

201510033A

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）

難治性腎疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 丸山 彰一

平成 28（2016）年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
難治性腎疾患に関する調査研究	1
II. 分担研究報告	
1. 疾患登録・調査研究分科会	25
2. 疾患登録・調査研究分科会	36
3. 疾患登録・調査研究分科会：IgA 腎症ワーキンググループ	46
4. 疾患登録・調査研究分科会：IgA 腎症ワーキンググループ・病理班	52
5. 疾患登録・調査研究分科会：急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ ...	57
6. 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	62
7. 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	73
8. 疾患登録・調査研究分科会：Transition ワーキンググループ	78
9. 診療ガイドライン分科会	83
III. 班員名簿	87
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	91
V. 資料	323

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）

難治性腎疾患に関する調査研究

総括研究報告書

丸 山 彰 一

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

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

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

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授
旭 浩一 福島県立医科大学医学部・生活習慣病・慢性腎臓病（CKD）病態治療学講座・准教授
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
柏原 直樹 川崎医科大学・腎臓・高血圧内科・教授
川村 哲也 東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
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授
坪井 直毅 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・講師
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・教授
望月 俊雄 東京女子医科大学・第四内科・講師

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、①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、②Minds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、③同ガイドラインの検証と改訂、④疾患ごとのコホート(二次研究)の推進、⑤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、⑥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⑦3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(2014年度)。「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」腎臓病総合レジストリーに2007年より2015年12月までに31,620件が登録された。この内2015年6月までに登録され解析のためのデータクリーニングが実施された29,495例(JRBR 26,535例; JKDR 2,157例; 糖尿病, JDMCS 508例; 慢性腎臓病/保存期腎不全; CKD/CRF 294例)より血清クレアチニンによる推算糸球体濾過率(eGFRcr)の判定が可能であった25,668例を抽出し、登録レジストリー別の臨床評価およびCGA分類に基づくリスクを検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

2015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に所属する診療科、日本小児腎臓病学会代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1753診療科を対象にアンケート調査を実施し、各診療科における重点疾患の2014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、稀少疾患の把握、疾患別新規受療患者数の推定と過年度調査との比較検討を行った。

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）」

本研究は、新たな予後分類（組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化）の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。新規症例登録の締め切り日を平成27年8月末日と参加施設に周知したが、9月2日にも2症例の登録がありこれをもって新規登録を打ち切った。最終的な参加施設は51施設、総登録症例数は1,132例であり、臨床的重症度により層別化し、血清Crの1.5倍化をエンドポイントとして累積イベント発生率を解析した。

「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」

全国49施設の協力の下、2002年より2004年までの3年間に初回腎生検で診断された18歳以上のIgA腎症患者登録1,174症例のうち、解析可能な1,088症例を対象とした。扁桃・ステロイドパルス療法群、ステロイドパルス単独療法群において、血清Crの基礎値からの1.5倍増および2.0倍増の累積イベント発生率について解析を行った。

「IgA腎症における病理組織分類（Oxford分類）を用いた予後予測モデルの構築～国際共同研究～」

Oxford分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行う

ことを目的としている。腎生検時、経過観察時それぞれに観察項目を設定し、データの収集を行った。一次エンドポイントはeGFRの50%減少もしくは末期腎不全への進展とし、腎生検からのエンドポイントまでの経過時間についてCox比例ハザードモデルを用いた予後予測モデルを構築を目指し、計600例の登録が見込まれている。Oxford分類を元にした予後予測モデルの構築および検証を目標とした国際共同研究に参画し、症例集積を開始している。

「IgA腎症病理班」

前向き研究の病理診断：平成27年度はJ-IGACS登録146症例についてバーチャルスライドを取得し、前年度取得したものを含めて、189例について、5名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。

病理診断の病変に対する5名の病理医の再現性：日本のIgA腎症症例においてOxford分類の各病変（日本組織学的重症度分類JHG分類でも使用）の再現性を5名の病理医間で検証した。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を検討した。

JHG分類とOxford分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：IgA腎症の組織学的重症度分類（JHG分類）（lumped system）とOxford分類（MEST）（split system）を用いてIgA腎症分科会前向き多施設共同研究の411例を分類し、それぞれの分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力について比較検討した。

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：扁桃とステロイドパルス併用群とステロイドパルス単独群の無作為前向きコントロール研究を行った。

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と共同に所属する全国 48 施設が参加し、平成 23 年春～平成 25 年 12 月の期間に症例登録を進めた（目標登録症例数 250 例）。生体試料を含む各サンプルをバンク化した（血清、尿、RNA、腎生検バーチャルスライド、呼吸器画像）。

「RPGN アンケート調査」

平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施。一次調査で RPGN 新規受領患者ありと回答のあった 289 診療科を対象に、郵送でのアンケート調査を実施。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19～27 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。

3. ネフローゼ症候群WG

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。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。上記登録患者のうち、腎生検前に治療開始となった症例などを除いた 380 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。

また、JNSCS の外的妥当性を検討するために、

日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行った。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。

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」

多施設共同中央登録による前向き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。

「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」

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 症例を対象とし、肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満を除外基準とした。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）であり、frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮したマッチング方法を採用した。QOL 調査方法（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）を行った。以上をもとに統計解析計画作成、FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究を計画した。

5. 移行 (Transition) WG

2014 年 10 月に、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診療科に対してアンケート調査を行った。一次調査として、2014年9月末の時点での成人期（20歳以上）に達したG-CKD患者の有無と移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無を、そしてG-CKD患者ありの診療科に対しては二次調査として、これら症例の原疾患、転科時の年齢や転科の契機、転科できていない症例ではその理由、そして最終学歴や調査時点での就労状況などを調査した。

＜診療ガイドライン分科会＞

本研究班の前身にあたる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により、4疾患（急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）それぞれの診療ガイド（2012年）、エビデンスに基づく診療ガイドライン（2014年）が発行されている。本分科会では、これらの評価とUp-to-dateな改訂作業を行う。加えて、小児から成人（小児科-内科）へのトランジションに関するガイドラインを作成する。2014年度は、それぞれのメンバーの決定と作業体制の確立を行い、ガイドライン作成におけるMindsの新指針、AGREEIIによる評価、臨床的な質評価（Quality Indicator, QI）について、講演会、勉強会などを通して意思統一を図った。2015年度は日本医療機能評価機構Mindsからの現行ガイドラインに対する評価を受領し、次回全面改訂における改善点を確認した。また診療や教育現場での利用状況や評価についてアンケート調査を実施した。さらに日本腎臓学会および日本医療情報学会の共同事業として構築される慢性腎臓病統合データベース（J-CKD-DB）を活用したQI調査に向けて、各疾患毎に測定する推奨項目を選定した。小児から成人への移行（トランジション）については、ステートメントの形で発表した。4疾患の新たなCQを決定し、文献検索を行っている。

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」

重点疾患であるIgA腎症は7,969例（30.0%）が登録されていた。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より7,480例（28.2%）が抽出され、うち腎生検は6,857例（91.7%）に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群は1,641例（6.2%、腎生検施行1,546例、94.2%）であり、多発性嚢胞腎（PKD）は397例（1.5%）が登録されていた。これらのeGFRからのCGA分類G stageでは、G1 4,169例（16.2%）、G2 8,017例（31.2%）、G3a 4,567例（17.8%）、G3b 3,905例（15.2%）、G4 2,834例（11.0%）、G5 2,176例（8.5%）であった。また、CGA分類による高リスク（赤）は、判定可能であった18歳以上22,536例中9,935例（44.1%）および年齢層別解析を実施した20歳以上21,984例中9,895例（45.0%）であった。登録カテゴリー別では、JRBR 20,398例中8,915例（43.7%）、JKDR 1,300例中769例（59.2%）、DM 202例中136例（67.3%）、CKD/CRF 84例中75例（89.3%）であった。それぞれの主な臨床診断は、JRBRでは慢性腎炎とネフローゼ症候群が約2/3を占めた。さらにJKDRではRPGNと代謝性疾患が増加し、CKD/CRFでは代謝性疾患が約1/4を示した。

「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

2015年12月までに587診療科（内科242科、小児科85科、泌尿器科235科、その他6科）から有効な回答を得た（回収率32.4%）。アンケート回答診療科における2014年度の重点疾患新規受療患者は、IgA腎症（IgAN）2546例、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）1005例（MPO-ANCA型63.2%、PR3-ANCA型4.7%（47例）、抗GBM抗体型6.1%（61例））、難治性ネフローゼ症候群（NS）384例（MCNS28.4%、MN38.5%、FSGS15.9%、MPGN8.9%）、多発性嚢胞腎（PKD）1781例（ADPKD1.8%（32例））、腎生検施行数は10166例であった。日腎研修施設におけるアンケート回収率、回答施設の病床数カバー率より推計した2014年度の日腎研修施設全体における新規受療患者はそれぞれIgAN約5400-5900例、RPGN約

2200-2400 例、難治性 NS 約 800-900 例、PKD 約 2600-2900 例、腎生検施行数は約 20000-22000 例と推計された。新規受療患者数の 2007 年度からの経年的推移は RPGN で 2011 年度以降顕著であった増加傾向がやや鈍化し、PKD で 2014 年度の増加が目立った。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回答を寄せた全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明らかな乖離はなかった。

1. IgA 腎症WG

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」

追跡データが入手できた 542 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は、低リスク群で 212 例中 2 例 (0.9%)、中等リスク群で 192 例中 5 例 (2.6%)、高リスク群で 99 例中 7 例 (7.1%)、超高リスク群 39 例中 12 例 (30.8%) 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 38.9 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」

解析可能な 1,088 症例において、傾向スコアにより、臨床的背景をマッチさせた検討を行った。扁摘・ステロイドパルス療法群における血清 Cr の基礎値からの 1.5 倍増および 2.0 倍増の累積イベント発生率は、ステロイドパルス単独療法群に比べて有意に低値であった。したがって、後方視的研究の結果から、扁摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後に対して有用であることが示唆された。

「IgA 腎症における病理組織分類(Oxford分類)を用いた予後予測モデルの構築 ~国際共同研究~」

平成 28 年 1 月末現在、7 施設が参加予定であり、2 施設 208 例についてはデータ収集、データクリーニングが完了している。残り 5 施設についても順次登録作業を行っており、計 600 例

の登録が見込まれている。Oxford 分類を元にした予後予測モデルの構築および検証を目標とした国際共同研究に参画し、症例集積を開始した。順次症例登録を行っており、成果が期待される。

「IgA 腎症 WG 病理班」

前向き研究の病理診断：平成 27、28 年度登録 189 例のバーチャルスライドについて、5 名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。

病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性：各病変の定義は再現性が良いが、Oxford 分類の予後に関係する 4 病変(MEST)のうち E および S の再現性は不良であり、これらの定義を再検討する必要があることを論文にまとめた。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：eGFR はメサンギウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性・慢性病変ともに有意な弱い相関がみられ、特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

JHG 分類と Oxford 分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：JHG 分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split system の Oxford 分類は IgA 腎症の進行期にのみ適応することを明らかにした。

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：進行性 IgA 腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出術の単独に対する優位性を明らかにした。

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、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳は、RPGN の代表的な原因疾患である顕微鏡的多発血管炎

(MPA) 198 例、他、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。登録321例のうち、171例(53%)がRPGNであり、各疾患別のRPGNの頻度は、MPA198例中144例(73%)と高頻度であり、続いてGPA53例中19例(36%)、分類不能型42例中8例(19%)であり、RPGNを呈したEGPAは含まれなかった。既報の3つの重症度分類(EUVAS重症度分類、RPGN臨床重症度、Five-factor score 2009)と6カ月後の寛解率・生命予後と比較検討した。寛解率では、各分類別の疾患群間で有意な差がみとめられなかった。一方、生命予後に関しては、非RPGN症例を含んだ検討ではあるが、RPGN臨床重症度のGrade間の層別化が確認できた。サンプル収集に関しては、血清247例、尿210例、腎生検バーチャルスライド81例、呼吸器画像245例の登録時サンプルをバンク化している。腎生検病理組織に関しては、81例中観察状態の適した70例を解析対象とした。EUVAS糸球体組織分類の内訳は、Focal class 31例(43.7%)、Crescentic class 12例(16.9%)、Mixed class 17例(23.9%)、Sclerotic class 10例(14.1%)であった。

「RPGN アンケート調査」

平成27年1月27日現在、110診療科(38.1%)より回答を得た。うち98診療科よりRPGN症例ありとの回答があり、RPGN1,021例のアンケートを回収した。平成8年アンケート調査開始からの累積症例数は3,177例に達している。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る。登録症例の抗体別病型の内訳はMPO-ANCA陽性RPGN 651例(63.8%)と大半を占め、二番目はその他のRPGN 272例(26.6%)であった。他、抗GBM抗体陽性RPGN 49例(4.8%)、PR3-ANCA陽性RPGN 23例(2.2%)、ANCA+抗GBM抗体陽性RPGN 19例(1.9%)、両ANCA陽性RPGN 7例(0.7%)であった。また、臨床重症度はGrade I 319例(31.2%)、Grade II 529例(51.8%)、Grade III 150例(14.7%)、Grade IV 23例(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。予後に関して、平成14-18年以前の

症例と比較し生命予後は改善していた一方で、腎予後はむしろ悪化していた。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

JKDR/JRBR で登録された患者の中で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6.6%(1,667/25,201例)の頻度を占め(図2)、RPGNの51.6%(860例)をMPO-ANCA陽性腎炎、5.3%を抗GBM抗体型腎炎、2.6%をPR3-ANCA関連腎炎を占め(3疾患で59.5%)、63.9%が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。3疾患は半月体形成性壊死性GNの割合が高く(約90%)、GBM・MPO-ANCAは腎機能低下例が多い。MPO-ANCAでは高齢者の割合が多く(65歳以上72.0%)、GBMは腎機能高度低下例の割合が高い(93.2%)。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ると、RPGNの92.6%(1,519/1,641例)は高リスク(赤ゾーン)群に該当した。

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」

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(MCD)、膜性腎症(MN)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーである J-RBR の年齢分布とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。

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。

2016/2/1 における中間集計では、1 年目 240 例 (88.6%)、2 年目 199 例 (73.4%)、3 年目

123 例 (45.4%)、4 年目 39 例 (16.7%) が登録終了されている。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0146$)、腎容積 ($p = 0.0331$)、s-Cr ($p = 0.0401$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0211$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.6213$)、拡張期血圧 ($p = 0.7216$) に差を認めなかった。合併症では感染を 1 年目に 6 例、2 年目に 3 例、3 年目に 1 例、4 年目に 2 例認めた。嚢胞出血は 1 年目に 6 例、2 年目に 4 例、3 年目に 3 例、4 年目に 3 例を認めた。死亡は 2 年目に 1 例、3 年目に 2 例認めた。今回の中間集計までに行われた治療は、腎動脈塞栓術 3 例、肝動脈塞栓術 2 例であった。また末期腎不全に対する治療では、透析療法は 1 年目 1 例、2 年目 6 例、3 年目 4 例、4 年目 2 例が導入され、腎移植は 1 年目に 2 例、2 年目に 3 例に対して行われた。降圧療法は常に約 80% の患者に対して行われ、そのうち約 80% の症例が RA 系阻害薬を投与されていた。

「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 ($n=102$)、2 年後 ($n=97$)、3 年後 ($n=49$) まで確認した。包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0329$ と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意な QOL の低下を認めた。しかし、肝嚢胞の割合が 0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の 4 群で比較すると、75%以上の群が他の群と比べて有意な QOL 低下を認めた。肝特異的 QOL も同様な結果であった。

5. 移行(Transition)WG

回収率は、一次調査は 51.9% (208/401 診療科)、二次調査は 80.1% (117/146 診療科) であり、合計 3138 名の C-CKD 患者の臨床情報が得られた。移行プログラムや移行メディカルスタッフを有している診療科は極めて限定的であった。

転科できない主な理由は、患者や家族が望まない、小児医療サイドが転科を決断できない・転科に無関心などであった。移行医療の対象となる小児腎泌尿器疾患は多岐にわたることが明らかとなり、なかでもIgA腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、先天性腎尿路奇形の頻度が高かった。

<診療ガイドライン分科会>

現行ガイドラインは会員に十分浸透しており、診療の参考になっていると思われた。一方、情報量が多すぎる、読み込むための時間がないなどの問題点も指摘された。Mindsの評価は概ね良好（全体評価63～67%）であったが、いくつかの改善できる（すべき）点を指摘された。特に、“適用対象者となる集団（患者等）の視点や希望に関する情報をどのように集めたか。またその内容をどのようにガイドラインに反映したか。” “ガイドラインの推奨の適用にあたって考慮すべき資源（医療費）”、および“本ガイドラインの作成に関わった人の利益相反の開示および利益相反があった場合の対応”について、指摘を受けた。

各疾患の新規（追加）クリニカルクエスション（CQ）を確定し、文献検索を行った。

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」

今回の検討では、重点疾患を中心とする腎臓病におけるCGA分類の高リスクを登録カテゴリー別に評価したが、非腎生検例を中心とする登録では、より腎機能障害が進行した状態で登録されていた。

また、高リスクのそれぞれの登録における主な臨床診断は、JRBRでは重点疾患であるIgA腎症を主とする慢性腎炎と一次性疾患を主とするネフローゼ症候群が約2/3を占めた。さらにJKDRではRPGNと代謝性疾患が増加し、CKD/CRFでは代謝性疾患が約1/4を示した。

以上より、重点疾患はより重度の状態を示すことが明らかとなった。

このように非腎生検例登録では、重点疾患であるRPGNおよびネフローゼ症候群と診断され、かつ腎機能低下がより進行した状態である実態が明らかとなった。

また、年齢層が進むにしたがって高リスクの比率は増加し、とくに高齢者では高率であることが示された。高齢者ネフローゼ症候群では、調査報告したように、いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示した。一方、治療反応性は保たれていたが、寛解の遅延とともに感染症などの合併症に留意する必要がある、高リスク患者であることを反映している。

以上より重点疾患（IgA腎症、RPGN、ネフローゼ症候群）、特に高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。また、非腎生検例・DM・CKD/CRF登録では、わが国の慢性維持透析導入者の半数以上を占める代謝性疾患（DM）および腎硬化症の比率が増加することも明らかとなった。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態をより詳細に把握する事により、高リスク腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。さらに、疫学調査から示された患者数動向の変化に関して、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2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

本年度のアンケート調査は例年とほぼ同様の対象に対し、例年と全く同じ調査項目に新たに難治性NSにおけるMPGNの新規受療患者数を追加して実施した。新規受療患者数推計の基礎となるアンケート回収率、回答施設の病床カバー率、施設（病床）規模の分布はここ数年大きな変動はなく母集団の特性は安定していると考えられる。

重点疾患の新規受療患者数とその動向は、RPGNで2011年度以降続いていた新規受療患者数の推計値の比較的明瞭な増加傾向がやや鈍化したことが示唆された。またPKDは2014年度か

ら前年度に比べ明らかな増加を示し、2014年のトルバプタンの保険収載に伴う専門医療機関への患者アクセスが増加したことが要因として考えられた。IgAN、NSはほぼ横ばいと考えられた。

引き続き今後の患者数動向を注視してゆくことで、重点疾患の指定難病への追加や重点疾患に対する各種新規治療の発展などの影響及び難病申請から把握される患者数との関連の検討も含め、腎臓領域の難治性疾患の診療実態の把握に資するデータを得られる可能性がある。稀少疾患は抗GBM抗体型RPGNが61例、ARPKDが集計上32例把握され、今後の二次調査の際に有用な基礎データが蓄積されたと考えられる。

J-RBR/J-KDR 参加登録済診療科における重点疾患の病因・病型分類の構成比は本年度調査においても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、全体との乖離は無いことが改めて確認された。

1. IgA腎症WG

「IgA腎症前向きコホート研究（J-IGACS）」

平均35～43か月間の経過観察において、腎生存率（血清Crの1.5倍化）は透析導入リスク4群間、C-Grade3群間、H-Grade4群間で有意差を示し、低リスク群、C-Grade I、H-Grade Iに比べて他群の腎生存率が有意に低かった。蛋白尿の寛解率は透析導入リスクの4群間、C-Gradeの3群間、H-Gradeの4群間で有意差を示し、低リスク群、C-Grade I、H-Grade Iでいずれも70-80%と高い寛解率が得られていた。

「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」

扁桃摘出術とステロイドパルス療法ではパルス群と比較して、血清Crの1.5倍化および2.0倍化の累積発生率が有意に少ないことが明らかとなったことから、扁桃摘出術とステロイドパルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後の改善の点で有用であることが示唆された。

「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」

Oxford分類は再現性、外的妥当性が担保された国際的な病理組織分類であり、この分類を用いた予後予測スコアが開発されることは臨床的に意義深い。

本研究は国際共同研究であり、様々な人種、病態、治療法の患者が登録される予定である。

健診システムが整備されたわが国におけるIgA腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃摘出術・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニークな背景と特徴がある。このため、わが国が本研究に参加することで、様々なIgA腎症患者を含んだ予後予測モデルが構築されることが期待される。

「IgA腎症病理班」

前向き研究の病理診断：多施設共同研究で進めているIgA腎症の前向き研究の登録症例数は1132例であるが、現在までの病理班での病理診断の症例数は688例である。さらに症例の病理標本のバーチャルスライド作成と病理診断を進める必要がある。

病理診断の病変に対する5人の病理医の再現性：Oxford分類の各病変の定義は再現性のよい分類で、日常の診断に利用できる。Oxfordグループが抽出した予後に関係する4病変のうちEおよびSの再現性は不良で、これらの病変の有無の定義を再検討する必要がある。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：eGFRはメサンギウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体、間質病変などの慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性病変、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

JHG分類とOxford分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：lumped systemのJHG分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split systemのOxford分類はIgA腎症の進行期にのみ適応することが判明した。

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：進行性IgA腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出術の単独

に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度Ⅱ以上、慢性病変 20%より大が扁摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。扁摘ステロイドパルス療法は病理学的重症度に応じて採用すべきである。

2. 急速進行性糸球体腎炎WG

RPGN の診療指針の作成、その検証の結果、わが国の RPGN 診療は早期発見が実行されつつあり、確実な進歩を遂げていることが判明している。一方で、更なる診療の向上、具体的には診療ガイドラインの改訂のためのエビデンスの獲得が求められている。

「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)」RPGN 症例の大半を占める ANCA 関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究

(RemIT-JAV-RPGN) を計画、開始した。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る。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、生体試料バンクの作成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。

「RPGN アンケート調査」

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 アンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、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している。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善

してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。日本透析医学会の調査では我が国の透析導入例における RPGN のしめる割合は 1.4% に達しており年々増加している。高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、症例全体の高齢化がその背景にあると推察でき、RPGN 症例においても維持治療期の慢性腎臓病管理の重要さが浮き彫りとなったと同時に維持治療期の適切な管理法の開発が求められる。このような腎予後改善を目的とした検討は今後のさらなる高齢化社会を迎えるにあたり、RPGN 研究における重要な課題としてあげられる。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

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 は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症例群である。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。さらに臨床病理像の関連性

(RPGN の頻度、半月体形成性腎炎の頻度) を明確にし、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をあらためて浮き彫りとしている。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る。今後は JKDR/JRBR の予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。

最後に、本 WG の対象疾患 RPGN、抗 GBM 抗体腎炎が指定難病に認定された。2 疾患の指定難病認定は、研究班が平成 8 年からの継続してきた研究の最大の成果である。今後、難病申請時に記載される臨床調査票を用いた疫学調査等への展開が期待される。

3. ネフローゼ WG

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) 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。

また、日本腎臓学会のレジストリーであるJ-RBRとの年齢分布について比較を行うことにより、JNSCSの外的妥当性が確認できた。

JNSCS-Ex研究として追跡調査期間をさらに5年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始し、今後も予後規定因子など解析を継続する。また、JCNS-In研究としてJ-CKD-DB研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステム

であるコホートメーカーを開発している。このようなシステムにより詳細な解析が行えると考えている。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGNについて解析を行った。今後もG3腎症など希少疾患について解析を継続する。

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」

JKPDコホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約80%の症例では降圧剤が投与され、そのうちRA系降圧薬は約80%の症例に投与されていた。

「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」

包括的および肝特異的QOLは経年変化でも、肝嚢胞 $< 25\%$ の対象群と比較して $> 25\%$ の対象群では有意なQOLの低下を認めた。しかし肝嚢胞の割合を25%おきに比較すると、75%を超える群では75%以下の3群と比較して明らかに有意なQOLを認めたことから、cut off値を75%とした場合の臨床的因子の比較も加えることにした。

5. 移行(Transition)WG

本調査結果より、2015年3月に出版された「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」を活用して移行医療の啓発・普及活動を進める必要性が示された。また、小児医療と成人医療間のtreatment gapを埋めるわが国の実情に応じた移行医療に関するガイドライン作成の必要性が示された。

＜診療ガイドライン分科会＞

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・教育現場への普及率やQIを測定する試みはほとんど無い。今回の普及率や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、Mindsの評価も含めて、今後のガイドライン作成の際には活用すべきと考えた。

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。蓄積した登録データをもとに行った疫学的調査により、新規受療者数、希少疾患を含む本邦での腎臓疾患患者数動向の変化とその要因、腎組織診断数が明らかとなった。今後もアンケートと J-RBR/J-KDR 等の調査手法を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。

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。今後も各疾患の本邦での患者数や治療実態の把握とともに、疾患毎に計画立案された臨床学的あるいは病理結果による予後推定因子、治療介入効果検討を通じて、診療ガイドラインの改定の着実な進展をもたらす臨床的エビデンスの創出を継続すべきであると考えられた。

昨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公表したが、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) Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016[Epub ahead of print]
- 2) Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, Matsuo S. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2015[Epub ahead of print]
- 3) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T. A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron Extra*. 5(2):58-66. 2015
- 4) Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S; IgA nephropathy Study Group in Japan. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015[Epub ahead of print]
- 5) Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of

- M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. 19(5):797-803. 2015
- 6) 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*. 19(4):653-60. 2015
 - 7) Sato Y, Sato W, Maruyama S, Wilcox CS, Falck JR, Masuda T, Kosugi T, Kojima H, Maeda K, Furuhashi K, Ando M, Imai E, Matsuo S, Kadomatsu K. Midkine Regulates BP through Cytochrome P450-Derived Eicosanoids. *J Am Soc Nephrol*. 26(8):1806-15. 2015
 - 8) Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 19(4):718-24. 2015
 - 9) 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*. 19(3):496-505. 2015
 - 10) 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, Iino Y, Imai E, Matsuo 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. *Clin Exp Nephrol*. 19(3):379-86. 2015
 - 11) 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* 19: 359-370. 2015
 - 12) Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. 19: 804-814. 2015
 - 13) Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, Kitamura H, Sugiyama H, Yokoyama H. Clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2015 [Epub ahead of print]
 - 14) Nishi S, Imai N, Yoshita K, Ito Y, Ueno M, Saeki T. Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease. *Intern Med*. 2015; 54(2):147-53. [Epub 2015 Jan 15.]
 - 15) Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S, The IgA nephropathy Study Group in Japan. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*[Epub ahead of print]
 - 16) Imaizumi T, Aizawa T, Segawa C, Shimada M, Tsuruga K, Kawaguchi S, Matsumiya T, Yoshida H, Joh K, Tanaka H. Toll-like receptor 3 signaling contributes to the expression of a neutrophil chemoattractant, CXCL1 in human mesangial cells. *Clin Exp Nephrol*, 19:761-770, 2015.
 - 17) 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*, 19:411-418, 2015.
- 18) Nakamura Y, McNamara KM, Onodera S, Kitamoto Y, Kisu K, Shibahara Y, Kurosu A, Sasano H, Sato H, Joh K.: Hypoelectrolytic isoosmotic solution for infusion prevents saline-induced ultrastuructural artifacts of renal biopsy specimens. *Pathol Int*, 65: 374-378. 2015
 - 19) Abe M, Joh K, Ieiri N, Hotta O, Utsunomiya Y, Sato H, Kisu K, Sakumo N, Kiyomoto H, Sato T, Taguma Y, Ito S. Prominent hyperplasia of renin-producing juxtaglomerular apparatus after chronic and complete blockade of the renin-angiotensin system in adult IgA nephropathy. *CEN Case Rep*, 2015, (in press).
 - 20) Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata Y, Nunoi H. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant* 30: 862-864, 2015.
 - 21) Ueki K, Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Fijisaki K, Tanaka S, Kiyoshima T, Hisano S, Kitazono T, Tsuruya K. Membranoproliferative glomerulonephritis with predominant IgG2 and IgG3 deposition in a patient with IgG4-related disease. *BMC Nephrol* 16: 173, 2015.
 - 22) Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, Takeshita M, Saito T. Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease. *Modern Rheum* 25: 571-578, 2015.
 - 23) 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 suppl* 1: i83-i93, 2015
 - 24) 臼井丈一、山縣邦弘：ANCA 関連血管炎と血液浄化、腎臓内科・泌尿器科、第1巻、6号、595-600頁、2015年6月
 - 25) 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、内科増大号、第115巻、第6号、1010-1012頁、2015年6月
 - 26) 今井圓裕：ネフローゼ症候群の新しい診断基準と定義. *医学のあゆみ*. 252 : 1135-1138. 2015
 - 27) 横山仁：成人・高齢者におけるネフローゼ症候群の疫学. *医学のあゆみ*. 252 : 1139-1144. 2015
 - 28) 山本陵平、丸山彰一：一次性ネフローゼ症候群の治療の現状と課題. *医学のあゆみ*. 252 : 1145-1149. 2015
 - 29) 秋山真一、丸山彰一：膜性腎症と PLA2R 抗体. *医学のあゆみ*. 252 : 1150-1153. 2015
 - 30) 今田恒夫：ネフローゼ症候群の新しい流れ. *医学のあゆみ*. 252 : 1155-1159. 2015
 - 31) 西慎一：ネフローゼ症候群ガイドライン 2014. *医学のあゆみ*. 252 : 1160-1164. 2015
 - 32) 猪阪善隆：ネフローゼ症候群をめぐる研究の進歩. *医学のあゆみ*. 252 : 1166-1170. 2015
 - 33) 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* 19: 1199-205, 2015.
 - 34) Kataoka H, Tsuchiya K, Naganuma T, Okazaki M, Komatsu M, Kimura T, Shiohira S, Kawaguchi H, Nitta K. Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis. *Nephrology (Carlton)*. Suppl 4:14-21. 2015
 - 35) 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* 19 : 933-938, 2015
 - 36) Tsurumi H, Kurihara H, Miura K, Tanego A, Ohta Y, Igarashi T, Oka A, Horita S, Hattori M, Harita Y : Afedin is localized

- at cell-cell contact sites in mesangial cells and regulates migratory polarity. *Laboratory Investigation*. 2015[in press]
- 37) Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimiau E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudera K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Heong H II, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyataka S, Tsyryasaki Y, Nakashima M, Saito H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N: Biallelic mutations in nuclear pore complex subunit NUP107 cause early-childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 97 : 555-556, 2015
 - 38) Ogino D, Hashimoto T, Hattori M, Sugawara N, Akioka Y, Tamiya G, Makino S, Toyota K, Mitsui T, Hayasaka K: Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole-exome sequencing analysis. *Journal of Human Genetics*. 2015 DOI:10.1038/jhg.2015.122
 - 39) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T: A Prospective observational survey on the long-term effect of LDL apheresis on drug-resistant nephrotic syndrome. *Nephron Extra*. 5:58-66, 2015
 - 40) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida A, Guili C, Maruyama H, Kobayashi M, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y: Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015 DOI : 10.1007/s10157-015-1146-7
 - 41) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatric Nephrology*. 2015 DOI:10.1007/s00467-015-3196-1
 - 42) 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, Sasaki S, Ogura Y, Yukawa S, Iino Y, Imai E, Matsuo 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* 19:379-386, 2015
 - 43) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatrics International* 57:313-317, 2015
 - 44) Nishiyama K, Fukushima K, Tohaku Chiwata, Miyai T, Kanda S, Sugawara N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M: SPECT/CT to diagnose pleuroperitoneal communication-associated hydrothorax in peritoneal dialysis. *Kidney International* 87:866, 2015
 - 45) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:1142-1148, 2015
 - 46) Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, Akiba T, Masakane I, Takemoto Y, Tomo T, Itami N, Komatsu Y, Hattori M, Mineshima M, Yamashita A,

- Saito A, Naito H, Hirakata H, Minakuchi J: Japanese Society for Dialysis Therapy clinical guideline for maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(suppl.1):67-92, 2015
- 47) Watanabe Y, Yamagata K, Nishi S, Hirakata H, Hanafusa N, Saito C, Hattori M, Itami N, Komatsu Y, Kawaguchi Y, Tsuruya K, Tsubakihara Y, Suzuki K, Sakai K, Kawanishi H, Inaguma D, Yamamoto H, Takemoto Y, Mori N, Okada K, Hataya H, Akiba T, Iseki K, Tomo T, Masakane I, Akizawa T, Minakuchi J: Japanese Society for Dialysis Therapy clinical guideline for hemodialysis initiation for maintenance hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(suppl.1):93-107, 2015
- 48) Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T: Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:54-64, 2015
- 49) 石塚喜世伸、浅野達也、西山慶、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、堀田茂、小池淳樹、本田一穂、服部元史：維持期小児腎移植例に対するエベロリムスの使用経験 日本小児腎不全学会雑誌 35:80-85, 2015
- 50) 多田憲正、神田祥一郎、苗代有鈴、菅原典子、金子直人、藪内智朗、大原信一郎、宮井貴之、石塚喜世伸、近本裕子、金森理恵、森岡宣伊、小谷透、奥見雅由、石田英樹、田邊一成、世川修、秋岡祐子、服部元史：生体腎移植を行った精神発達遅延を有する多発奇形症候群の1例 日本小児腎不全学会雑誌 35:272-274, 2015
- 51) 藪内智朗、秋岡祐子、神田祥一郎、苗代有鈴、金子直人、多田憲正、大原信一郎、宮井貴之、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、高橋英彦、家後理恵、田邊一成、服部元史：腎移植に先行して逆流防止術を施行した腹膜透析患者の2例 日本小児腎不全学会雑誌 35:261-263, 2015
- 52) 大原信一郎、秋岡祐子、金子直人、藪内智朗、苗代有鈴、多田憲正、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、中西浩一、服部元史：濃厚な家族歴と双角子宮を契機にWT1 変異による遺伝性巣状分節性糸球体硬化症と診断した1症例 日本小児腎不全学会雑誌 35:135-138, 2015
- 53) 井上敦子、大下隆司、岡部祥、小林清香、佐藤玲美、近本裕子、西村勝治、石郷岡純、服部元史：腎移植を受ける子どもの経験と支援ニーズ。総合病院精神医学 2015
- 54) 服部元史：溶血性尿毒症症候群 腎臓内科・泌尿器科 2:482-487, 2015
- 55) 服部元史：小児末期腎不全の現況と治療戦略-特に腎代替療法の選択と導入について-。大阪透析研究会会誌 33:91-95, 2015
- 56) 服部元史：小児腎臓病診療の進歩。東京女子医科大学雑誌 85:9-13, 2015
- 57) 服部元史：小児CKD患者の貧血管理。腎と透析 79:71-76, 2015
- 58) 服部元史：生物学的製剤の腎疾患への応用。腎と透析 78:767-770, 2015
- 59) 服部元史：小児科医の役割。腎と透析 78:21-25, 2015
- 60) 服部元史：531章 腎臓の先天異常と形成障害（翻訳）ネルソン小児科学 原著第19版（衛藤義勝監修）、p 2120-2122、ELSEVIER 2015
- 61) 服部元史、矢口有乃、近本裕子：生命倫理-脳死と臓器移植-。人間関係教育と行動科学テキストブック（東京女子医科大学人間関係教育委員会編）、p218-221、三恵社、2015
- 62) 服部元史：紫斑病性腎炎（小児、成人）。今日の治療指針第7版（金沢一郎、永井良三総編集）、p1098-1099、医学書院、2015
- 63) 服部元史：小児患者に対する透析。血液浄化療法ハンドブック[2015]（透析療法合同専門員会企画・編集）、p 265-285、共同医書出版社、2015
- 64) 本田雅敬、岡田浩一、服部元史、岩野正之、秋岡祐子、芦田明、川崎幸彦、清元 秀泰、佐古まゆみ、寺田典生、平野大志、藤枝幹也、藤元昭一、正木崇生、伊藤秀一、上村治、後藤芳充、小松康宏、西慎一、丸光恵、増田澄恵、金子由紀子、久保田亘：小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 -思春期・若年成人に適切な医療を提供するために-。日本腎臓学会誌 57:789-803, 2015
- 65) 本田雅敬：小児腎不全患者の成人への移行と成人施設への移行。日本小児腎不全学会雑誌。2015; 35: 40-45