

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））
総括研究報告書

「難治性腎疾患に関する調査研究」

責任研究分担者

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学・腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授
長田 道夫 筑波大学医学医療系・腎・血管病理学・教授
安藤 昌彦 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・准教授
服部 元史 東京女子医科大学・腎臓小児科・教授
川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属病院・臨床研修センター・教授
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・准教授
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系・臨床医学域腎臓内科学・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
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授
武藤 智 帝京大学医学部・泌尿器科・准教授
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科学講座・教授
岩野 正之 福井大学医学部・腎臓病態内科学・教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部・腎臓内科・教授
本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター・院長
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・教授
要 伸也 杏林大学医学部・第一内科・教授
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科・准教授
望月 俊雄 東京女子医科大学・第四内科・講師
佐藤 和一 藤田保健衛生大学医学部・腎臓内科学・准教授

研究要旨

種々の腎疾患のうちで本研究課題が対象とする4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）は、これまで進行性腎障害調査研究班の活動により疾患概念が明確にされてきたが、依然として治療法は確立されておらず、腎予後・生命予後は良好とは言えない。これまでの研究班の成果として、本年度事実上わが国で初めてとなるエビデンスに基づく診療ガイドラインを公表した。今後、この診療ガイドラインの普及と診断基準・重症度分類・治療指針の検証（日本人の臨床データの収集と諸外国のガイドラインとの比較を含む）を通じた診療ガイドラインの改訂は、疾患のアウトカム改善のために極めて重要な課題である。また、我々はウェブを活用した腎疾患登録システムを日本腎臓学会との連携で立ち上げてきたが、これまで予後の追跡は必ずしも十分ではなかった。今回は、より正確に予後調査ができるようレジストリーシステムの改良、レジストリーから希少疾患を拾い上げ解析するシステムの構築を計画した。並行して、従来進めているDPCデータベースを活用した実態把握も行った。さらに日本小児腎臓病学会とも連携し、小児期からの移行(Transition)症例についても調査研究対象とし、移行(Transition)に関

する診療ガイドラインの新規作成を目指した。本研究は、研究目標を達成するために効率的な研究組織を構築して研究を進め、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を行い、その成果を社会に還元しようとするものである。このような取り組みは世界的にも例がなく、本研究は極めて独創性の高い研究である。

A . 研究目的

対象重点4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）について、これまでの研究で確立したウェブ疾患登録のシステム改良による予後追跡、Mindsの作成手順に則った形ですでに作成した診療ガイドラインの臨床現場への普及、同ガイドラインの検証と改訂、疾患ごとのコホート（二次研究）の推進、小児期からの移行(Transition)の調査研究および診療ガイドラインの作成、研究成果を、社会・患者と双方向的に共有するための啓発活動（ホームページの充実など）。さらに3年間の研究から得られた研究成果をもとにリサーチクエスションの立案と政策提言。以上を研究目的とした。

B . 研究方法

< 研究班全体組織図の設立 >

研究組織は、研究班全体を統括する「研究管理推進委員会」のもとに「疾患登録・調査研究分科会」と「診療ガイドライン分科会」の2つの分科会を置き、それぞれに分科会責任者を定めた。「疾患登録・調査研究分科会」はさらに疾患登録・調査研究分科会および重点4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）の各ワーキンググループ(WG)に、「診療ガイドライン分科会」も同じく重点4疾患ガイドラインワーキンググループ(GL-WG)に細分化され、それぞれ責任研究分担者のもとに研究分担者、協力者による研究グループを組織した。移行医療に関しては疾患登録・調査協力、診療ガイドライン両分科会の下にWG、GL-WGを設置した。（研究組織図）

「研究管理推進委員会」は研究代表者が委員長を務め、委員は各分科会責任分担研究者・臨床疫学者・事務局で組織され、予め定めた研究計画の進捗状況のチェックと分科会へのサポートを行うとともに、社会への情報発信についても事務局を通じてこれを企画・実行した。疫学者による臨床研究プロトコルの確認ならびに研究支援のもと遂行された研究成果進捗状況は、年3回分担研究者全員による会議の場において逐一報告された。また、本研究班で明確にできなかった課題を班内外の専門家の意見を広く聴取しリサーチクエスションとして抽出した。

< 疾患登録・調査研究分科会 >

「日本における難治性腎疾患の実態解明: 腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」では腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）およびアンケートを用い、その臨床病理学的背景と疫学が調査され、高齢者（65歳以上）および非高齢者成人（20歳-65歳未満）の疾病構成とCGA分類におけるリスク比較が行われた。一方「重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」では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に所属する診療科、日本小児腎臓病学会評議員が在籍する診療科など、わが国の腎疾患診療の基幹診療科1733診療科を対象にアンケート調査が実施され、各診療科における重点疾患の2013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することで、稀少疾患の把握、疾患別新規受療者数の推定と過年度調査との比較検討が行われた。

1. IgA 腎症WG

「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)」
腎生検で新たに IgA 腎症と確定診断された患者を対象に、各種臨床病理所見と腎予後および治療に対する反応性との関係を可能な限り長期間 (10 年以上) の前向き研究で解析し、透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性を検証した。「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」では、全国 49 施設の登録データ約千症例で、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例を臨床的重症度毎に解析した。また後ろ向き研究で得られた組織学的重症度分類を 前向きコホートにおいて検証すること、Oxford 国際分類ならびに我が国の組織学的重症度分類 (日本分類) の 2 重の基準をどのように扱うか、それぞれの分類の特徴に関するエビデンスを出すことを目的に IgA 腎症分科会病理班が設置された。さらに、上記の 2 つ分類と分類を構成する病変に関して、病理医間の診断の再現性、病変と臨床データとの相関性、病変の治療による反応性に関するエビデンスも同時に求めた。

2. 急速進行性糸球体腎炎WG

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」難治性腎疾患研究班、難治性血管炎研究班に所属する全国 48 施設で、250 例目標に症例登録を進めた。
「RPGN アンケート調査」21-23 年度の新規受療した RPGN 症例報告施設を対象に、郵送でのアンケート調査を実施した。
「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」平成 19~26 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。
「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」指定難病の申請に向け、過去の診療指針で発表されていた診断基準、重症度分類の見直し作業を行った。

3. ネフローゼ症候群WG

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) を計画した。作成された前向きコホートでは原疾患、ステロイドを始めとする免疫抑制療法の内容、死亡率および死亡原因、腎予後、原因疾患毎の完全寛解率、微笑変化型ネフローゼでの急性腎障害が完全寛解に及ぼす影響について詳細な疫学的検討を行った。

4. 多発性嚢胞腎WG

前向きコホート研究として「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) 多施設共同前向き観察研究として「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」を計画、遂行した。

5. 移行(Transition)WG

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。

<診療ガイドライン分科会>

平成 26 年度は、ガイドライン評価・改訂の体制を構築した。各疾患 (多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、トランジション) で決定された担当研究分担者とコアメンバーで、日本医療機能評価機構が運営する標準的なガイドラインの作成・評価を提供する Minds の、新指針の講習会を開催し、ガイドライン作成方法の基本を学習した。今後、クリニカルクエスチョン (CQ)、リサーチクエスチョン (RQ) を作成する。現行ガイドラインの評価については、国際比較、他学会ガイドラ

インとの比較、臨床的有用性の測定方法について検討した。

重点4疾患と小児-成人トランジションについて、責任者と各疾患のコアメンバーを決定した。ガイドライン作成のMindsの新指針、AGREEIIによる評価、臨床的な質の評価(Quality Indicator, QI)について、講演会、勉強会を通算4回開催し、それぞれのメンバー間での意思統一を図った。

日本腎臓学会CKDガイドライン改訂委員会との共同で、腎疾患関連の既報の診療ガイド、ガイドラインの臨床での普及率、使用実態を調査するためのアンケートを行った。また、QI評価への影響をはかるため、4つの既報腎疾患ガイドラインの中から推奨度が高くかつ測定が容易な数項目を選び、それらの遵守率を測定することとした。現在各疾患のCQ, RQ案は決定過程である。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、文部科学省・厚生労働省、平成20年12月1日一部改正）に沿って、倫理的配慮のもとに研究を行った。

研究課題毎に当該研究機関において、必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）、臨床治験委員会（IRB）への申請・承認を得ることを研究開始の条件とした。研究の過程でプロトコル変更などがあった場合も、同様の手続きをおこなうことにした。これらのチェックは、組織図で記載した、「研究管理推進委員会」で事前に確認することとした。

個人情報の保護に関する法律等を踏まえ、疫学研究の実施に当たり、個人の尊厳及び人権の尊重、個人情報の保護その他の倫理的観点並びに科学的観点に基づき、研究対象者に対して説明し、同意を得るなど個人情報の保護のもと、連結不可能匿名化されている情報のみを用いた。

C . 研究結果

< 疾患登録・調査研究分科会 >

「日本における難治性腎疾患の実態解明：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」

高齢者は、全体の24.1%を占め、その主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群1,693例(33.7%)と急速進行性腎炎症候群709例(14.1%)であった。CGA分類解析可能16,294例中46.0%が高リスクであった。IgA腎症では、年齢層が進むほど蛋白尿が増加し、31.9%が高リスクであった。また、ネフローゼ症候群全体の54.2%、一次性の43.2%が高リスクであり、組織型別では、膜性腎症35.0%、微小変化型33.4%、巣状分節性糸球体硬化症61.5%、膜性増殖性腎炎72.8%であった。急速進行性腎炎症候群では、高齢者が60.3%を占めており、全体の92.4%が高リスクを示し、関連する基礎疾患では、抗糸球体基底膜抗体陽性例90.9%、MPO-ANCA陽性例81.1%、PR3-ANCA陽性例67.3%であった。

「高齢者ネフローゼ症候群の予後調査」

高齢者のネフローゼ症候群では、完全寛解39例(72.2%)、不完全寛解型42例(77.8%)と良好である一方、死亡2例(3.7%)、重症感染症4例(7.4%)、新規糖尿病薬使用等の合併症を認めた。「重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」では、2014年12月までに486診療科(内科190科、小児科68科、泌尿器科224科、その他4科)から回答を得た(回収率28.0%)。アンケート回答診療科における2013年度の重点疾患新規受療者は、IgA腎症(IgAN)2085例、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)928例(MPO-ANCA型51%、PR3-ANCA型3%、抗GBM抗体型6%)、難治性ネフローゼ症候群(NS)297例(MCNS20%、MN38%、FSGS21%)、多発性嚢胞腎(PKD)1047例、腎生検施行数は8814例であった。抗GBM抗体型RPGNは58例が新規に把握された。日腎研修施設におけるアンケート回収率(31.3%)、病床数カバー率(34.6%)より推計した2013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5300-5900例、RPGN約2400-2700例、難治性NS約800例、PKD約2000-2200例、腎生検施行数は約20000-22000例と推算された。

1. IgA腎症WG

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」

透析導入リスクの分類が可能であった 431 例のうち、追跡データが入手できた 370 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群 138 例中 2 例 (1.4%)、中等リスク群で 128 例中 3 例 (2.3%)、高リスク群で 75 例中 7 例 (9.3%)、超高リスク群 29 例中 9 例 (31.0%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 38~42 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示唆された。

「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1,088 症例を解析した。観察期間の中央値は 6.6 年であった。血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、臨床的重症度 C-Grade I 群で 12 例 (3.0%)、C-Grade II で 37 例 (9.1%)、C-Grade III で 82 例 (33.1%) であり、累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた。さらに、C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例 (31.8%) と未満の C-Grade Ib 群 65 例 (6.2%) の 2 群に細分化した 4 群での予後比較でも、C-Grade Ib 群では C-Grade Ia 群に比して有意な累積イベント発生率の増加が見られた。

「IgA 腎症 WG 病理班」

前向きコホート研究に登録された 411 症例の検討を行った。Oxford 研究のコホートと比較して、追跡期間が短く、臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多かった。エンドポイントを、腎機能予後に関する Cox 比例ハザードモデルを用いた検討では、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測については、JHG 分類 (Lumped system) が Oxford 分類 (split system) を凌駕していた。JHG 分類 (Lumped system) は grade III 以上が強い予後予測性を示し、コホートの多様性に対応した。活動性半月体は分節性硬化

に進展する前段階の前向きコホートでは独立した予後予測因子にならなかった。5 名の病理医間での再現性では、Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定した日本分類は Oxford 分類より再現性が高かった。臨床病理相関に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサングウム細胞増多スコア (MS)、SS、EX に軽度の相関があった。蛋白尿は、MS、管内性細胞増多 (EN)、EX、GS、SS、T に弱い相関が認められた。病変の治療反応性に関する研究では、非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変 >10%、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値であると思われる。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade, M, T に関係なくみられた。

2. 急速進行性糸球体腎炎 WG

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了した 321 例の ANCA 関連血管炎の内訳は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 198 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 28 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 53 例、分類不能型 42 例であった。また、53% が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 73% と高頻度であり、続いて GPA 36%、分類不能型 19% であり、RPGN を呈した EGPA は報告されなかった。RPGN 129 例の RPGN 臨床重症度は、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。

「RPGN アンケート調査」

回答のあった 110 診療科 (38.1%) のうち 98 診療科より RPGN 症例が報告され、1,021 例のアンケートを回収した。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆していた。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 63.8% と大半を占め、二番目はその他の RPGN 26.6% であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 4.8%、PR3-ANCA 陽性 RPGN 2.2%、

ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 1.9%、両 ANCA 陽性 RPGN 0.7%であった。また、臨床重症度は Grade I 31.2%、Grade II 51.8%、Grade III 14.7%、Grade IV 2.3%であり、平成 14-18 年の登録症例と比較し、Grade I 症例が増加傾向にあった。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

登録患者の中で RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.5% の頻度を占め、RPGN の 51.3% を MPO-ANCA 陽性腎炎、64.4% が半月体壊死性糸球体腎炎であった。疾患別分類では、大半が半月体形成性 GN であり、抗 GBM 抗体型腎炎は他腎炎と比較し腎機能低下、大量蛋白尿を呈する傾向にあった。また、RPGN 症例を慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップに当てはめてみると、RPGN の 91.7% は高リスク群に該当した。

「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」

「RPGN の診療指針初版」「RPGN の診療指針第二版」の診断指針、臨床重症度、CKD の CGA 分類ヒートマップを基本とし、RPGN の診断基準、重症度分類を再設定した。同時に RPGN の寛解、再発の定義づけを検討した。

3. ネフローゼ症候群 WG

「日本ネフローゼ症候群コホート研究：JNSCS」

計 380 名の一次性ネフローゼ症候群が対象となりその内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群 41.3% と膜性腎症 40.0% の頻度が高く、次に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 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 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、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。末期腎不全の発症率は 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 94.8%、膜性腎症 66.4%、巣状分節性糸球体硬化症 70.3%、

その他 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、膜性腎症 0.60、巣状分節性糸球体硬化症 0.77、その他 0.64 であった。微小変化型ネフローゼ症候群では、血清 Cre の上昇 (Δ SCr) 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。

4. 多発性嚢胞腎 WG

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」

271 例の登録症例で検討が行われた。男性 35%、女性 65%、平均年齢 52.4 歳であった。合併症では肝嚢胞は 85%、脳動脈瘤 17%、心臓弁膜症 23% を認めた。降圧療法は 80% に対して行われ、RAA 系阻害薬は 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。

「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」

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。

5. 移行(Transition)WG

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。

<診療ガイドライン分科会>

エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン 2014 ダイジェスト版、エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014、エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014、エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014、エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014 を日本腎臓学会誌 56(1), 2014. 上で公表し、東京医学社より書籍出版より出版した。また、日本発の重点 4 疾患診療ガイドラインを世界に発信するための英語版が作成された。平成 27 年度当初に出版達成見込みである。小児から成人への移行 (トランジション) については、ステートメントを発表した。

D . 考察

<疾患登録・調査研究分科会>

「日本における難治性腎疾患の実態解明：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」

重点疾患 (IgA 腎症, RPGN, ネフローゼ症候群) 特に高齢者は、より重度の難治性状態で登録されており、今後、その早期発見・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。さらに、疫学調査から示唆された RPGN の増加傾向といった患者数動向とその要因を J-RBR/ J-KDR、DPC 等の

調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

「重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

新規受療者数の 2007 年度からの経年的推移は RPGN で増加傾向が明瞭であり、2011 年度以降東日本でその傾向がより大きい状況が持続していることが示唆された

J-RBR/J-KDR への参加登録済の診療科における、重点疾患の病因・病型分類の構成比は全回答診療科ならびに日腎研修施設教育責任者在籍診療科のそれと概ね一致していた。

1. IgA 腎症WG

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」

透析導入リスク、C-Grade、H-Grade の各分類は、短期的経過観察であっても、ある程度予後を識別できる妥当な予後分類と考えられた。今後、症例の追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明らかにできるものと思われる。

「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

登録された症例における各治療法の治療時期ならびに治療内容は様々であり、治療法による予後の比較には、治療法の合理的な選択基準を設けるべきだと考えられた。また、臨床的重症度の最も低い C-Grade 1a 群では他の群に比して観察期間が有意に短いことより、経過の良い症例では経過観察が十分になされていない可能性が示唆された。しかしながら、本研究でも臨床的重症度分類は予後を識別できる妥当な重症度分類であると考えられた。さらには C-Grade 1 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² で 2 群に分けたほうが、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。今後、現在行われている前向き研究とあわせ、臨床的重症度分類の妥当性を検討する必要があると考えられた。

「IgA 腎症病理班」

前向き研究の長期予後 (腎機能と蛋白尿寛解) 検討の必要性、コホート毎の腎機能と蛋白尿寛解に影響をもたらす病変相違に関する JHG 分類の安全性が確認されるとともに、日本分類の改訂の課題も示された。

2. 急速進行性糸球体腎炎WG

本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連2研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心の RPGN 側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA 関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられた。さらに初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA 陽性 RPGN の標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。平成8年の RPGN 分科会設立当初から継続的に実施してきた RPGN アンケート調査を経年的に比較したところ、近年、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示された。平成19年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されている JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の臨床病理所見結果から J-RBR 臨床診断に RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ3番目の頻度を占め、MPO-ANCA 陽性腎炎で約半数を占めることが示された。さらに RPGN の頻度、半月体形成性腎炎の頻度も高く、慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実があらためて浮き彫りとなった。これらの結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待された。

並行して行われた、RPGN の診断基準、重症度分類、寛解・再発の定義の再検討成果案を元に、現在、RPGN、抗 GBM 抗体腎炎の指定難病申請作業が進められている。

3. ネフローゼ WG

「日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)」

有効症例数、観察年数において世界的にみて

も有数の前向きコホートである。本年度の原因疾患解析では、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の三疾患が全体の90%以上を占めた。また治療としては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90.5%と諸外国と比較して免疫抑制薬が投与される症例が多い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判明した。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と考えられた。注意すべきは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点である。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94.8%、膜性腎症66.4%、巣状分節性糸球体硬化症70.3%、その他60.6%と、蛋白尿に関し、治療反応性は比較的良好と言えた。また、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。

4. 多発性嚢胞腎WG

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」

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。「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」では FANLTC、FACT-Hep の2つの QOL 指標において年齢および 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。肝嚢胞の占拠率が高いと QOL が低い。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示された。

5. 移行(Transition)WG

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た。

<診療ガイドライン分科会>

本年度発表された重点4疾患に対するエビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドラインは、本邦における今後の腎臓内科診療の礎となる大きな成果である。今後はさらなる改定や当ガイドラインの評価が重要な課題である。今まで、特定の施設や疾患領域以外に、ガイドラインの臨床現場への普及率やQIを測定する試みはほとんど無い。今回行った普及率やQI調査は、既存ガイドラインをより臨床現場に有用度の高いものへと改訂するための、基礎資料として活用できると考える。

E . 結論

本研究で取り組んでき腎臓疾患レジストリーは順調に登録数の伸びを見た。特に重点4疾患(IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎)を対象とした二次研究においては、本邦における疫学的あるいは今後の治療指針の礎となる数多くの知見が得られた。

本年度に当研究班が発表した、わが国で初となる「エビデンスに基づく診療ガイドライン」は、本邦での今後の腎臓診療の標準化に大きく寄与するものと期待できる。今後は、ガイドラインの運用状況の調査に基づき、診療ガイドラインの普及と診断基準・重症度分類・治療指針の再検証を通じた、さらなる診療ガイドラインの改訂が、疾患のアウトカム改善のために極めて重要な課題となると考えられる。その第一歩

として、CIを定めて遵守率を調査していく必要がある。

また小児腎疾患の成人医療への移行に関しては、当研究で小児科医と内科医双方による、強固な協力体制のもと、本年度ステートメントを発表したが、これは世界でも例をみない試みである。今後は腎疾患診療ガイドラインへの移行に関する追加を目標としたエビデンスの集積や、実際の診療現場で移行システム構築が課題としてあげられる。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 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]
- 2) Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. Clin Exp Nephrol 2014 Jun 11. [Epub ahead of print]
- 3) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, et al. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014;18(3):475-80.
- 4) Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. Clin Exp Nephrol [Epub ahead of print]

- 5) Ito T, Watanabe S, Tsuruga K, Aizawa T, Hirono K, Joh K, Ito E, Tanaka H. Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen. *Pediatrics International* [Epub ahead of print]
- 6) Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* Epub 2015 Jan 22
- 7) 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]
- 8) 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].
- 9) 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]
- 10) 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]
- 11) 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
- 12) 白井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、日本内科学会雑誌、第103巻、10号、2587-2593頁、2014年10月
- 13) 白井丈一、山縣邦弘：日本のガイドラインと世界のガイドライン(3)：急速進行性糸球体腎炎の治療、医学のあゆみ、第249巻、第9号、812-816頁、2014年5月
- 14)
- ## 2. 学会発表
- 1) 杉山齊,他：腎臓病総合レジストリーの2013年次報告 第57回日本腎臓学会学術総会(横浜,2014.7),日本腎臓学会誌,56:248,2014.
- 2) 川村哲也、鈴木祐介、城謙輔ら．IgA腎症前向きコホート研究による我が国の予後分類の検証．第57回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014年7月
- 3) Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. Interim Analysis of The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
- 4) Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
- 5) 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら．機能の比較的維持されたIgA腎症における蛋白尿の差異による治療効果．第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、日本．
- 6) 橋口明典、城 謙輔、久野 敏、清水 章、片渕律子、川村哲也．臨床情報との関連から見た日本分類とOxford分類の比較：前向き研究411例の検証．日本腎臓学会学術総会(第57回),2014.7.
- 7) Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T. Clinicopathological comparison between histological grade classification and Oxford Classification: prospective study on 411 Japanese IgA nephropathy patients. 1st Oxford conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
- 8) Hashiguchi A. The Japanese Classification 2013. 1st Oxford Conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
- 9) Joh K, Nakamura Y, Kurosu A, Hotta O. Renal histology and a grade of proteinuria predict proteinuric remission for the patients with tonsillectomy and steroid pulse therapy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology.東京,2014.5.
- 10) 清水章,鎌野千佐子,久野敏,片渕律子,橋口明典,川村哲也,城謙輔.厚労省研究

- 班 IgA 腎症前向きコホート研究：臨床病理相関に関する横断的研究．日本腎臓学会学術総会（第 57 回），2014.7.
- 11) 片淵律子，橋口明典，久野敏，清水章，永田雅治，川村哲也，城謙輔，松尾清一．厚労省研究班前向きコホート研究病理解析：尿蛋白寛解に関する病変と治療反応性の関係．第 38 回 IgA 腎症研究会．2015. 1.
 - 12) Katafuchi R, Kawamura T, Hashiguti A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Joh K, Matuo S. IgA nephropathy clinical symposium. Additional comment. Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, Japan. 2014.6.
 - 13) 片淵律子、川村哲也、橋口明典ら．IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験：病理学的サブ解析第二報；尿蛋白寛解に関する治療反応性と病変の関係．第 38 回 IgA 腎症研究会．2015.1
 - 14) 甲斐平康、臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ 6 急速進行性糸球体腎炎、第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014 年 10 月 24 日 口演
 - 15) 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ 6 RPGN と血漿交換 日本の現況を含めて、第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014 年 9 月 28 日 口演
 - 16) 平山浩一、小林正貴、臼井丈一、有村義宏、杉山斉、新田孝作、武曾恵理、和田隆志、山縣邦弘：ANCA 型 RPGN における肺病変の検討、第 57 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014 年 7 月 5 日 口演
 - 17) 臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ 22 ANCA 関連血管炎、第 57 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014 年 7 月 6 日 口演
 - 18) 臼井丈一、山縣邦弘、平山浩一、杉山斉、松尾清一：抗 GBM 抗体型 RPGN に対する apheresis 療法の有効性の検討．第 59 回日本透析医学会学術集会・総会．神戸．2014 年 6 月 14 日 口演
 - 19) Shoichi Maruyama, Ryohei Yamamoto, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (J N S C S) : A nationwide Prospective Cohort Study of Primary Nephrotic Syndrome in Japan. The Sun Yat-sen International Forum on Clinivaki Research and Translational. 2014 年 5 月 23 日 (China)
 - 20) 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)
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 磯谷周治，下山博史，古謝将之，堀内 明，常盤紫野，北村香介，斎藤恵介，知名俊幸，久未伸一，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
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) 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

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1．特許取得

なし。

2．実用新案登録

なし。

3．その他

なし。

組織図

