影響を及ぼしており、肥満対策や食生活の改善など、予防に努めることが重要と捉えられている。一方で、主要な原疾患である糖尿病や高血圧に対しては、薬物治療の貢献度は高いと考えられており、新規の治療薬の開発も望まれている。iPS 細胞や幹細胞を利用した再生医療への期待度は非常に大きい。腎組織の再生実現は非常に難しい課題であり、時間がかかるとの意見もあったが、将来この分野でブレイクスルーが起こることが期待されていた。また、腎移植に関しては、透析に比べて QOL の改善度が高いことから重要との指摘が多いが、依然として治療機会（ドナー）の拡大が課題であり、治療の拡大には社会への啓発と更なる国の施策が求められる。一方、糖尿病性腎症、腎硬化症および SLE 腎炎などでは、他科との連携不足が課題として挙げられる。血糖や血圧の最適なコントロールを求める意見、より早期から腎機能のチェックを求める意見があり、これらは医療連携の改善によって克服できる課題と思われた。

3) 腎疾患の薬物治療に関して

アンケート結果から、治療満足度の高い腎疾患はごく限られていた。その理由として、腎疾患に特異的に働き、根本治療に繋がる薬剤が開発されていないことが挙げられた。血糖降下や降圧作用など原疾患の病態を改善させるような薬剤だけでなく、腎障害の進行を阻止ないしは抑制する薬剤の開発が大きな課題である。特に治療満足度の低い腎疾患は糖尿病性腎症であった。全身状態が悪いため、病態が進行してしまうと抑制できないという意見が多かった。治療薬として第一選択薬のレニンアンジオテンシン系抑制薬の降圧作用は評価されているものの、その腎保護作用については懐疑的な意見もあった。

現在使用されている CKD 治療薬に対する不満は、副作用、飲み難い、有効性が乏しいとの意見が多かった。例えば、腎疾患による電解質異常を補正する薬剤のリン吸着薬やカリ

ウム吸着薬は飲み難いという理由で、またステロイド・免疫抑制剤は副作用の点で明確な課題が挙げられた。また、合併症の多い高齢者では薬物を多剤併用している患者が多いため、患者の負担軽減のためにも安価な薬剤が求められている。これらの理由で患者の服薬アドヒアランスに課題を感じている医師は多い。その反面、有効で安全な治療薬であれば、価格や投与回数は問題ではないという意見もあった。エリスロポエチン製剤は治療薬の中で「満足」の回答率が最も高かったが、その理由として近年上市されてきた薬剤の有効性が評価されていると考えられる。降圧薬については、優れた安全性と降圧効果の有効性は評価されていた。

疾患ごとに見てみると、IgA 腎症などの慢性糸球体腎炎では、扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法が確立され、その適応基準や治療法の標準化に課題はあるものの、治療満足度は高い。多発性嚢胞腎では、現時点の治療満足度は低いが、新規に開発されたトルバプタンに対する期待が高かった。SLE 腎炎では、ミコフェノール酸モフェチルが有効との報告があるが、国内では保険適用がないというジレンマがあるようだ。

4) 急性腎障害とチーム医療に関して

本章では、CKD 治療に関連するトピックとして、AKI の重要性と、腎臓病のチーム医療に関して広く意見を求めた。

今回の調査で、AKI への関心度は極めて高いと思われた。AKI の治療成否がその後 CKD への移行を左右する因子であり、CKD 患者において、AKI を繰り返し発症することが病態進行のリスクファクターと考えられている。CKD 患者は AKI を起こしやすく、AKI 発症時の予後は非 CKD 患者よりも明らかに悪いため、CKD 患者に対する AKI の予防を啓発することは重要である。しかしながら、腎臓専門医以外の医師における AKI の重要性に関する認知度は低く、その診断と治療法について広く啓発し、指導していくことが必要との指摘があった。そのためにも、有用なバイオマーカーの開発と、エビデンスベースでの治療法の確立が必要である。

チーム医療については、改善すべき課題と対策に関する意見が多く寄せられた。現在の腎臓病治療において、チーム医療がいかに発展途上であり、更なる医療水準向上のために必要とされていることを示していた。チーム医療を推進するためには、医療関係者のやる気を促すだけでなく、マンパワーの充実、医療スタッフの人材育成と指導教育、医師以外にも治療の裁量をもっと持たせること、チーム医療に対して保険点数をつけることなどが必要との意見があり、制度的に変えていく必要があると思われた。

第4章 CKD 治療薬の研究開発動向

4-1 これまでのCKD研究の進展

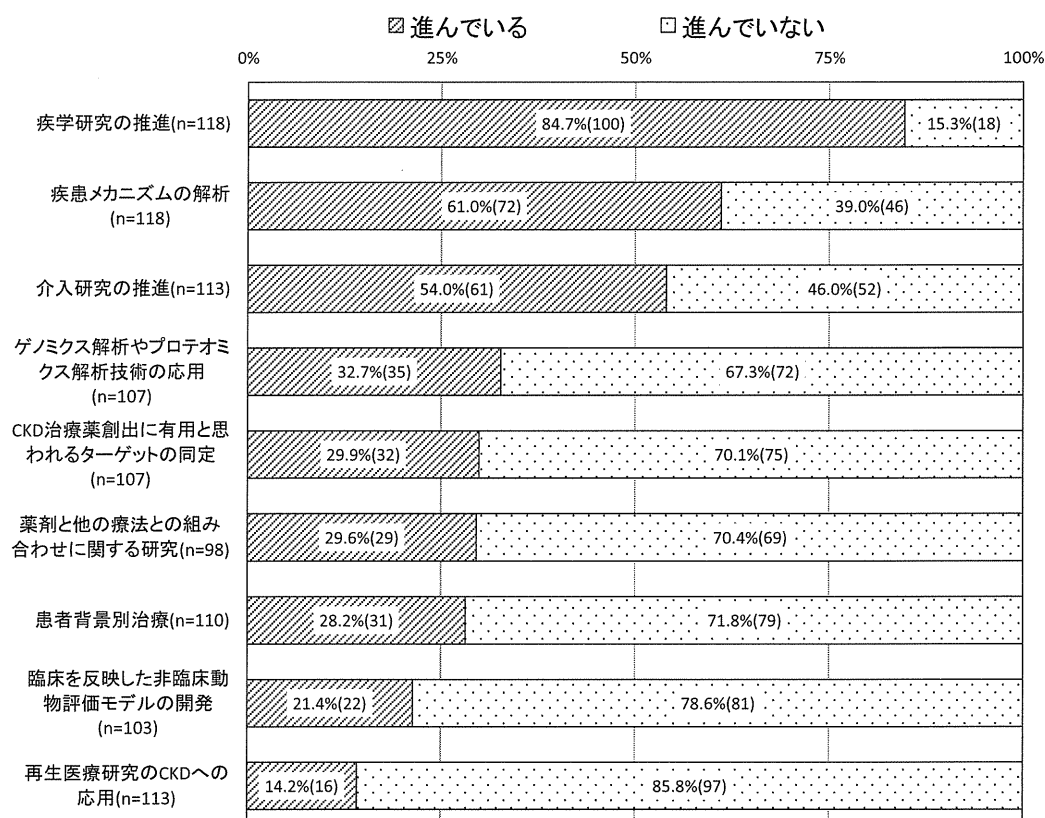
Q3.1 これまでのCKD研究の進展

CKD 研究において、過去 10 年でどういった点で進展が見られたと思われますか。あるいは、ほとんど進んでいないと思われるのはどういった点でしょうか。該当する項目に○印をお付け下さい。さらに、その具体例について可能な項目で結構ですので記載をお願い致します。

【集計結果概要】

「進んでいる」と考える項目で最も多かったのは「疫学研究の推進」(84.7%)であった。次いで、「疾患メカニズムの解析」(61.0%)、「介入研究の推進」(54.0%)となった。一方、「進んでいない」との回答では、最も多かったのが「再生医療研究のCKDへの応用」(85.8%)、以下、「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」(78.6%)、「患者背景別治療」(71.8%)、「薬剤と他の療法との組み合わせに関する研究」(70.4%)、「CKD治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」(70.1%)、「ゲノミクス解析やプロテオミクス解析技術の応用」(67.3%)となっていた。全項目を比較した場合、「進んでいる」が半数以上を占める項目が3項目、「進んでいない」が半数以上を占める項目が6項目であった。

図表 4-1-1 これまでのCKD研究の進展



【自由記述（具体例）】

「疫学研究の推進」(30件)

- ・ 久山町研究含め、多くの臨床研究が進んでいる。
- ・ CKD 啓発活動の推進やガイドラインが効果的に機能している。
- ・ 大規模スタディの成果もあって、CKD の統計はよくとれていると思われる。
- ・ 日本人のデータが出てきた。
- ・ 腎臓学会レジストリーがあった。
- ・ 沈滞化している印象がある。
- ・ 一部の医師の意見で行っているようだ。
- ・ 日本の CKD 患者データは限定的である。
- ・ 目に見えた成果がない。

「疾患メカニズムの解析」(16件)

- ・ 膜性腎症や IgA 腎症などについては進んでいる。
- ・ ネフローゼなどの分子内科学的アプローチが進んだ。
- ・ 多因子ではあるが着実に進んではいる。
- ・ 遺伝子レベルでの研究に進歩。
- ・ 実験レベルであり臨床応用はこれから。
- ・ 進行抑制に注力された分、発症メカニズム解明の進歩は乏しい。

「介入研究の推進」(24件)

- ・ 久山町研究含め、多くの臨床研究が進んでいる。
- ・ CKD に対する降圧薬の介入やエリスロポエチンの腎保護効果など
- ・ IgA 腎症に対する介入研究
- ・ 患者の積極的参加希望（医療費負担減が推進）
- ・ ARB やスタチンの研究
- ・ 日本ではあまり成功していない。
- ・ 従来から日本の自制により臨床治験がしにくい環境。
- ・ アウトカムに対する効果が十分に検証されていない治療薬が多い。
- ・ ハードエンドポイントの試験が多い。視点を変える必要がある。
- ・ FROM-J の研究結果が待たれるが、不十分。
- ・ 成功例がない。

「ゲノミクス解析やプロテオミクス解析技術の応用」(14件)

- ・ IgA 腎症研究（O-結合型糖鎖不全）
- ・ 膜性腎症の自己抗原の同定（PLA2）

- ・ 知力や財力のある集団がなく未開発。
- ・ 実験レベルであり、めぼしい臨床に帰着できた成果がない。
- ・ 臨床応用のレベルにはなく実益がない。

「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」(15 件)

- ・ 糖尿病治療薬発展の恩恵はある。
- ・ ポドサイトのスリット膜に関する研究
- ・ ターゲットは分かってもその先に進んでいない。
- ・ 動物モデルレベルであり、治験の段階ではいずれも不十分。
- ・ 疾患メカニズムに関連した因子は明らかになってはきたが、臨床応用に課題。
- ・ リウマチ性疾患などと比べて不十分。

「薬剤と他の療法との組み合わせに関する研究」(13 件)

- ・ 運動や禁煙との組み合わせ
- ・ IgA 腎症での扁桃などで進歩あり。
- ・ 重要であるが日本では臨床試験が行いづらい。
- ・ 食事療法の進展なし。
- ・ 腎臓領域は薬剤抵抗性を前提としており、この点の改善が必要。
- ・ 腎交感神経アブレーションによる高血圧の治療や高血圧ワクチンの開発

「患者背景別治療」(16 件)

- ・ 糖尿病性腎症に関してもここ数年は進んでいるように思う。
- ・ IgA 腎症などはガイドラインがでるなど、進歩してきた。
- ・ 未だに臨床応用できておらず、実験レベルに留まっている。
- ・ 沈滞化している印象がある。
- ・ 内科医が泌尿器科的 CKD の尿疾患を見逃していることが多い。
- ・ トータルの治療法すら不十分である。
- ・ 個別治療に対応したシステム化された治療指針がない。
- ・ 30 代まで、50 代までといった成人期を区分けした治療指針の登場に期待。
- ・ 高年齢ネフローゼ治療を筆頭に検討すべき課題が多い。
- ・ 高年齢と若年成人を同一化して治療している。

「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」(17 件)

- ・ ノックアウトマウスやモデルマウスがある。
- ・ 進行中
- ・ RAS 系などで進歩あり。

- ・ 十分なレベルではなく、未だ臨床に応用できていない。
- ・ 特に糖尿病性腎症の良いモデルがない。
- ・ 動物の入手が困難になりつつある。
- ・ ヒトへの応用を判断するシステム（モデル）が必要である。
- ・ CKD モデル動物の作成は遅れていると思われる。
- ・ めぼしい臨床に帰着できた成果はない。

「再生医療研究の CKD への応用」(27 件)

- ・ iPS からの腎再生
- ・ 血管新生などは進んでいる。
- ・ 臨床応用できていない。
- ・ 最も期待する分野だが、応用レベルに至っていない。
- ・ 最も進んでいない。
- ・ 腎臓はかなりヘテロなのでなかなか進まないのでは。
- ・ 他分野より難しく研究者が少ない。

【考察・まとめ】

CKD 研究において、「疫学研究」は進んでいるとの意見が多数寄せられた。自由意見でも、「久山町研究」の有用性や日本人データの積み重ねの成果が述べられていた。その一方で、「介入研究の推進」に関しては意見が分かれた。理由として、疫学研究の進展は見られるものの、「患者背景別治療」が進んでいないとする意見が優勢であったことも反映されているのかもしれない。介入研究が進んでいないとする自由意見には、「アウトカム試験の難しさ」を示唆する複数の意見があった。中には降圧薬として多くのエビデンスがある ARB できさえ、その介入が必ずしも腎臓疾患の悪化を食い止める有効な手立てとはなっていないという自由意見もあり、介入研究の困難さがうかがえた。

「疾患メカニズム」の解析については一定の進捗があるというのが共通の認識のようだが、残念ながら、それが「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」に繋がっていない点がうかがえた。「臨床応用できていない」、「実験レベル」との自由意見もあり、理由として非臨床と臨床との乖離が考えられた。

「患者背景別治療」は進んでいないとの意見が多く、「システム不足」や「総合医療すらも不十分」、「課題が多い」といった自由意見が寄せられた。一方で、「年代区分」での対応やバイオマーカーとの組み合わせといった、今後期待する意見もあった。

「ゲノミクス解析やプロテオミクス解析技術の応用」も進んでいないとの回答が多かったが、結果として「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」に繋がっていないことが進んでいないと感じる要因となっていると思われる。「実益がない」、「臨床に帰着できた成果が無い」、「応用段階に来ていない」といった自由意見もそれを裏付けるもので

あると考えられる。

また「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」が遅れている要因の1つとして、「臨床を反映した非臨床動物モデルの開発」がまだまだ不十分であること、「いいモデルがない」との認識であることが自由意見からもうかがえた。さらに「ターゲットが判明してもその先に進めることのハードルが高い」、「ヒトへの応用に問題」といった意見もあり、「CKD 治療薬創出」そのものの難易度の高さをうかがわせる意見が複数あった。

今、最も注目されている「再生治療」については、「再生医療研究の CKD への応用」が進んでいないとの回答が多くを占めることから、腎臓においてはまだまだ越えなければならないハードルがあるとの認識を反映している。

糖尿病などの慢性疾患においては、複数の薬剤を服用するのがもはや一般的である。それにも関わらず、「薬剤と他の療法との組み合わせに関する研究」が進んでいないとする背景には、そもそも CKD 治療薬が不足していることを示しているのかもしれない。自由意見からは、「運動」や「禁煙」との関連についての進捗がみられるとの意見があったが、CKD 治療においては、生活習慣の改善を中心とせざるを得ない現状が反映されている可能性が考えられる。

以上、本アンケート結果からは、「疫学研究」や「疾患メカニズムの解析」については一定の進捗はあるという認識の一方で、「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」は進んでいないとの認識が大勢であることがうかがえた。これには、「ゲノミクス解析やプロテオミクス解析技術の応用」あるいは「臨床を反映した非臨床動物モデルの開発」が臨床応用にまで届いていない、あるいは「ヒトへの応用に問題」といった意見から、基礎的検討と臨床応用との乖離が大きいことが原因であることがうかがえた。総じて「CKD 治療薬創出」そのものの難易度の高さがうかがえる結果であった。

4-2 CKD 治療薬創出に向けた今後の研究の方向性

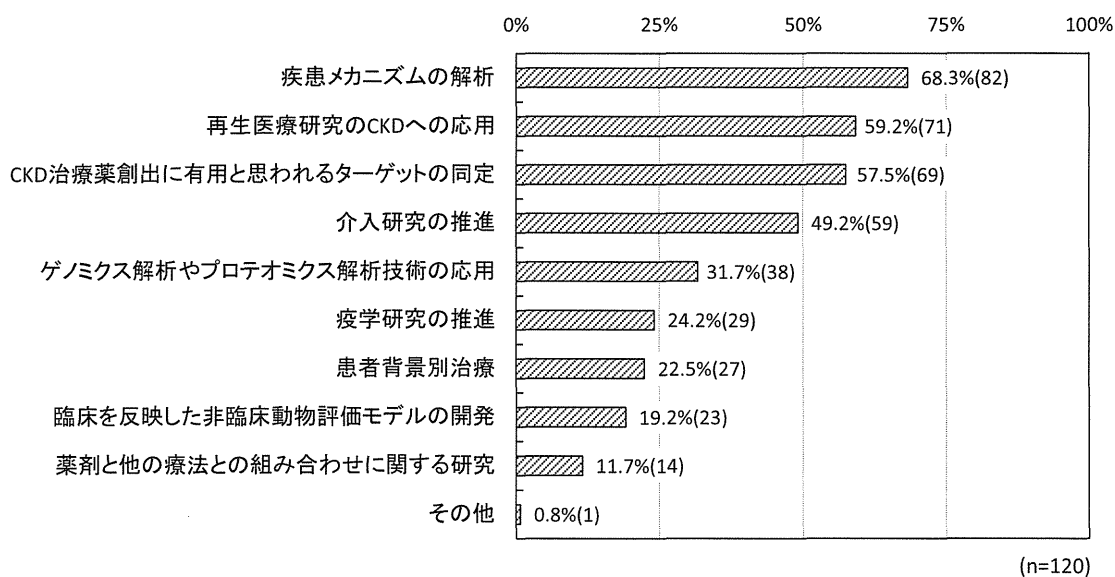
Q3.2 CKD 治療薬創出に向けた今後の研究の方向性

CKD 治療薬の創出を促進するために今後取り組むべき研究あるいは施策の進め方（方向性）とはどういったものでしょうか。該当すると思われる項目に○印（4つまで）をお付け下さい。さらに、その具体例や理由について可能な範囲で結構ですので記載をお願い致します。

【集計結果概要】

今後取り組むべきとの回答が 50%以上であった項目は、回答が多かった順に「疾患メカニズムの解析」（68.3%）、「再生医療研究の CKD への応用」（59.2%）、「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」（57.5%）であった。一方、他項目に比べて取り組みの重要性が低いとの認識がうかがえた回答 25%以下の項目は、「薬剤と他の療法との組み合わせに関する研究」（11.7%）、「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」（19.2%）、「患者背景別治療」（22.5%）、「疫学研究の推進」（24.2%）であった。

図表 4-2-1 CKD 治療薬創出に向けた今後の研究の方向性



【自由記述（具体例）】

「疾患メカニズムの解析」（23 件）

- ・ 今後も重要な戦略であり、根本治療法のためには必要である。
- ・ 本当の原因がわかれば治療法はおのずから明らかになる。
- ・ ちょっとした疾患進展の機序が分かると、すぐにそれを抑制する創薬に走るという傾向は止めてほしい。

- ・ 各疾患の発生メカニズムを解析しない限り治療にはつながらないので、病態の把握が肝要である。
- ・ 分子生物学的レベルでの創薬に期待する。
- ・ 治療薬の創出には、メカニズムの解明という基礎研究の側面と、疫学・介入研究という臨床研究の側面の二面性が重要である。
- ・ 各疾患ごとの治療法の確立が必要である。
- ・ 全国的な共同研究が必要（今は不十分）。
- ・ エビデンスの形成も重要だがまず病因論であるべき。
- ・ 複合因子の解析に基づく対応（創薬）が必要である。
- ・ 疾患の原因と、発生する機序の解明が有効な治療に結びつく唯一の方法

「再生医療研究の CKD への応用」(22 件)

- ・ 大きな可能性があり、最も期待する分野。さらなる研究の進展を期待する。
- ・ 腎そのものは無理と思うが、血管の再生に期待する。
- ・ 今後の 1 番の重要課題
- ・ 透析患者が透析を回避・離脱もしくは回数を減らせるような再生医療になってほしい。
- ・ 根治的な治療となりえる。
- ・ iPS 細胞を如何に腎疾患に持ち込めるか。腎疾患への応用に期待。
- ・ 辛抱強く時間をかける以外方法はない。最終的な夢。
- ・ 移植臓器として使用可能な腎臓を人工的に作成させる研究である。
- ・ 障害尿細管や障害血管の再生修復のメカニズム解明から応用へ・PKD (Polycystic Kidney Disease) の嚢胞退縮メカニズム解明
- ・ iPS などの単一細胞の再生では困難である。

「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」(17 件)

- ・ 今後も重要な戦略と想定される。
- ・ 進展した線維化まで戻そうとする研究には夢があり、期待する。
- ・ ネフローゼに対する疾患特異的治療薬
- ・ 発症に関わる遺伝子に対する治療が最も治療につながり易い。
- ・ iPS 細胞を用いたシステム作り
- ・ ゲノクス解析を積極的に取り入れる。
- ・ 腎に発現しているタンパクのスクリーニング
- ・ 製薬業界との共同研究が必要だが不十分である。
- ・ 疾患メカニズムおよび患者背景別因子の解析が必要である。
- ・ ヒト腎疾患で重要な変化を示す治療ターゲットの固定と診断法と分子標的治療の創出

「介入研究の推進」(17件)

- ・ 日本で介入研究を成功させる必要がある。
- ・ メーカー主導でない研究が欲しい。
- ・ アウトカムが少ないので単施設では困難である。
- ・ きちんとした介入研究がされていない。
- ・ 治療薬の創出には、メカニズムの解明という基礎研究の側面と、疫学・介入研究という臨床研究の側面の二面性が重要である。
- ・ 官が主体になって進めるべき。
- ・ 現治療法の効果をきちんと検証しておくべき。
- ・ IgA 腎症に対してわが国独自で行われている扁桃摘出+ステロイドパルス療法の大規模前向き臨床試験（わが国でしか行えない状況にあるため完遂すべきである）
- ・ 大学病院と一般病院の連携が大切である。
- ・ 手続等実施のし易さから医師主導型研究が必要では。
- ・ 新規治療法の介入研究の推進は必須だが、比較的短期間で評価する系（代理マーカー等）の確立も重要である。

「ゲノミクス解析やプロテオミクス解析技術の応用」(8件)

- ・ 早期発見のツール開発
- ・ 疾患メカニズムおよび患者背景別因子の解析が今後の治療等に必要である。
- ・ できる施設に大量資本投下すべき。
- ・ 今後進歩すると期待している。
- ・ 新たな CKD 治療の開発や早期診断マーカー

「疫学研究の推進」(10件)

- ・ 本邦の CKD の実態を明らかにするために全国規模の調査が必要である。
- ・ 日本人のデータが必要である。
- ・ 治療薬の創出には、メカニズムの解明という基礎研究の側面と、疫学・介入研究という臨床研究の側面の二面性が重要である。
- ・ また個別化した世の中では患者背景を考慮した治療も重要である。
- ・ まずは疫学研究からアイデアが出てくるので、基礎データとして必要である。
- ・ 官が主体になって進めるべき。

「患者背景別治療」(10件)

- ・ 大規模研究のみでは限界がある。
- ・ 他科との連絡を密にする。
- ・ 基礎よりも臨床研究が必要とされる時代になったのではないか。

- ・ 特に高齢者を対象とした治療、診断プロセスについては、検討が必要である。
- ・ 人種別、年齢別などでの治療法の差別化が必要である。

「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」(8件)

- ・ 製薬会社の参入を促す点でも重要である。
- ・ 実験動物を提供する会社を増やす。
- ・ 病因論のためには不可欠である。
- ・ ハードエンドポイントを反映する的確なサロゲートマーカーおよびモデルの開発が必要である。
- ・ 動物モデルに満足出来るものがない。ヒト腎疾患のより良いモデルの開発に期待する。

「薬剤と他の治療法との組み合わせに関する研究」(5件)

- ・ 禁煙活動、リハビリで在宅生活／通院サポート
- ・ 基礎よりも臨床研究が必要とされる時代になったのでは。
- ・ 官が主体になって進めるべき。
- ・ CKD に対して使用される薬剤の最も有効な組み合わせを検討する研究。これまで、あまりなされていないが、重要と思われる。
- ・ 血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法

【考察・まとめ】

今後の方向性として「疫学研究の推進」を選択した回答は少なく、現時点である程度充足していることがうかがえる、Q3.1の結果を反映した形となっていた。

最も回答が多かったのは「疾患メカニズム解析」であったが、これには Q3.1 での「疾患メカニズムの解析は一定の進展があった」との結果とはギャップがある。理由として、メカニズム解析がまだまだ実験レベルであり、必ずしも治療薬創出にはつながっていないこと、即ち臨床との乖離が大きいことを反映していると思われる。このことは、「CKD 治療薬創出に有用と思われるターゲットの同定」を重要な方向であると選択した回答の多さからも裏付けられる。本項目の自由意見では製薬企業との共同研究の重要性を指摘する意見もあり、アイデアの具現化において企業の果たす役割も重要であることがうかがえた。これらの結果からは、今後期待される方向性として「メカニズム解析からの治療薬ターゲットの創出」があると思われた。

「疾患メカニズム解析」に続いて、「再生医療研究の CKD への応用」に期待する意見が多かった。全体の傾向でも 6 割の回答者が今後取り組むべき方向性として意識しており、自由意見でも「最も期待する分野」、「大きな可能性がある」といった前向きなコメントが目立っていた。ここ数年飛躍的な進展をしている iPS 細胞研究に対する期待が大きいことがうかがえる。2012 年には山中先生がノーベル賞を受賞されたこともあって、さらに注目

度が増しているであろう。

「臨床を反映した非臨床動物評価モデルの開発」は、自由意見では開発を求めるコメントもある一方、全体的な今後の方向性としてはそれほど重視されていない様子であった。Q3.1では進んでいないとの意見が大半であったにもかかわらず、全体としてこのような結果となった理由は不明であるが、本アンケート項目の中で基礎と臨床との乖離の大きさが見えてきている中、今後のモデル開発の進展がやや懸念される。

「介入研究の推進」も回答が多かった項目の1つであった。自由意見からは、「単施設では困難」や「大学病院と一般病院との連携が必要」といった試験遂行のシステムや環境の不備を挙げる意見があった。

以上、本アンケート結果からは、今後は「メカニズム解析からの治療薬ターゲットの創出」が主流となり、そこに「再生医療研究」がいかに関与を引き起こすか、といった方向性が見えてくるように思われる。またエビデンスを「介入研究」で効果的に検証する際には、試験遂行のシステム改善も必要であろう。

4-3 CKD 治療薬創出を目的とした研究アプローチ

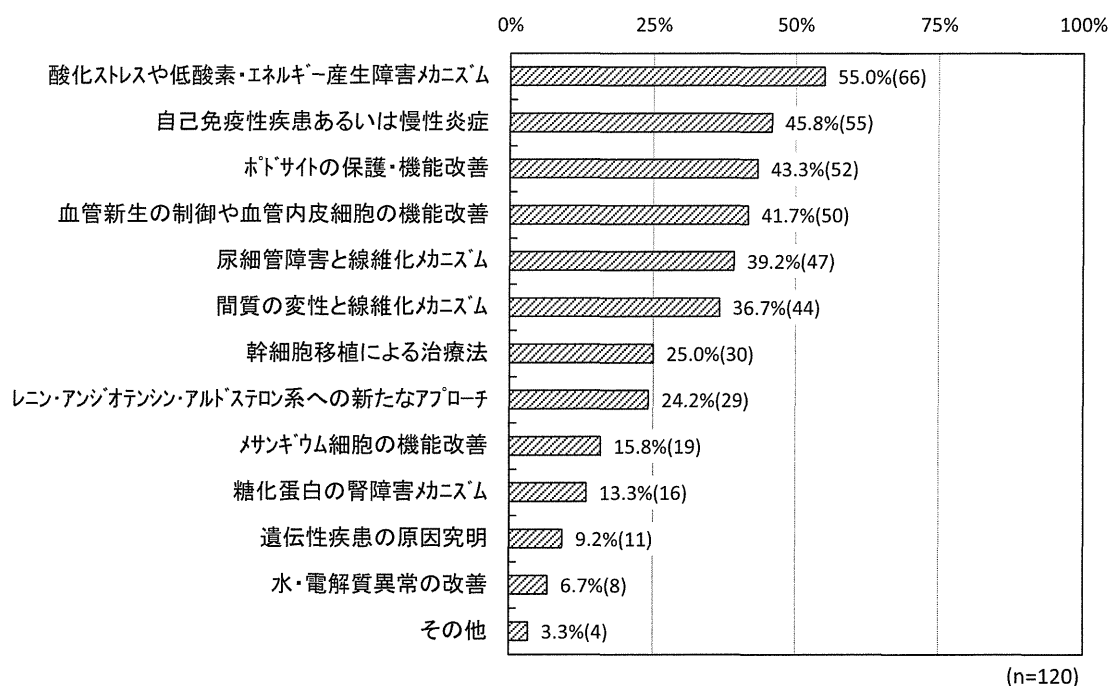
Q3.3 CKD 治療薬創出を目的とした研究アプローチ

今後、CKD 治療薬の創出に寄与することが期待される研究アプローチを選択し、○印（4つまで）をお付け下さい。さらに、その具体例や理由について可能な範囲で結構ですので記載をお願い致します。

【集計結果概要】

CKD 治療薬の創出に寄与することが期待される研究アプローチとして回答された項目は、回答率の高い順に「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」(55.0%)、「自己免疫疾患あるいは慢性炎症」(45.8%)、「ポドサイトの保護・機能改善」(43.3%)、「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」(41.7%)、「尿細管障害と線維化メカニズム」(39.2%)、「間質の変性と線維化メカニズム」(36.7%)であった。次いで「幹細胞移植による治療法」(25.0%)、「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への新たなアプローチ」(24.2%)、「メサンギウム細胞の機能改善」(15.8%)、「糖化蛋白の腎障害メカニズム」(13.3%)、「遺伝性疾患の原因究明」(9.2%)、「水・電解質異常の改善」(6.7%)に期待する意見が寄せられた。

図表 4-3-1 CKD 治療薬創出を目的とした研究アプローチ



【自由記述（具体例および理由）】

「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」(9件)

- ・ 相当に共通したメカニズムではないかと想像している。
- ・ 多くの疾患に共通する概念である。治療応用を期待する。
- ・ 生活習慣をからめて、健康志向の中に組み入れやすい分野と思う。
- ・ 透析をみていると、血管に炎症を起こすのが悪いのだなと感じる。
- ・ 臨床で有効な抗酸化薬
- ・ CKD の common pathway である。その抑制薬は期待される。
- ・ 新規の initiation 因子
- ・ 糸球体抗酸化療法の開発（薬剤 DDS (Drug Delivery System) を含め)
- ・ 間質病変で重要である。

「自己免疫性疾患あるいは慢性炎症（マイクロインフラメーション）の改善」(13件)

- ・ 慢性炎症の制御は重要と考える。
- ・ 根本治療として期待する。
- ・ 微小変化型ネフローゼの特異的治療薬
- ・ メカニズムのより一層の解明。
- ・ 透析をみていると、血管に炎症を起こすのが悪いのだなと感じる。
- ・ 腎機能障害に関与する機序であるため。
- ・ 血行動態（血管内皮細胞障害）と蛋白尿の制御が CKD 治療に必要である。
- ・ 分子標的薬が有効である可能性が高い。
- ・ マイクロインフラメーションのコントロールは CKD の進展抑制につながる。
- ・ 尿所見の改善は、糸球体炎症のコントロールを示す。
- ・ 慢性炎症の Source
- ・ Toll-like receptor 系の制御
- ・ 全ての腎疾患において重要な点である。

「ポドサイトの保護・機能改善」(16件)

- ・ 上皮細胞機能判明
- ・ ネフローゼの分野で期待。腎炎はどうか。
- ・ ネフローゼへの臨床応用
- ・ 小児に多い単性糸球体硬化症について治療法が期待できる。
- ・ 蛋白尿減少効果が期待できるため。
- ・ ポドサイトの重要性がここ 10 年指摘されているので。
- ・ 抗タンパク尿
- ・ 一番、効果が出そう。

- ・ 糸球体炎症の進展抑制につながると思うから。
- ・ ネフローゼ症候群の治療および尿蛋白による腎障害の抑制が可能になる。
- ・ ポドサイトの変性が糸球体硬化につながるため重要である。
- ・ 最も期待される。
- ・ 減タンパク尿治療には欠かせない。
- ・ ポドサイトを保護することで糸球体硬化抑制の上でも重要である。
- ・ ポドサイト再生法開発に向けた研究
- ・ 蛋白尿の制御において重要である。

「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」(10件)

- ・ 全身の保護、予後改善の面でも重要である。
- ・ 動脈硬化と CVD (Cardiovascular Disease) 抑制
- ・ 糖尿病性腎症、腎硬化症の根本原因である。治療応用を期待する。
- ・ すでに行われている血管そのものの再生を含め大いに期待する。
- ・ 心血管イベントの予防
- ・ 最も実益が多い部分、使用可能・容易な実験ツールが欲しい。
- ・ 合併症の予防
- ・ 腎は血管臓器であり、全身の血管を守ることは大事だと思う。
- ・ 腎臓の主要構成物である血管の内皮の検討は有意義である。
- ・ 糖尿病血管合併症としての治療が期待できる。

「尿細管障害と線維化メカニズム」(9件)

- ・ 尿細管障害のメカニズムとして、従来のものに加えて、代謝的な観点が必要である。
- ・ 腎硬化が防げれば透析導入が回避できる。
- ・ 抗がん薬や NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) による障害のメカニズムの解明
- ・ 尿細管は糸球体同様、生理的病理的に大きな役割をはたしている。
- ・ 糸球体-尿細管クロストークの解明
- ・ 糸球体炎症の進展抑制につながると思うから。
- ・ 腎機能低下抑制につながる。
- ・ 尿細管代謝異常
- ・ 尿細管の reverse remodeling

「間質の変性と線維化メカニズム」(10件)

- ・ 線維化抑制薬剤の開発と動物実験
- ・ 受容体よりも重要と思う。

- ・ 蛋白尿の間質障害への寄与
- ・ 腎硬化が防げれば透析導入が回避できる。
- ・ エリスロポエチンの関連で重要な領域である。
- ・ もっとも腎不全に近い。
- ・ 腎障害の common pathway としての間質線維化の抑制に期待する。
- ・ 尿細管間質障害・線維化を抑制する薬剤は開発されておらず、ステージ G3a 以降の患者に対する治療戦略として重要である。
- ・ Common pathway として重要である。創薬面での介入が可能かどうかは不明である。
- ・ 高齢者、薬剤投与量の増加

「幹細胞移植による治療法」(10件)

- ・ ある遺伝子異常が明らかとなれば、それに対応するための有効な手段となるから。
- ・ 新たな治療の開発に期待が持てる。
- ・ 糸球体や尿細管の再生できれば良い。
- ・ 長期的展望が必要である。
- ・ 最終兵器でしょう。
- ・ iPS 研究に期待したい。
- ・ 尿細管障害に前駆細胞移植による尿細管の再生治療が可能となることを期待する。
- ・ 根本的治療法。但しゴールは遠い。
- ・ 今後の治療である。
- ・ 治療抵抗性末梢動脈疾患 (PAD) に対する治療法への期待

「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への新たなアプローチ」(6件)

- ・ 組織レニン・アンジオテンシン系調節因子である受容体を標的とした診断、治療の創出の推進
- ・ 阻害剤の効果を解明 (メカニズム)。
- ・ 高カリウム血症をきたしにくい抗アルドステロン薬を期待する。今後の当面のターゲットは抗タンパク尿と考えている。
- ・ 高血圧の管理が重要、線維化の阻止
- ・ 既存のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系阻害薬にも抵抗例が存在する。より強力な RAA 系阻害薬が期待される。
- ・ アルドステロン症の研究

「メサンギウム細胞の機能改善」(7件)

- ・ メサンギウム再生
- ・ 血管の再生と同じ次元で考えうらと思う。

- ・ 腎炎の中心細胞の研究は重要である。
- ・ 糸球体炎症の進展抑制につながると思うから。
- ・ IgA 腎症をはじめ、糸球体腎炎の進行抑制に寄与する。
- ・ 糖尿病性腎症での BMP4 (Bone Morphogenetic Protein4) -Smad 経路の抑制
- ・ これこそが CKD の一番のコアと考える。

「糖化蛋白 (AGE) の腎障害メカニズム」(3 件)

- ・ 糖尿病患者の増加する可能性が高いから。
- ・ 糖尿病代謝の面からの検討は推進すべき。
- ・ 糖尿病性腎障害の進展抑制につながると考えるから。

「遺伝性疾患の原因究明」(6 件)

- ・ 多発性嚢胞腎症 (PKD)、尿路奇形 (逆流→慢性腎盂腎炎) など
- ・ DNA 分析を強力に進める。
- ・ 多発性嚢胞腎、Fabry 病など早期介入により腎不全を予防できる疾患を検出することが重要である。
- ・ 個別化医療としてターゲットを絞りやすい。
- ・ 先天性腎尿路奇形症候群 (CAKUT) や常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の原因究明と治療法の開発に期待する。
- ・ 早期に診断が出来る。

「水・電解質異常の改善」(2 件)

- ・ バソプレシン 2 型受容体拮抗剤の登場
- ・ かなり clinical に必要である。

「その他」(4 件)

- ・ 血管石灰化制御
- ・ 動脈硬化管理 (広汎・重症)
- ・ 幹細胞分化法の開発
- ・ エピジェネティクス

【考察・まとめ】

CKD 治療薬の創出に寄与する研究アプローチにおいて、「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」の項目に半数以上の回答者が期待すると回答した。「酸化ストレスや低酸素・エネルギー産生障害メカニズム」については、多くの腎疾患に共通する概念であり、様々な腎疾患に使用可能な治療薬の創出に結び付く期待感から選択率が高かったものと考えられる。また、「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」、「ポドサイトの保護・機能改善」、「尿細管障害と線維化メカニズム」、「間質の変性と線維化メカニズム」についてはおよそ 4 割の回答者が重要であるとした。いずれも様々な腎疾患の発症・進展への関与が示唆されているものの、腎疾患の発症・進展メカニズムはいまだ不明な点が多く、期待される研究アプローチとしての意見が分かれたものと思われる。中でも「血管新生の制御や血管内皮細胞の機能改善」が CKD 患者に併発する心血管イベントの予防にも期待する研究アプローチとの意見が寄せられた。「幹細胞移植による治療法」あるいは「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への新たなアプローチ」にそれぞれおよそ 1/4 の回答者が期待するとした。「水・電解質異常の改善」、「メサンギウム細胞の機能改善」、「糖化蛋白 (AGE) の腎障害メカニズム」および「遺伝性疾患の原因究明」の精力的な研究を望む意見もあり、すでに行われている血管そのものの再生やポドサイト再生法を含め、再生医療に大いに期待する意見も挙げられた。

4-4 臨床開発のスピードアップ

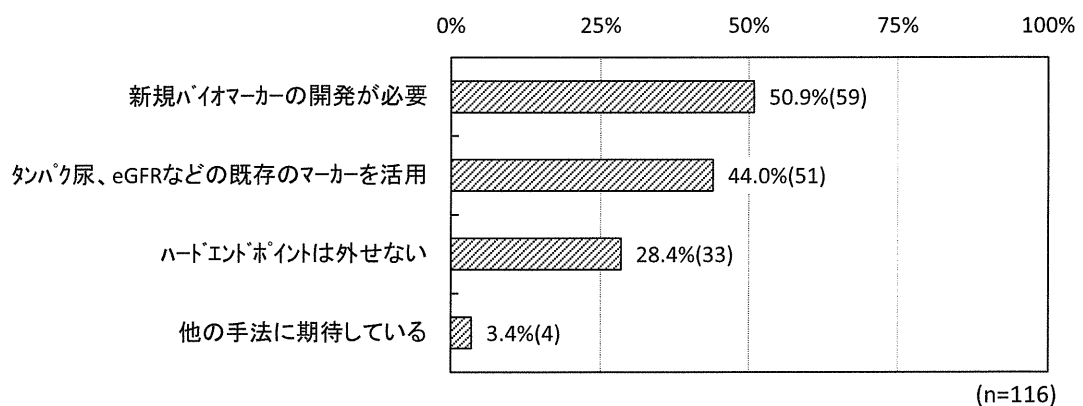
Q3.4 臨床開発のスピードアップ

「バイオマーカー」の数値改善を臨床エンドポイントとすることで、開発期間を短縮させることが期待されます。今後臨床試験をスピードアップするために有意義であると思われる項目に○印をお付け下さい。さらに、その具体例や理由について可能な範囲で結構ですので記載をお願い致します。

【集計結果概要】

臨床試験をスピードアップするために有意義と思われる項目では、回答率の高い順に「新規バイオマーカーの開発が必要」(50.9%)、「タンパク尿やeGFRなどの既存のマーカーを活用」(44.0%)、「ハードエンドポイント(末期腎不全(透析/移植)あるいは心血管死(CVD)に至る)は外せない」(28.4%)、「他の手法に期待している」(3.4%)であった。

図表 4-4-1 臨床開発のスピードアップ



【自由記述 (具体例および理由)】

「新規バイオマーカーの開発が必要」(19件)

- ・ アルブミン尿を上回るマーカー。腎予後のみならず、心血管リスクを反映するもの
- ・ (プロ) レニン受容体 (血中、尿中) が GFR を予測するデータあり。
- ・ 間質線維化、糸球体酸化度のマーカー
- ・ だれでも診断できる、腎生検によらないなどが理想である。
- ・ 腎障害を早期に同定し、治療していくにはタンパク尿や eGFR 以上に鋭敏なマーカーが必要と思われるため。
- ・ 通常のものや一つの新規分子では多くの病因による CKD or AKI には難しく plate 化が必要である。
- ・ microRNA level での研究