

表2. 急速進行性糸球体腎炎 <診断基準> (案)

急速進行性糸球体腎炎の疑い

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿, 円柱尿) を認める2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m²3) CRP 高値や赤沈促進 |
|--|

上記の 1~3) を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

表3. 急速進行性糸球体腎炎 <診断基準> (案)

急速進行性糸球体腎炎の確定診断

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する (病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3ヶ月以内に30%以上のeGFRの低下を目安とする。2) 血尿 (多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。3) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。 |
|--|

上記の 1) と 2) を認める場合には「急速進行性糸球体腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し 3) を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

表4. 急速進行性糸球体腎炎 <重症度分類> (案)

重症度分類は、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いる。

●臨床所見のスコア化による重症度分類 (初期治療時および再発時用)

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	□ < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ □ < 6	60~69		2.6~10
2	6 ≤ □	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

※肺病変には、肺泡出血、間質性肺炎、肺結節影、肺浸潤影を含む。

表5. 急速進行性糸球体腎炎 <重症度分類> (案)

●臨床所見のスコア化による重症度分類 (維持治療用)

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性囊胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1 正常または高値	≥90		
	G2 正常または軽度低下	60~89		
	G3a 軽度~中等度低下	45~59		
	G3b 中等度~高度低下	30~44		
	G4 高度低下	15~29		
	G5 末期腎不全 (ESKD)	<15		

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死に発症のリスクを緑色のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012を日本語に改定)

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね0.5年経過した時点とする。

表6. 急速進行性糸球体腎炎 寛解と再燃の定義（案）

●寛解

腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。

●再発

一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：ネフローゼ症候群ワーキンググループ

責任研究分担者

丸山彰一 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

研究分担者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

研究協力者

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科
今井圓裕 中山寺いまいクリニック
南学正臣 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
斉藤喬雄 福岡大学医学部腎臓総合医学研究センター
笹富佳江 福岡大学医学部腎臓膠原病内科学
今田恒夫 山形大学医学部附属病院第一内科
佐藤壽伸 仙台社会保険病院腎センター
佐藤 博 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野
槇野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
奥田誠也 久留米大学医学部腎臓内科
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学
成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学
西野友哉 長崎大学病院第二内科
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
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
岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科
木村健二郎 JCOH 東京高輪病院
柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
石村栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科
武曾恵理 田附興風会北野病院腎臓内科
新田孝作 東京女子医科大学病院第四内科
岩野正之 福井大学腎臓内科
赤井靖宏 奈良県立医科大学附属病院第一内科
椿原美治 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
森 典子 静岡県立総合病院腎臓内科
武田朝美 名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科
稲熊大城 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター血液浄化療法部
福永 恵 市立豊中病院腎臓内科
柴田孝則 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
黒木亜紀 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
井ノ上 逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門
山本陵平 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室
内田俊也 帝京大学医学部内科
伊藤孝史 島根大学医学部附属病院腎臓内科
土井俊夫 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部腎臓内科学
西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科腎・血液浄化センター

西尾妙織
和田健彦
乳原善文
柏原直樹
安藤昌彦
秋山真一

北海道大学第二内科
東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
虎ノ門病院分院腎センター
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター
名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群は、腎疾患の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。また、本研究を進め
る中で、本邦のネフローゼ症候群には海外からの報告とは違う臨床的特徴があることがわかってきた。
本研究では、ネフローゼ症候群の診断および治療をより確実かつ安全なものにするために疫学調査とそ
の解析を行った。

従来、本邦におけるネフローゼ症候群の疫学情報（寛解率、再発率、腎機能低下、発症原因、治療法
の有効性）の検討は十分でなかった。厚生労働省平成 22 年度進行性腎障害に関する調査研究で改定さ
れたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）
を行った。JNSCS には有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録された。JNSCS は、微小変化
型ネフローゼ症候群の前向きコホートとしては世界最大である。また、日本の膜性腎症のコホートとし
ても過去最大である。本年度は、57 施設より登録された 380 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象と
した。2014 年末時点、追跡期間中央値 4.1 年（四分位 2.8-4.8）である。微小変化型ネフローゼ症候群
（157 例（41.3%））と膜性腎症（152 例（40.0%））の頻度が高く、次に頻度が高かったのが巣状分節性
糸球体硬化症（38 例（10.0%））であり、上記三疾患が全体の 90%以上を占めた。副腎皮質ステロイド薬
あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 344 例（90.5%）と諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率
が高かった。

観察期間中 23 例の死亡が観察され、うち 12 例（52.2%）は感染症死であった。免疫抑制療法開始時
（あるいは腎生検時）の年齢 \geq 50 歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積
死亡率は 0.09（95%信頼区間 0.12-0.17）および 0.18（0.06-0.28）であり、膜性腎症は 0.07（0.03-0.12）
および 0.10（0.05-0.16）であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向
が認められた。末期腎不全の発症数は 14 例（3.7%）であった。

観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 155 例中 147 例（94.8%）、膜性腎症 152
例中 101 例（66.4%）、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 26 例（70.3%）、その他 33 例中 20 例（60.6%）であ
った。また、1 年経過時における完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97（0.93-0.99）、
膜性腎症 0.60（0.61-0.77）、巣状分節性糸球体硬化症 0.77（0.57-0.88）、その他 0.64（0.43-0.78）で
あった。

微小変化型ネフローゼ症候群では、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告さ
れているが、予後に及ぼすその臨床的重要的についてはほとんど報告されていない。そこで、今回急性
腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価した。血清 Cre の上昇 (Δ SC) の大きさを群分けしたところ、
 Δ SC が大きい群では寛解しにくいという結果が得られた。多変量解析でも、 Δ SCr のみが寛解予測因子と
して同定された (per 1 mg/dL, 0.41 [0.21-0.79], P=0.008)。微小変化型ネフローゼ症候群では、急性
腎障害は完全寛解になりにくさを予測する因子として有用である。

難治性ネフローゼ症候群分科会では、ネフローゼ
症候群の寛解率、再発率、腎機能低下、治療法
の有効性を検討するための疫学調査研究を行っ
ている。今回は、以下の点に関して解析したので報
告する。

- 1) 登録症例の原疾患と治療
- 2) 生命予後
- 3) 腎機能予後
- 4) 尿蛋白予後

5) 微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎
障害と完全寛解

日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）

A. 研究目的

平成 6 年のアンケート調査では成人において原
発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約 20%、微小変
化群約 30%、巣状糸球体硬化症約 10%、膜性増
殖性糸球体腎炎約 10%、メサンギウム増殖性糸球
体腎炎約 10%といわれる。ネフローゼ症候群のう

ち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例）に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

今回15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認することを目的とする。

B. 研究方法

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー/腎生検レジストリーを使用した中央登録による特発性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究としてJNSCSを行った。

1) 対象

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、ネフローゼ症候群診療指針に定める診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群を対象とした。

2) 除外基準

- 1) 二次性ネフローゼ症候群（糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎障害、肝炎ウイルスによる腎障害、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎）。
- 2) インフォームドコンセントを得られない患者

3) イベントの定義

- (1) 治療効果判定基準
ステロイド、ステロイド・パルス療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（1型、2型）
寛解・無効については以下のように定義する。
完全寛解 尿蛋白の消失
不完全寛解1型 尿蛋白1g/day未満 血清アルブミン3.0g/dl以上
不完全寛解II型 尿蛋白1g/day以上 3.5g/day未満
無効 尿蛋白3.5g/day以上 血清アルブミン値3.0g/dL未満
再発 完全寛解に至った後、尿蛋白が1g/dayを超えて連続して出現した場合

- (2) ステロイド+免疫抑制薬療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率（不完全寛解1型、2型）

- (3) 腎機能低下のエンドポイント（血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植）

- (4) 死亡

4) アウトカム

- (1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率

- (2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性（完全寛解、不完全寛解、無効）

- (3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症

- (4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

5) 目標症例数

300例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

6) 登録期間

2009年1月1日より、2010年12月31日、追跡期間：最終登録後5年、2015年12月31日、総研究期間：7年

7) 統計解析

上記エンドポイントの推定累積発症率をKaplan-Meier曲線によって算出する。また、それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、R、STATA、SPSS等の統計パッケージを用いて行う。

8) 登録時、治療開始時、その後継時的に収集するデータ項目

- (1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 病理分類 [項目選択]、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン値、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン値、(15) BUN、(16) ヘモグロビン値、(17) 血清総コレステロール値、(18) LDLコレステロール値、(19) HDLコレステロール、(20) 中性脂肪(21) HbA1cの21項目である。

(倫理面への配慮)

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又はIRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。本研究は日本腎臓学会の倫理委員会で承認された。

本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認（インフォームドコンセント）と本研究への参加の確認（インフォームドコンセント）が必要である。腎臓学会の倫理委員会で JKDR と JNSCS の一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。

腎臓学会ホームページ上でも、(1) 研究が実施されていること、(2) 研究への参加施設を公開する。また、患者には腎臓学会および各施設のホームページ上で、(1) 本研究が実施されていることと、(2) 本研究への参加施設が公開されている。

個人情報取り扱いについて

登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、腎臓病総合レジストリー (JKDR) に記入する。今回 JNSCS データセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれておらず、匿名化される。

C. 研究結果

1) 登録症例の原疾患

57施設より登録された380名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。微小変化型ネフローゼ症候群 (157例 (41.3%)) と膜性腎症 (152例 (40.0%)) の頻度が高く、次に頻度が高かったのが巣状分節性糸球体硬化症 (38例 (10.0%)) であり、上記三疾患が全体の90%以上を占めた (表1)。全疾患のうち、副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が344例 (90.5%) であった。諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率が非常に高い事も JNSCS の特徴である (表1)。

表1 JNSCS 登録患者の病理型別分類

	合計 (人 [%])	免疫抑制療法 (人 [%])
微小変化型ネフローゼ症候群	157 (41.3)	155 (98.7)
膜性腎症	152 (40.0)	130 (85.5)
巣状分節性糸球体硬化症	38 (10.0)	35 (92.1)
NOS variant	18 (4.7)	16 (93.8)
Tip variant	16 (4.2)	15 (93.8)
Perihilar variant	2 (0.5)	2 (100.0)
Collapsing variant	1 (0.3)	1 (100.0)
Cellular variant	1 (0.3)	1 (100.0)
その他	33 (8.7)	24 (72.7)
IgA腎症	14 (3.7)	11 (78.6)
膜性増殖性糸球体腎炎	9 (2.4)	7 (77.8)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (非IgA腎症)	6 (1.6)	3 (50.0)
半月体形成性糸球体腎炎	2 (0.5)	1 (50.0)
管内増殖性糸球体腎炎	2 (0.5)	2 (100.0)
合計	380 (100.0)	344 (90.5)

血圧はほとんどが正常範囲にあり、腎機能も正常範囲のものが多かった (表2)。しかしながら、FSGSにおいては、腎機能が中央値で Cr 1.17 mg/dL

とやや低下していた。尿蛋白は、微小変化型ネフローゼ症候群 5.8g/day、膜性腎症 4.6g/day、巣状分節性糸球体硬化症 7.7g/day と膜性腎症で少ない傾向にあった。

表2 免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時)

	MCD	欠損	MN	欠損	FSGS	欠損	その他	欠損
人数	157		152		38		33	
免疫抑制療法 (人 [%])	155 (98.7)		130 (85.5)		35 (92.1)		24 (72.7)	
年齢 (歳)	42 (26-61)	0	67 (59-75)	0	62 (29-73)	0	58 (46-71)	0
男性 (人 [%])	90 (57.3)	0	84 (55.3)	0	25 (65.8)	0	19 (57.6)	0
浮腫 (人 [%])	146 (93.0)	0	127 (85.2)	0	36 (94.7)	0	25 (75.8)	0
BMI (kg/m ²)	23.9±4.3	3	23.6±3.5	6	23.4±3.8	1	23.1±3.6	0
収縮期血圧 (mmHg)	121±15	2	128±19	4	134±17	0	136±16	0
拡張期血圧 (mmHg)	73±11	2	75±13	4	80±13	0	78±11	0
クレアチニン (mg/dL)	0.9 (0.7-1.2)	0	0.9 (0.7-1.1)	0	1.2 (0.9-1.7)	0	1.1 (0.8-1.7)	0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	70 (46-85)	16	61 (46-73)	1	51 (29-61)	0	52 (29-63)	1
尿蛋白 (g/日 or g/Cr)	7.0 (4.4-10.3)	0	4.7 (3.1-6.4)	0	6.0 (4.3-8.8)	0	5.5 (5.9-7.6)	0
糖蛋白 (g/dL)	4.4±0.7	0	4.9±0.8	3	4.5±0.8	0	5.3±0.8	0
アルブミン (g/dL)	1.7±0.6	1	2.1±0.6	1	1.9±0.7	0	2.5±0.4	0
TCHO (mg/dL)	402 (314-492)	22	288 (239-354)	22	359 (258-420)	5	296 (245-335)	4
LDL-C (mg/dL)	261 (190-329)	47	179 (140-232)	44	242 (170-274)	15	170 (144-227)	10
HDL-C (mg/dL)	72 (58-84)	50	59 (48-74)	49	57 (45-73)	18	57 (43-69)	9
糖蛋白 (mg/dL)	195 (54-695)	32	184 (50-1051)	33	224 (73-601)	9	147 (55-633)	6
HbA1c (%)	5.4±1.3	61	5.4±0.5	60	5.5±1.0	15	5.3±0.5	14
ヘモグロビン (g/dL)	14.2±2.0	4	12.5±2.1	6	13.1±2.1	2	11.7±2.5	0

平均値±標準偏差、中央値 (25%-75%)

初期治療として免疫抑制療法開始後1ヶ月以内に投与された薬剤は、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、その他の疾患において、経口プレドニゾロンが98.1%、93.8%、100.0%、100.0%であった。静注メチルプレドニゾロンは、27.7%、19.4%、28.6%、54.2%に投与されていた。シクロスポリン投与率は、微小変化型ネフローゼ症候群で低く (15.5%)、膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症 (46.5%、42.9%) で高かった (表3)。

表3 免疫抑制療法開始後1ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

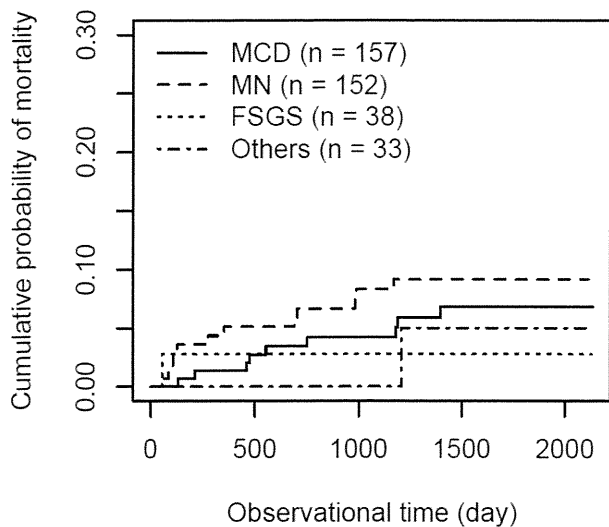
	MCD	欠損	MN	欠損	FSGS	欠損	その他	欠損
人数	157		152		38		33	
免疫抑制療法 (人 [%])	155 (100.0)		130 (100.0)		35 (100.0)		24 (100.0)	
免疫抑制療法開始後1ヶ月の薬剤								
経口プレドニゾロン (人 [%])	152 (98.1)	0	121 (93.8)	1	35 (100.0)	0	24 (100.0)	0
静注メチルプレドニゾロン (人 [%])	43 (27.7)	0	25 (19.4)	1	10 (28.6)	0	13 (54.2)	0
シクロスポリン (人 [%])	24 (15.5)	0	60 (46.5)	1	15 (42.9)	0	6 (25.0)	0
ミゾリピン (人 [%])	2 (1.3)	0	10 (7.8)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	0
シクロホスファミド (人 [%])	3 (1.9)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	0	0 (0.0)	0
タクロリムス (人 [%])	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
リツキシマブ (人 [%])	3 (1.9)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	0	0 (0.0)	0

2) 生命予後

2014年末時点において追跡期間は中央値4.1年 (四分位 2.8-4.8) であり、23例の死亡が観察された (図1)。原疾患別の死亡数は、微小変化型ネフローゼ症候群9例 (感染症6例、悪性腫瘍1例、心疾患1例、外傷1例)、膜性腎症12例 (感染症5例、悪性腫瘍5例、心疾患1例、呼吸器疾患1例)、巣状分節性糸球体硬化症1例 (感染症)、その他1例 (悪性腫瘍) であり、23例中12例 (52.2%) は感染症死であった。なお死亡例の免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢の最小値は54歳であった。

図1 累積全死亡率（全症例 380 例）

Mortality (n = 380)

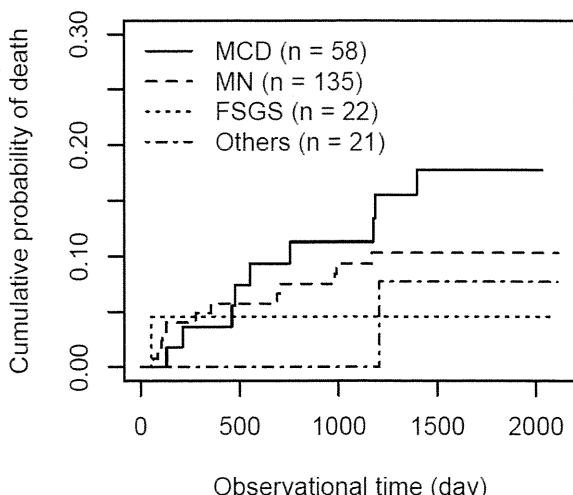


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

微小変化型ネフローゼ症候群は、その他の疾患に比較して、若年層の比率が高いため、免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 ≥ 50 歳のサブグループ解析（236例）を行った（図2）。微小変化型ネフローゼ症候群の2年および4年累積死亡率は0.09（95%信頼区間0.12-0.17）および0.18（0.06-0.28）であり、膜性腎症は0.07（0.03-0.12）および0.10（0.05-0.16）であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。

図2 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 ≥ 50 歳の累積全死亡率

Mortality (age ≥ 50 yr, n = 236)



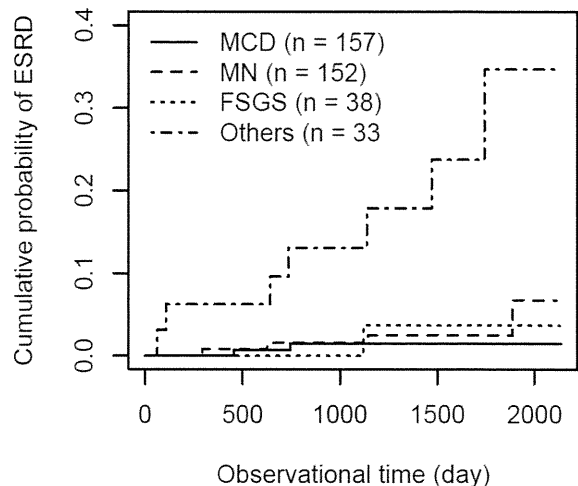
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

3) 腎機能予後

追跡期間中央値4.1年（四分位2.8-4.8）における死亡例23人（6.15）に対して、末期腎不全の発症数は14例（3.7%）であった。微小変化型ネフローゼ症候群2例（1.3%）、膜性腎症4例（2.6%）、巣状分節性糸球体硬化症1例（2.7%）に比較して、その他の末期腎不全発症率が高かった（7例〔21.2%〕）（図3）。

図3 累積末期腎不全発症率

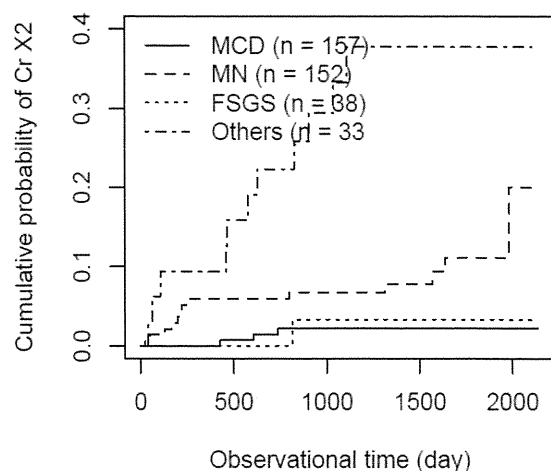
ESRD (n = 380)



MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの2倍化（図4）の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群3例（1.9%）、膜性腎症13例（8.6%）、巣状分節性糸球体硬化症1例（2.7%）に、その他11例（33.3%）であった（図4）。

図4 血清クレアチニン2倍化の累積発症率
100% increase in SCr (n = 380)

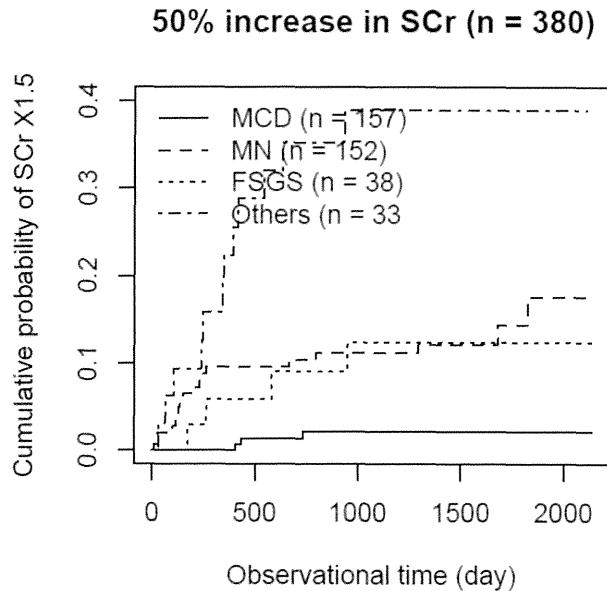


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの1.5倍化（図4）の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群3例（1.9%）、膜性腎

症 18 例 (11.8%)、巣状分節性糸球体硬化症 4 例 (10.8%) に、その他 12 例 (36.4%) であった (図 5)。腎機能予後は、微小変化型ネフローゼ症候群が最も良好であり、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症は同等であり、その他が最も不良であった。

図 5 血清クレアチニン 1.5 倍化の累積発症率

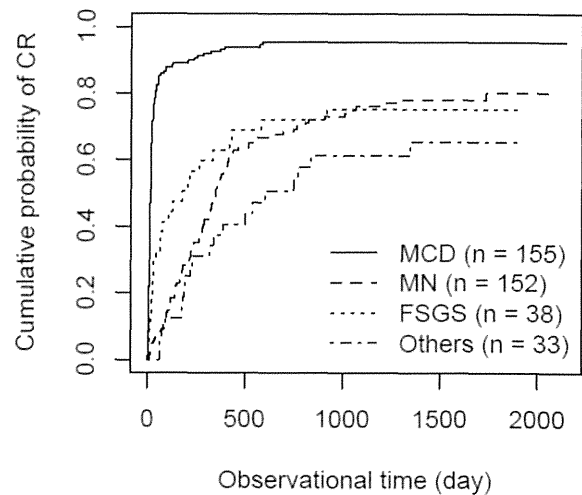


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

4) 尿蛋白予後

尿蛋白 < 0.3g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 0.3) で定義される完全寛解は、免疫抑制療法開始前 (あるいは腎生検前) の尿蛋白 $\geq 0.3g/日$ 377 例中 294 例に認められた。原疾患別の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群において 155 例中 147 例 (94.8%)、膜性腎症において 152 例中 101 例 (66.4%)、巣状分節性糸球体硬化症において 37 例中 26 例 (70.3%)、その他 33 例中 20 例 (60.6%) に認められた (図 6)。1 年時の累積完全寛解率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.93 (0.87-0.96)、膜性腎症 0.53 (0.44-0.61)、巣状分節性糸球体硬化症 0.63 (0.42-0.76)、その他 0.37 (0.18-0.52) であった。

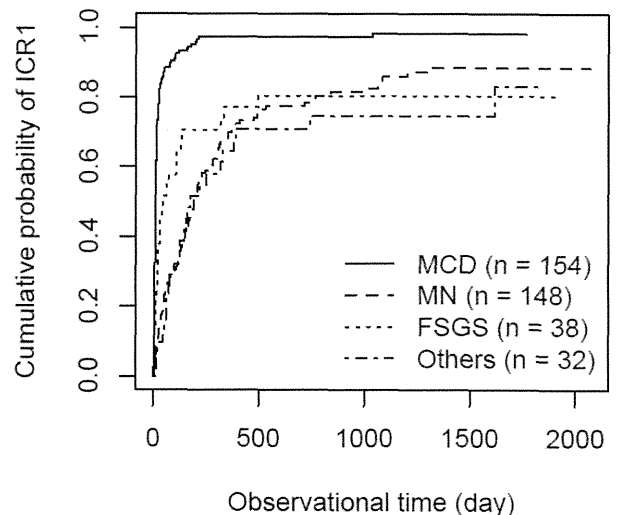
図 6 完全寛解の累積発症率
Comoplete remission



MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

尿蛋白 < 1.0g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 1.0) で定義される不完全寛解 I 型は、免疫抑制療法開始前 (あるいは腎生検前) の尿蛋白 $\geq 1.0g/日$ の 371 例中 313 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 I 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 154 例中 150 例 (97.4%)、膜性腎症 148 例中 111 例 (75.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 28 例 (75.7%)、その他 32 例中 24 例 (75.5%) であった (図 7)。1 年時の累積完全寛解率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97 (0.93-0.99)、膜性腎症 0.60 (0.61-0.77)、巣状分節性糸球体硬化症 0.77 (0.57-0.88)、その他 0.64 (0.43-0.78) であった。

図 7 不完全寛解 I 型の累積発症率
Incomoplete remission type 1

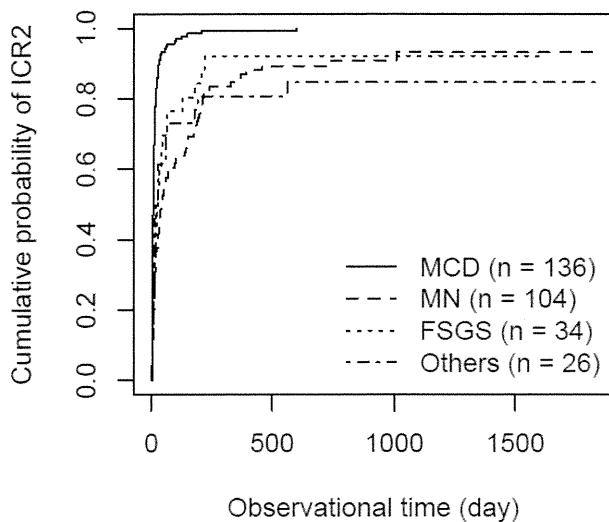


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

尿蛋白<3.5g/日（あるいは尿蛋白クレアチニン比<3.5）で定義される不完全寛解 II 型は、免疫抑制療法開始前（あるいは腎生検前）の尿蛋白 ≥ 3.5 g/日の 299 例中 277 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 II 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 136 例中 136 例(100.0%)、膜性腎 104 例中 90 例(86.5%)、巣状分節性糸球体硬化症 26 例中 22 例(87.9%)、その他 26 例中 22 例(84.6%)であった(図 8)。1 年累積発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.99 (0.95-1.00)、膜性腎症 0.14 (0.77-0.91)、巣状分節性糸球体硬化症 0.92 (0.71-0.98)、その他 0.81 (0.58-0.91)であった。

図 8 不完全寛解 II 型の累積発症率

Incomplete remission type 2



MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

平成 26 年度は、微小変化型ネフローゼ症候群の完全寛解および再発予測因子に注目して、下記の解析を行った。

5) 微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎障害と完全寛解

近年、様々な領域において急性腎障害の発症が、その後の生命予後、心血管系疾患、慢性地蔵病等の様々な疾患の発症予測因子である事が報告されている。

微小変化型ネフローゼ症候群では、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告されているが、予後に及ぼすその臨床的重要的についてはほとんど報告されていない。

本研究の目的は、急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価することである。

対象は、JNSCS に登録された微小変化型ネフローゼ症候群 157 例のうち、免疫抑制療法無し (2

例)、免疫抑制療法開始時の年齢 14 歳以下(3 例)、免疫抑制療法開始時の尿蛋白 3.5g/日（あるいは g/gCr）未滿 (14 例)、免疫抑制療法開始前の血液透析の施行歴 (14 例)、欠損値無し(2 例)を除外した 122 例を対象にした。

暴露因子である急性腎障害の指標 Δ SCr を下記の通り定義した。

・推定発症前血清クレアチニン(mg/dL) = 免疫抑制療法開始時、免疫抑制療法開始後 1 ヶ月、2 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の血清クレアチニンの最低値

・ Δ SCr (mg/dL) = 免疫抑制療法開始前血清クレアチニン - 推定発症前血清クレアチニン

Δ SCr は、0.00-0.29、0.30-0.69、0.70-1.19、1.20 以上の 4 群に分類し(Wang HE et al. Nephrol Dial Transplant 2013, 28: 1447-54)、アウトカム予測能を評価した。

アウトカムは、免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解(尿蛋白<0.3)である。

アウトカム予測因子の同定は、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。比例ハザード性は Schenfeld 残差を用いて行った。

微小変化型ネフローゼ症候群 122 例の患者背景を表 4 に示す。 Δ SCr 0.00-0.29、0.30-0.69、0.70-1.19、1.20-3.13(最大値)はそれぞれ 81 例、24 例、8 例、9 例であった。 Δ SCr 高値群は、免疫抑制療法開始前の尿蛋白が多く、血清クレアチニンが高い傾向が認められた。免疫抑制療法開始後の 1 ヶ月後の以内の完全寛解は、それぞれ 68 例(84.0%)、18 例(75.0%)、4 例(50.0%)、4 例(44.4)であり、 Δ SCr 高値群において明らかに低下する傾向が認められた。追跡期間 12 ヶ月以内の完全寛解は、それぞれ 75 例(92.6%)、23 例(95.8%)、8 例(100%)、8 例(88.9%)で認められ、完全寛解に至った症例における完全寛解までの期間は、それぞれ中央値 11 日(四分位 8-18)、15 日(11-27)、31 日(26-51)、31 日(20-93)であった。推定発症前血清クレアチニンである免疫抑制療法開始後 12 ヶ月間の最低血清クレアチニンは、それぞれ中央値 0.68(四分位 0.57-0.80)、0.70(0.62-0.86)、0.81(0.70-0.89)、1.06(0.75-1.15)であった。

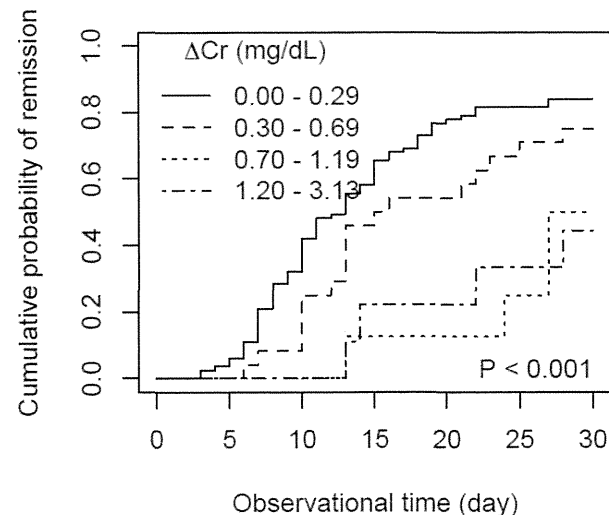
表 4 微小変化型ネフローゼ症候群 122 例の患者背景およびアウトカム

Number	Δ SCr (mg/dL)				P-value
	0.00-0.29	0.30-0.69	0.70-1.19	1.20-3.13	
Clinical characteristics before immunosuppressive therapy					
Age (year)	39 (27, 56)	45 (25, 79)	34 (20, 35)	43 (20, 61)	0.856
Male:m (n%)	39 (43.1)	28 (23.3)	8 (100.0)	6 (66.7)	
Body mass index (kg/m ²)	23.5±4.9	24.2±4.3	25.8±4.6	27.7±3.1	0.006
Hypertension (n%) [†]	14 (17.3)	5 (20.8)	4 (50.0)	4 (44.4)	
UP (per 1 log mg/dL)	7.4 (3.1, 10.9)	6.6 (5.4, 11.9)	14.5 (10.5, 18.1)	8.7 (8.8, 11.7)	0.012
SCr (mg/dL)	0.72 (0.64, 0.87)	1.19 (1.00, 1.30)	1.89 (1.75, 1.97)	3.39 (2.64, 4.14)	0.002
Serum albumin (mg/dL)	1.6 (1.4, 2.3)	1.2 (1.0, 1.2)	1.6 (1.5, 1.9)	1.5 (1.4, 2.3)	0.116
Use of immunosuppressive drugs and remission within 1 month of immunosuppressive therapy					
Corticosteroid (n%)	80 (93.8)	24 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	
Cyclosporin (n%)	9 (11.1)	2 (8.3)	2 (25.0)	1 (11.1)	
Mizoribine (n%)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Rituximab (n%)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Remission (n%)	68 (24.9)	18 (75.9)	4 (50.0)	4 (44.4)	
Clinical characteristics within 12 months of immunosuppressive therapy					
Remission (n%)	75 (92.6)	23 (95.8)	8 (100.0)	8 (88.9)	
Time to remission [‡] (day)	11 (8, 18)	15 (11, 27)	31 (26, 51)	31 (20, 93)	0.002
Lowest SCr (mg/dL)	0.68 (0.57, 0.80)	0.79 (0.62, 0.96)	0.81 (0.70, 0.89)	1.06 (0.75, 1.13)	0.004

Mean ± SD; median (min - max); median (25%, 75%)
 SCr, serum creatinine; UP, urinary protein
[†]Systemic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, and/or use of antihypertensive drugs before immunosuppressive therapy
[‡]Urinary protein/creatinine ratio (g/g) if urinary protein (g/day) was unavailable.
[§]n = 27
[¶]Only patients with remission.

図 9 は、 Δ SCr のカテゴリ一別の免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解の累積発症率である。明らかに Δ SCr 高値群の累積発症率が低かった。

図 9 Δ SCr と完全寛解
 Δ Cr and incidence of remission



多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、寛解予測因子の同定を行った。免疫抑制療法開始時の所見のみを独立因子として組み込んだモデルでは、男性 (vs. 女性, 多変量補正ハザード比 2.03 [95%信頼区間 1.19-3.46], $P=0.009$) および免疫抑制療法開始時血清クレアチン (per 1 log mg/dL, 0.25 [0.12-0.53], $P<0.001$) が完全寛解予測因子として同定された (図 5 の model 1)。

免疫抑制療法開始時血清クレアチンは、推定発症前クレアチンである免疫抑制療法開始後 12 ヶ月間の最低血清クレアチンと Δ SCr の和である。したがって、免疫抑制療法開始時血清クレアチンの代わりに、推定発症前クレアチンと Δ SCr を独立因子として多変量補正 Cox 比例ハザードモデルに組み込んだ結果、 Δ SCr のみが寛解予測因子として同定された (per 1 mg/dL, 0.41 [0.21-0.79], $P=0.008$) (図 5 の model 2)。

表 5 免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解予測因子の同定 (Cox 比例ハザードモデル)

Predictors before immunosuppressive therapy	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 ^{†*}		Multivariate model 2 ^{†*}	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age (per 10 years)	0.88 (0.78, 0.98)	0.024	0.92 (0.81, 1.04)	0.201	0.90 (0.79, 1.02)	0.002
Male	1.84 (0.68, 1.59)	0.848	2.03 (1.19, 3.40)	0.009	1.58 (0.95, 2.60)	0.002
Body mass index (per 1 kg/m ²)	0.94 (0.92, 0.99)	0.032	0.98 (0.92, 1.04)	0.439	0.97 (0.92, 1.03)	0.269
Hypertension	0.62 (0.35, 1.08)	0.095	1.85 (0.56, 1.56)	0.890	1.83 (0.55, 1.93)	0.935
UP (per 1 log mg/dL or g/g)	0.80 (0.53, 1.19)	0.263	0.87 (0.55, 1.30)	0.544	0.86 (0.55, 1.34)	0.519
Serum albumin (per 1 log mg/dL)	0.65 (0.26, 1.18)	0.156	0.63 (0.33, 1.13)	0.124	0.70 (0.38, 1.27)	0.226
SCr (per 1 log mg/dL)	0.38 (0.23, 0.63)	<0.001	0.25 (0.12, 0.53)	<0.001		
Lowest SCr (per 1 log mg/dL)	0.24 (0.09, 0.69)	0.008			0.61 (0.23, 1.62)	0.324
Δ SCr (per 1 mg/dL)	0.44 (0.26, 0.73)	0.002			0.41 (0.21, 0.79)	0.008

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SCr, serum creatinine; UP, urinary protein
[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas

免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解に及ぼす Δ SCr の影響を明らかにするために、 Δ SCr のカテゴリと完全寛解の関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した (表 6)。 Δ SCr 0.00-0.29 mg/dL と比較すると、比較的軽度な上昇である Δ SCr 0.30-0.69 mg/dL においても統計学的に優位なハザード比の低下が確認された (0.41 [0.23-0.79], $P=0.007$)。 Δ SCr 0.70-1.19 mg/dL および 1.20-3.13 mg/dL 群のハザード比はさらに低下していたが、両者ほぼ同等の値であった (Δ SCr 0.70-1.19 群 0.28 [0.09-0.89], $P=0.032$; Δ SCr 1.20-3.13 群 0.32 [0.11-0.97], $P=0.043$)。

表 6 Δ SCr カテゴリと免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解 (Cox 比例ハザードモデル)

Δ SCr	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 ^{†*}		Multivariate model 2 ^{†*}	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
0.00-0.29 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
0.30-0.69	0.39 (0.14, 1.02)	0.059	0.51 (0.28, 0.92)	0.025	0.41 (0.22, 0.79)	0.007
0.70-1.19	0.36 (0.13, 1.02)	0.054	0.27 (0.08, 0.88)	0.026	0.28 (0.09, 0.89)	0.032
1.20-3.13	0.27 (0.10, 0.76)	0.013	0.32 (0.11, 0.93)	0.037	0.32 (0.11, 0.97)	0.043

Model (range)
 CI, confidence interval; HR, hazard ratio
[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas
^{†*}Adjusted for age, gender, and the lowest serum creatinine within 1 year of immunosuppressive therapy.
[‡]Adjusted for the covariates in multivariate model 1 plus body mass index, hypertension, urinary protein, and serum albumin before immunosuppressive therapy.

D. 考察

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) には全国の主たる医療施設の多くが参加し、日本腎臓学会の登録事業 (J-RBR/J-KDR) と連携する

形で順調に進行している。有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録されている。今回 5 年延長が決定したことで、合計 10 年の長期コホートなる予定である。これは、世界的にみても有数の前向きコホートである。

本年度は、57 施設より登録された 380 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群 (41.3%)、膜性腎症 40.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 (10.0%) であり、上記三疾患が全体の 90%以上を占めた。副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 344 例 (90.5%) と諸外国と比較して診断 1 ヶ月以内に多くの症例で免疫抑制薬が投与されるという実態が明らかになった。さらに、会議の討議の中で、免疫抑制療法の方法に地域差、施設差、さらには医師間の個人差が大きいことがわかった。

ネフローゼ症候群においては、死亡も大きな課題であることが明らかになった。特に感染症対策は重要な課題である。実際、観察期間中 23 例の死亡が観察され、うち 12 例 (52.2%) は感染症死であった。免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢 ≥ 50 歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は 0.09 (95%信頼区間 0.12-0.17) および 0.18

(0.06-0.28) であり、膜性腎症は 0.07 (0.03-0.12) および 0.10 (0.05-0.16) であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。つまり、従来予後良好と考えられていた微小変化型ネフローゼ症候群は特に高齢者においては生命予後不良な疾患と位置づけられる。

観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 155 例中 147 例 (94.8%)、膜性腎症 152 例中 101 例 (66.4%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 26 例 (70.3%)、その他 33 例中 20 例 (60.6%) と、蛋白尿に関しては治療反応性は比較的良好と言える。

今回急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価したところ、急性腎障害の存在は完全寛解になりにくさを予測する因子であることがわかった。

E. 結論

1. JNSGS 研究により、日本のネフローゼ症候群の実態が明らかになりつつある。
2. 今後、こうした解析結果をもとに、ネフローゼ症候群の重症度分類の基準を検討していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 横山仁、丸山彰一:ネフローゼ症候群の最近の話題. 日本腎臓学会誌. 56(4) : 460-463. 2014
2. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014; 85(3):641-8.
3. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Nov 21. [Epub ahead of print]
4. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014. 9(10): e110376.
5. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
6. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014. 9(6):e100835.

2. 学会発表

1. Makoto Yamaguchi. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. the 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2014). 2014 年 5 月 16 日 (東京)
2. Shoichi Maruyama, Ryohei Yamamoto, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS): A nationwide Prospective Cohort Study of Primary Nephrotic Syndrome in Japan. The Sun Yat-sen International Forum on Clinivakl

- Research and Translational. 2014年5月23日(China)
3. Maruyama S, Yamamoto R, Yokoyama H, Isaka Y, Kosaku Nitta⁴, Muso E, Uchida S, Matsuo S and Imai E. OUTCOMES OF PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN JAPAN: JAPAN NEPHROTIC SYNDROME COHORT STUDY (JNSCS). World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 4. Shin'ichi Akiyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 5. M. Yamaguchi, S. Kato, T. Katsuno, N. Kato, T. Kosugi, N. Tsuboi, Y. Yasuda, Y. Ito, S. Matsuo¹, S. Maruyama. A RISE IN ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODY (ANCA) TITERS IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF RELAPSE IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月14日(Capetown)
 6. 日本腎臓学会学術総会・委員会報告：杉山 齊, 佐藤 博, 上田善彦, 横山 仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2012年次報告と経過報告. 第56回日本腎臓学会学術総会, (東京, 2013.5), 日本腎臓学会誌, 55 : 272, 2013.
 7. 日本腎臓学会学術総会・教育講演：横山 仁：臨床試験の実際, 第56回日本腎臓学会学術総会, (東京, 2013.5), 日本腎臓学会誌, 55 : 289, 2013.
 8. 日本腎臓学会西部学術大会・教育講演：横山 仁：高齢者腎臓病：ネフローゼ症候群を中心に. 第43回日本腎臓学会西部学術大会, (松山, 2013.10), 日本腎臓学会誌, 55 : 1172, 2013.
 9. 秋山真一 武藤玲子 松尾清一 丸山彰一：ネフローゼ患者における抗PLA2R抗体測定の臨床的実用化の検討. 第57回日本腎臓学会学術総会, (東京, 2014年7月4日)
 10. 山口 真、安藤 昌彦、秋山 真一、加藤 佐和子、勝野 敬之、小杉 智規、佐藤 和一、坪井 直毅、安田 宜成、水野 正司、伊藤 恭彦、松尾 清一、丸山 彰一：喫煙と特発性膜性腎症の腎予後との関連性について. 第57回日本腎臓学会学術総会, (東京, 2014年7月5日)
 11. Shin'ichi Akiyama, PhD, Enyu Imai, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Low Prevalence of Anti-PLA2R Antibody in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japan. Kidney Week 2014. 2014年11月15日(U.S.A.)
 12. Makoto Yamaguchi, MD, Sawako Kato, MD, PhD, Takuji Ishimoto, MD, PhD, Tomoki Kosugi, MD, PhD, Waichi Sato, MD, PhD, Naotake Tsuboi, MD, PhD, Masashi Mizuno, MD, PhD, Yasuhiko Ito, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Smoking Is a Risk Factor for the Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Kidney Week 2014. 2014年11月15日(U.S.A.)
 13. 秋山真一、丸山彰一：抗 Phospholipase A2 receptor 自己抗体の診断キットの構築. 第66回日本生物工学会大会(札幌、2014年9月11日)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：多発性嚢胞腎ワーキンググループ

責任研究分担者

武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授

研究分担者

堀江 重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究協力者

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

西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教

河野 春奈 順天堂大学・泌尿器科・助手

研究要旨

【背景・目的・方法】

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」（J-PKD レジストリー研究）：前向きコホート研究
2. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査：多施設共同前向き観察研究

【結果及び考察】

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。
中間集計では、1 年目 209 例 (77.1%)、2 年目 165 例 (60.9%)、3 年目 70 例 (25.8%)、4 年目 39 例 (14.4%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。
2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点)、FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p = 0.0499$)、FACT-Hep ($p < 0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を 1 年後 ($n = 101$)、2 年後 ($n = 53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0191$ と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p < 0.001$) に不良であった。

A. 研究目的

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究) : PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
2. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査 : 巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり 2.5 年の登録期間が 2012 年 6 月に終了した。追跡期間は最終登録後 5 年、2017/6/30 までである。
2. 適格基準 : CT もしくは MRI で、肝嚢胞が肝実質の 25% 以上であると主治医が判断した ADPKD 症例。
除外基準 : 肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満。
多施設共同前向き観察研究 (現在 6 施設、登録数 64 例) (疫学分科会との共同研究)
マッチング方法 (frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮)
QOL 調査内容 (調査票、調査時期、郵送方式の採用)
エンドポイントの定義 (総合点数、各下位尺度点数)
サンプルサイズ計算 (肝嚢胞占拠割合による QOL スコア差の効果量を仮定)
共変量の選定 (QOL 評価時点、評価時点と直近の肝嚢胞占拠割合の交互作用、性別、年齢、CKD ステージ)
統計解析計画作成 (線形混合モデル)
UMIN 臨床試験登録 (受付番号 R000009467、試験 IDUMIN000008039)
FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25% 以上の群の QOL 低下を 25% 以下の群と 3 年間比較する。
2013 年 6 月 30 日 : 登録期間終了
2016 年 6 月 30 日 : 追跡期間終了
目標症例数
対象群 (肝嚢胞占拠割合 25% 以上) 40 例
コントロール群 (肝嚢胞占拠割合 < 25%) 40 例

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を順守して行った。「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者を

対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による。登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理した。

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、各施設倫理委員会の承認を得ている。特に「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究) に関しては日本腎臓学会倫理委員会でも承認されている (申請番号 6 番)。

C. 研究結果

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。家族歴あり 191 例 (70%)、なし 21 例 (8%)、不明 59 例 (22%)。腹囲は平均 81.3cm。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲 ($R^2=0.059082$, $p=0.0014$)、両腎容積 ($R^2=0.255351$, $p<0.0001$)、収縮期血圧 ($R^2=0.048493$, $p=0.0003$)、血清尿酸値 ($R^2=0.369167$, $p<0.0001$) と有意に逆相関し、血清 Hb 値 ($R^2=0.261425$, $p<0.0001$)、血清 Hct 値 ($R^2=0.253074$, $p<0.0001$)、血清 alb 値 ($R^2=0.080838$, $p<0.0001$) と有意に相関した。
中間集計では、1 年目 209 例 (77.1%)、2 年目 165 例 (60.9%)、3 年目 70 例 (25.8%)、4 年目 39 例 (14.4%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。

2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点)、FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p=0.0499$)、FACT-Hep ($p<0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

経年変化を 1 年後 ($n=101$)、2 年後 ($n=53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p=0.0191$ と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p<0.001$) に不良であった。

D. 考察

1. 今回のコホート研究では、CKD stage III の症例が最も多かった。また、登録時 eGFR は腹囲、両腎容積、収縮期血圧、血清尿酸値と有意に逆相関し、血清 Hb 値、血清 Hct 値、血清 alb 値と有意に相関した。経年変化では腎機能、腎容積が有意な低下を認めた。今後、最終解析にむけて登録を継続する。
2. FANLTC、FACT-Hep の 2 つの QOL 指標において
 - ① 年齢および CKD ステージ間で包括的および肝特異的 QOL に差を認めない
 - ② 肝嚢胞の占拠率が高いと QOL が低い
 - ③ 包括的および肝特異的 QOL は経年変化でも、肝嚢胞が大きいほど有意に悪いことがしめされた。

E. 結論

1. J-PKD コホート研究によって PKD の自然史を解明していくことが期待された。
2. ADPKD における包括的および肝特異的 QOL は肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、縦断的研究により肝嚢胞と QOL の変化を明らかにし、肝嚢胞も ADPKD の重症度分類の基準として検討していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Clin Exp Nephrol 2015 Feb 27 [Epub ahead of print].
2. Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, Ouyang J, Torres VE, Horie S. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]

3. Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue S, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S. Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT). Clin Exp Nephrol. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
 4. Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 28. [Epub ahead of print]
 5. Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. Clin Exp Nephrol. 2014 Oct;18(5):679-89.
 6. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Genet. 2015 Mar;87(3):266-72.
 7. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase - ANCA - associated microscopic polyangiitis. J Am Soc Nephrol. 2014 May;25(5):990-7.
 8. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
 9. Muto S, Horie S. [The cutting-edge of medicine; the pathology and new treatment of ADPKD]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2014 Apr 10;103(4):978-82
- ##### 2. 学会発表
1. Muto S, Isotani S, Shimoyama H, Kawano H, Masumoto J, Kotera K, Kitamura K, Kimura M, Saito K, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. Novel approach to estimate kidney volumes using

- computer-assisted segmentation tools in ADPKD. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12–Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
2. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S, Yokoo T. Decreased Urine Concentration Ability precede renal function decline in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with *PKD1* mutation. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12–Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
 3. Muto S, Ando M, Nishio S, Narita I, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Tsuruya K, Ubara Y, Nutahara K, Horie S. The relationship between liver cyst volume and QOL in ADPKD. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14–17, 2014, Tokyo, Japan.
 4. Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Kamura K, Narita I, Nutahara K, Horie S. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14–17, 2014, Tokyo, Japan.
 5. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14–17, 2014, Tokyo, Japan.
 6. Nishio S, Sakuhara Y, Matsuoka N, Yamamoto J, Nakagaki T, Nakazawa D, Abo D, Shibazaki S, Atsumi T. Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14–17, 2014, Tokyo, Japan.
 7. Nishio S, Sakuhara Y, Matsuoka N, Yamamoto J, Nakagaki T, Nakazawa D, Abo D, Shibazaki S, Atsumi T. Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. 51st ERA-EDTA CONGRESS, AMSTERDAM, Netherlands
 8. 下山博史, 磯谷周治, 常盤紫野, 北村香介, 木村将貴, 齋藤恵介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット支援腎部分切除術における 3D プリンターの有用性の検討. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡. 2014/11/26–28
 9. 磯谷周治, 下山博史, 知名俊幸, 北村香介, 齋藤恵介, 久末伸一, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット支援腎部分切除術 (RAPN) の手術計画に関する検討. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡. 2014/11/26–28
 10. 野口尊弘, 北村香介, 井手久満, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 武藤 智, 山口雷蔵, 斉藤光次, 堀江重郎. 神経特異エノラーゼ (NSE) が陽性であった腎細胞がんの一例. 第 616 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京. 2014/12/11
 11. 花岡一成, 倉重眞大, 今村美菜子, 宇田川崇, 長谷川俊男, 川口良人, 細谷龍男, 横尾隆, 前田士郎. 日本における常染色体優性多発性嚢胞腎患者の網羅的な遺伝子変異解析. 第 59 回日本人類遺伝学会 第 21 回日本遺伝子診療学会 合同大会 2014 年 11 月 19–22 日. 東京
 12. 武藤 智, 河野春奈, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. ADPKD 患者の尿中 copeptin. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24, 25
 13. 武藤 智, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 下大静脈腫瘍塞栓を有する腎細胞がん最近 10 例の臨床的検討. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24, 25
 14. 磯谷周治, 下山博史, 古謝将之, 堀内 明, 常盤紫野, 北村香介, 齋藤恵介, 知名俊幸, 久末伸一, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. 腎手術後の腎機能における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作成. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24, 25
 15. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 高橋文也, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田 研. 多発性嚢胞腎患者に対する Intervention 治療, 第 4 回緩和 IVR 研究会, 札幌, 2014/10/25 日
 16. 下山博史, 武藤 智, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 堀内 明, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 尿路上皮癌に対するシスプラチン抗癌化学療法における腎機能低下の予測因子の検討. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜. 2014/10/12–14
 17. 磯谷周治, 下山博史, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 北村香介, 木村将貴, 常盤紫野, 齋藤恵介, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎, 山口

- 雷蔵. ロボット支援腎部分切除術と開腹腎部分切除術の比較検討. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜. 2014/10/12-14.
18. 磯谷周治, 下山博史, 北村香介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット補助下腎部分切除術 (RAPN) における仮想 3D モデルを用いた手術シュミレーション. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2014/8/28-30
19. 下山博史, 磯谷周治, 北村香介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット補助下腎部分切除術における開腹腎部分切除術との比較と術後腎機能予測の検討. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2014/8/28-30
20. 武藤 智. 多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014. シンポジウム 3 「PKD~発症機序解明・新規治療開発からガイドラインへ~」. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2014/7/4-6
21. 武藤 智, 望月俊雄, 土谷 健, 西尾妙織, 花岡一成, 鶴屋和彦, 石村栄治, 成田一衛, 乳原善文, 奴田原紀久雄, 堀江重郎. 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究 (J-PKD レジストリー研究); 中間報告. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2014/7/4-6
22. 倉重眞大, 花岡一成, 今村美菜子, 宇田川崇, 長谷川俊男, 川口良人, 細谷龍男, 前田士郎, 横尾隆. 多発性嚢胞腎における PKD1/2 遺伝子変異と尿濃縮能との関連. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2014/7/4-6
23. 堀内 明, 武藤 智, 中島晶子, 杉浦正一郎, 古謝将之, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 斉藤恵介, 磯谷周治, 土井直人, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 腎三次元立体モデルを用いて選択的開窓術を行った ADPKD 嚢胞感染患者の一例. 第 615 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京. 2014/6/21
24. 西尾妙織, 作原祐介, 曾山武士, 阿保大介, 松岡奈央子, 山本準也, 柴崎跡也, 渥美達也. 巨大多発性肝嚢胞患者に対する Embosphere を用いた肝動脈塞栓術治療の有用性と塞栓術治療の今後の展望. 第 85 回北海道透析療法学会. 札幌. 2014/5/9
25. 野間康央, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット補助下腎部分切除術 (RAPN) における選択的腎動脈遮断を目的とした手術計画の経験. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸. 2014/4/24-27
26. 下山博史, 磯谷周治, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. マルチスライス CT (MDCT) High-resolution Volume data を用いた、腎手術における腎実質、腎皮質、腫瘍体積の測定方法の比較検討. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸. 2014/4/24-27
27. 磯谷周治, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. 腎手術における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作製. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸. 2014/4/24-27
28. 山口雷蔵, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎. 下大静脈腫瘍塞栓を有する腎細胞癌最近 10 例の臨床的検討. 第 102 回日本泌尿器科学会総会. 神戸. 2014/4/24-27
29. 作原祐介, 西尾妙織, 曾山武士, 高橋文也, 阿保大介, 三村秀文, 工藤與亮. 多発肝嚢胞に対する Tris-acryl gelatin microspheres を用いた動脈塞栓術の初期経験. 第 73 回日本医学放射線学会学術集会. 横浜. 2014/4/12

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：Transitionワーキンググループ

研究分担者

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域・教授

研究協力者

秋岡祐子 東京女子医科大学腎臓小児科・講師
芦田 明 大阪医科大学小児科・講師
川崎幸彦 福島医科大学小児科・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・教授
佐古まゆみ 国立成育医療センター臨床試験推進室・室長代理
寺田典生 高知大学医学部内分泌代謝腎臓内科・教授
平野大志 東京慈恵会医科大学小児科学講座・助教
藤枝幹也 高知大学医学部小児思春期医学・教授
藤元昭一 宮崎大学医学部血液血管先端医療学・教授
正木崇生 広島大学病院腎臓内科・教授

研究要旨

小児患者の成人医療へのスムーズな橋渡し（移行：transition）が国内外で大きく注目されている。2011年には、国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、腎臓病患者の移行医療に関するステートメントが報告されたが、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められている。

わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要がある。そこで、成人期に達した小児期発症慢性腎疾患患者の成人医療への移行（transition）に関する実態把握のための調査研究を行った。

日本腎臓学会評議員、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児泌尿器科学会評議員が在籍する施設・診療科に対し、後方視的に全国アンケート調査を行った。調査項目は、移行できた症例と移行できなかった症例の概数、移行時の年齢や移行の契機、移行に関連する要因（年齢や原疾患など）、移行できなかった理由、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などを調査した。

全国357施設のうち180施設（50.4%）より一次調査票の回答が得られ、合計2737例の二次調査票が回収された（平成27年1月21日現在）。小児医療施設から成人医療施設へ移行できた症例と移行できていない症例の臨床的背景の差異、成人医療施設からみた移行の実態、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などについて現在解析を進めている。

本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドの両者を対象とした世界で初めての大規模な「移行（transition）」に関する実態調査研究である。わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要があるが、本疫学調査で得られた知見は、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待される。

キーワード：小児医療／成人医療／慢性腎臓病／移行（transition）

A. 研究目的

小児患者の成人医療へのスムーズな橋渡し（移行：transition）が国内外で大きく注目されている（*Pediatrics* 110:1304, 2002、*日児誌* 118:98, 2014）。2011年には、国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、腎臓病患者の移行医療に関するステートメントが報告されたが（*Kidney Int* 80:704, 2011）、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められている。

わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要がある。そこで、成人期に達した小児期発症慢性腎疾患患者の成人医療への移行（transition）に関する実態把握のための調査研究を行った。

B. 研究方法

日本腎臓学会評議員、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児泌尿器科学会評議員が在籍する施設・診療科に対し、後方視的に全国アンケート調査を行った。調査項目は、移行できた症例と移行できなかった症例の概数、移行時の年齢や移行の契機、移行に関連する要因（年齢や原疾患など）、移行できなかった理由、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などを調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従い、また、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：3186、平成26年8月19日）。

C. 研究結果

全国357施設のうち180施設（50.4%）より一次調査票の回答が得られ、合計2737例の二次調査票が回収された（平成27年1月21日現在）。

小児医療施設から成人医療施設へ移行できた症例と移行できていない症例の臨床的背景の差異、成人医療施設からみた移行の実態、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などについて現在解析を進めている。

D. 考察

本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドの両者を対象とした世界で初めての大規模な「移行（transition）」に関する実態調査研究である。本調査により、わが国の小児腎臓病患者の移行医療の実情や問題点が明らかとなり、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待される。

E. 結論

わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要があるが、本疫学調査で得られた知見は、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006–2011. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. DOI:10.1007/s10157-014-1077-8
- Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type HUS treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatric International* (in press)
- Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Inno Y, Imai E, Matsuno S, Saito T: Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. DOI:10.1007/s10157-014-0996-8
- Uemura O, Hattori M, Hataya H, Ito S, Ito N, Akizawa T: Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014. DOI:10.1007/s10157-014-0936-7
- Yamagata K, Yagisawa T, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Takashi A: Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. DOI 10.1007/s10157-014-0978-x
- Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R,