

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

責任研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授

研究分担者

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・特任教授

長田道夫 筑波大学医学医療系生命医科学域病理学・教授

服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科・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

研究協力者

佐藤 博 東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野・教授

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授

清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授

西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター・教授

川端雅彦 富山県立中央病院内科（腎臓・高血圧）・医療局長

武田朝美 名古屋第二赤十字病院 第一腎臓内科・部長

佐々木環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学・教授

鶴屋和彦 九州大学大学院 包括的腎不全治療学・准教授

江田幸政 仁誠会クリニック光の森・院長

上條祐司 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科・診療教授

清元秀泰 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構統合遠隔腎臓学分野・教授

香美祥二 徳島大学医学部 小児医学分野・教授

幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科・医長

吉川徳茂 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臨床研究開発センター長

深澤雄一郎 市立札幌病院 病理診断科・部長

岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・部長

上田善彦 獨協医科大学越谷病院 病理診断科・教授

北村博司 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター・部長

清水 章 日本医科大学 解析人体病理学・教授

笹富佳江 福岡大学病院 腎臓・膠原病内科・准教授

後藤 眞 新潟大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科学分野・准教授

中川直樹 旭川医科大学・内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野・助教

伊藤孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科・診療教授

内田俊也 帝京大学医学部・内科・教授

古市賢吾 金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）・准教授

中屋来哉 岩手県立中央病院・腎臓内科・医長

廣村桂樹 群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科・診療教授

平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部/腎臓・高血圧内科・准教授

重松 隆 和歌山県立医科大学 腎臓内科学・教授

深川雅史 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科・教授

梅村 敏 横浜市立大学大学院医学研究科・病態制御内科学(循環器・腎臓内科学)・教授

上村 治 あいち小児保健医療総合センター・腎臓科・副センター長

山村 剛 国立病院機構北海道医療センター 腎臓内科・臨床教育研修部・医長/副部長

荻野大助 山形大学医学部 小児科・助教

黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・兼任講師

森 泰清 大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科・部長
満生浩司 福岡赤十字病院 血液浄化療法内科・部長
寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島労災病院・院長
井関邦敏 豊見城中央病院 臨床研究支援センター・センター長

研究要旨

【背景・目的】高齢者を含むわが国における重点疾患を中心とした腎臓病の実態を腎臓病総合レジストリー（以下、腎生検例 JRBR/非腎生検例 JKDR）および全国アンケート調査を用いて調査した。さらに JRBR データの病理診断としての精度管理における病理診断および小児期から成人期に至る疾病について検討した。【方法】腎臓病総合レジストリーに 2007 年 7 月より 2015 年 6 月までに登録された 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(eGFR)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。【結果】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。【まとめ】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。今後、超高齢者を含む重点疾患において、その早期発見・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。

A. 研究目的

わが国においては 65 歳以上の高齢者が増加しており、2030 年には 31.6%になると推測されている。今後も高齢者腎臓病の増加が予測されるが、わが国における高齢化と関連した難治性腎臓病の実態は未だ不明な点が多い。腎臓病総合レジストリー（以下、腎生検実施 J-RBR/腎生検非実施 J-KDR、糖尿病 JDMCS および慢性腎臓病/保存期腎不全 CKD/CRF）およびアンケートを用いた難治性腎臓病、特に高齢者腎臓病の臨床病理学的背景と重点疾患の疫学を調査した。さらに J-RBR データの病理診断としての精度管理のために、入力の実在性を調査した。

B. 研究方法

腎臓病総合レジストリーに 2007 年より 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。

（倫理面への配慮）

レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

C. 研究結果

レジストリー登録例の臨床病理診断

1) 年齢分布と臨床診断：今回の解析対象において、年齢層分布では 60 歳代が 5,389 例（18.5%）と最も多く、60 歳以上が 10,241 例（35.2%）を占めていた（図 1）。

また、重点疾患である IgA 腎症は 7,969 例（30.0%）が登録されていた。さらに、ネフローゼ症候群は、臨床診断のみでは 6,575 例（24.8%）、臨床診断および検査成績を加味した

診断 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 (図 1).

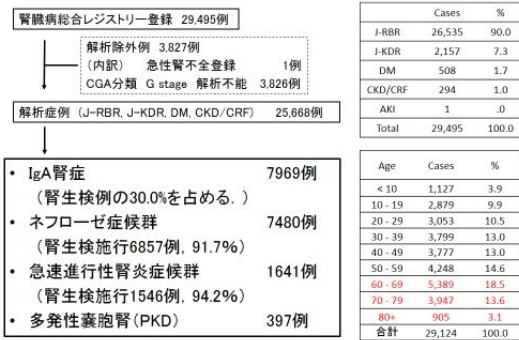


図1: 難治性腎疾患の実態調査・登録・腎機能の解析対象(2007.7-2015.6)

2) 病理診断: 基礎疾患と病理型
腎生検施行例 (J-RBR) における病理診断背景として, IgA 腎症 7,969 例 (30.0%) に加えて, その他の一次性疾患 6,436 例 (24.3%) と一次性疾患が 14,405 例 (54.3%) を占めた. さらに, 二次性疾患として急速進行性腎炎症候群と関連する MPO-ANCA 陽性腎炎 1,113 例 (4.2%), PR3-ANCA 陽性腎炎 78 例 (0.3%), 抗 GBM 抗体型腎炎 95 例 (0.4%) が登録されていた. また, 平成 27 年より開始された特定難病について, 紫斑病性腎炎 782 例 (2.9%), 膜性増殖性糸球体腎炎 (型, 型) 593 例 (2.2%) が確認された (表 1, 2).

表1: 疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

原发性疾患	原发性糸球体疾患(IgA腎症を除く)	6436	24.3%	54.3%
	IgA腎症*	7969	30.0%	
	MPO-ANCA陽性腎炎*	1113	4.2%	
	PR3-ANCA陽性腎炎*	78	0.3%	
	抗GBM抗体型腎炎*	95	0.4%	
	ループス腎炎*	1276	4.8%	
二次性疾患	糖尿病性腎症	1259	4.7%	4.9%
*:特定難病	高血圧性腎硬化症	1069	4.0%	
	紫斑病性腎症*	782	2.9%	
	アミロイド腎症*	324	1.2%	
	感染症関連腎症	244	0.9%	
	血栓性微小血管症*	79	0.3%	
遺伝性疾患	菲薄基底膜病	222	0.8%	6.6%
	アルポート症候群	98	0.4%	
	その他(備考入力)	3747	14.1%	
	移植腎	1743	6.6%	
	合計	26535	100%	

表2: 疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

糸球体疾患 *特定難病	メサンギウム増殖性糸球体腎炎	9365	35.3%
	微小糸球体変化	2993	11.3%
	膜性腎症	2606	9.8%
	半月体形成性壊死性糸球体腎炎	1450	5.5%
	巣状分節性糸球体硬化症	1226	4.6%
	管内増殖性糸球体腎炎	599	2.3%
	膜性増殖性糸球体腎炎(型、III型)*	593	2.2%
	Dense Deposit Disease	29	0.1%
	硬化性糸球体腎炎	354	1.3%
尿管・間質性疾患	慢性間質性腎疾患	464	1.7%
	急性間質性腎疾患	375	1.4%
	急性尿管管壊死	90	0.3%
血管性病変	腎硬化症	1282	4.8%
	その他(備考入力)	3401	12.8%
	移植腎	1708	6.4%
	合計	26535	100%

レジストリー登録例の腎機能評価 (eGFRcrに基づく CGA 分類ステージ): 登録コホート別の解析

1) eGFRcr からの CGA 分類 G stage 評価では, 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%) であり, 将来の腎機能低下のリスクがある G3b 以上の進行例が 8,915 例 (34.7%) を占めた.

2) 年齢層別では, 60-70 歳代に登録数のピークを認めるとともに年齢層が進行するに従って占める比率が増加し, 60 歳代では 44.4%, 80 歳代では 67.4% を示した (図 2 A, B).

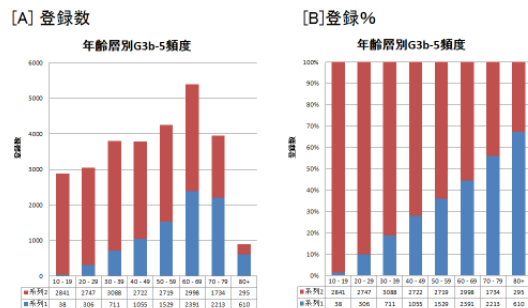


図2: CKD分類G3b-5の解析: 年齢層別分布

3) 登録カテゴリー別では, JRBR 23,353 例中 7,749 例 (33.2%), JKDR 1,829 例中 890 例 (48.7%), DM 354 例中 136 例 (46.9%), CKD/CRF 131 例中 109 例 (83.2%) であった (図 3 A, B, C, D).

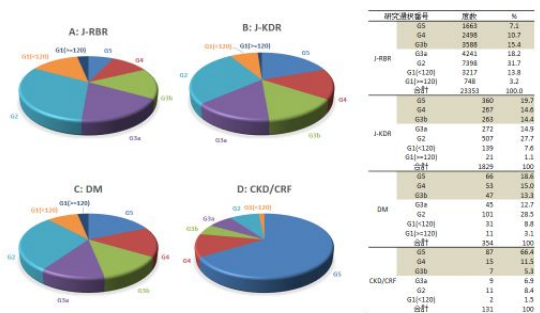


図3: CKD分類G3b-5の解析: 登録別におけるG stage

レジストリー登録例のCGA分類リスク：登録コホート別の解析と評価

1) 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(図4)。

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	947 (4.3%)	421 (1.9%)	1879 (8.5%)	3247 (14.8%)
G2	1487 (6.8%)	61 (3.5%)	4703 (21.4%)	6951 (31.6%)
G3a	818 (3.7%)	353 (1.6%)	2847 (13.0%)	4018 (18.3%)
G3b	720 (3.3%)	275 (1.3%)	2453 (11.2%)	3448 (15.7%)
G4	384 (1.7%)	183 (0.8%)	1941 (8.8%)	2508 (11.4%)
G5	162 (0.7%)	149 (0.7%)	1501 (6.8%)	1812 (8.2%)
Subtotal	4718 (20.6%)	2142 (9.7%)	15324 (69.7%)	9895/21984 (45.0%)

図4: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類)

2) 年齢層別では、やはり60-70歳代に登録数のピークを認めるとともに年齢層が進行するに従って占める比率が増加し、60歳代では56.6%、80歳代では81.8%を示した(図5A,B)。

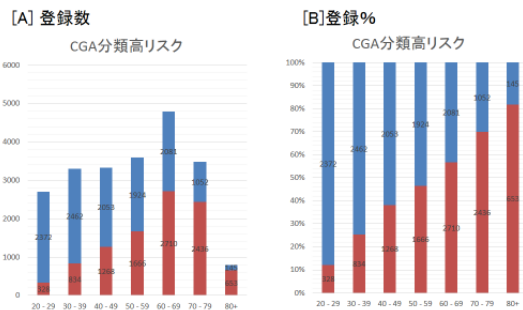


図5: 年齢層別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

3) 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(図6A,B,C,D)。

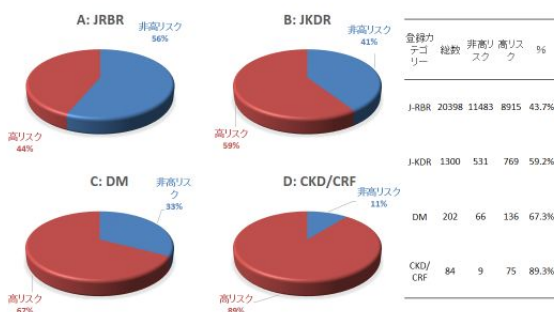


図6: 登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

4) 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。以上の臨床的背景に加えて、腎病理診断調査において、腎硬化症と分節性硬化の診断標準化の必要性が指摘された(表3)。

表3: 登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の基礎疾患

臨床診断	JRBR	JKDR	CRF/CKD
慢性腎炎症候群	3215 36.1%	154 20.0%	21 28.0%
ネフローゼ症候群	2481 27.8%	168 21.8%	7 9.3%
RPGN	409 4.6%	72 9.4%	1 1.3%
代謝性疾患	207 2.3%	87 11.3%	18 24.0%
PKD+先天性	17 0.2%	63 8.2%	3 4.0%

病理診断標準化の問題点:

JRBRの登録制度に関して、最も重要な疾患名の登録精度は、直接入力可能な60%程度であり、13疾患に限られている。残りの40%の診断名は、病因診断と病型診断の組み合わせと臨床診断から推定されるが、その抽出精度については問題があることが分かり、さらに改善が必要と思われる。また、今回の検討でも依然病型診断には多様な疾患が含まれており、MPGNやFSGS、腎硬化症などの一部の疾患ではdata baseとしての信頼性が十分ではないことが判明した。さらに希少疾患を抽出について検討した結果、約15%が病因診断されておらず「備考その他」と選択されていた。備考欄には60%程度が記載され、Fabry病、LCDD、IgG4など近年注目されている頻度は低い重要な疾患が含まれていた一方で、未入力も多く実際の頻度を反映しているかについてはさらに検討する必要がある。JRBRの入力は、抽出する項目の精度と疾患特異的な付帯事項の記載が二次研究に向けて必須であり、今後利用価値と精度の高いdata baseとするためにはシステムの改良が望まれる。

重点疾患の疫学アンケート調査:

重点4疾患の全国疫学アンケート調査を継続し、2014年度分の新規受療者数等を調査した。報告された一次性ネフローゼ症候群(NS)による難治性NS例384例のうち新規調査項目に追加した膜性増殖性糸球体腎炎は34例(8.9%)であった。2007~2014年度の日腎研修施設における各疾患の新規受療患者推計数の観察では、

2011年度から認められた RPGN の経年的増加傾向は 2014 年度にやや鈍化した。J-RBR/J-KDR への参加登録済施設の診療科における、重点疾患の病因・病型分類の構成比は回答のあっ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との乖離はなかった（別添報告参照）。

D．考察

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/CFR 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（文献 1）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。

E．結論

非腎生検例および保存期腎臓病・腎不全登録では、CGA 分類高リスク例が高率であり、さらに高齢者では、より高リスク状態で登録されていた。今後、重点疾患における予後調査を含む検討が必要と考えられた。

また、腎病理診断調査からは非腎生検例および高齢者に高頻度にみられる代謝性疾患と腎硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、これに対応したレジストリシステムを検討する必要がある。さらに、疫学調査から示された患者数動向の変化とその要因について、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。

F．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* (2015) 19: 496-505.
- 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* (2015) 19: 359-370.
- 3) 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*. (2015) 19: 797-803.
- 4) 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. (2015) 19: 804-814.

- 5) 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 Oct 11. [Epub ahead of print] (DOI 10.1007/s10157-015-1177-0)
- 6) 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 Nov 21. [Epub ahead of print] (DOI 10.1007/s10157-015-1201-4)
- 7) 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. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2581. [Epub 2015 Jan 15.]

2. 学会発表

- 1) 杉山 齊, 他: 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR)の2014年次報告と経過報告. 第58回日本腎臓学会学術総会, (名古屋, 2015.6), 日本腎臓学会誌, 57:441, 2015.
- 2) 横山 仁, 他: 二次研究の進展: 高齢者ネフローゼ症候群および薬剤性腎障害. 第58回日本腎臓学会学術総会, (名古屋, 2015.6), 日本腎臓学会誌, 57:441, 2015.
- 3) 杉山 齊, 他: シンポジウム「腎臓病レジストリー研究: 最近の知見と今後の展望」第45回日本腎臓学会西部学術大会, (金沢, 2015.10), 日本腎臓学会誌, 57:1089, 2015.
- 4) 横山 仁, 他: 学会・委員会企画・腎不全総合対策委員会「ESRD: わが国の現状と課題」・腎臓学会と透析医学会のレジストリー連携における課題. 第60回日本透析医学会学術集会・総会, (横浜, 2015.6).
- 5) Hiromura K, et al.: Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: an analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). 第48回米国腎臓学会議 (サンディエゴ, 2015.11).

(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

G. 知的財産権の出願・登録状況

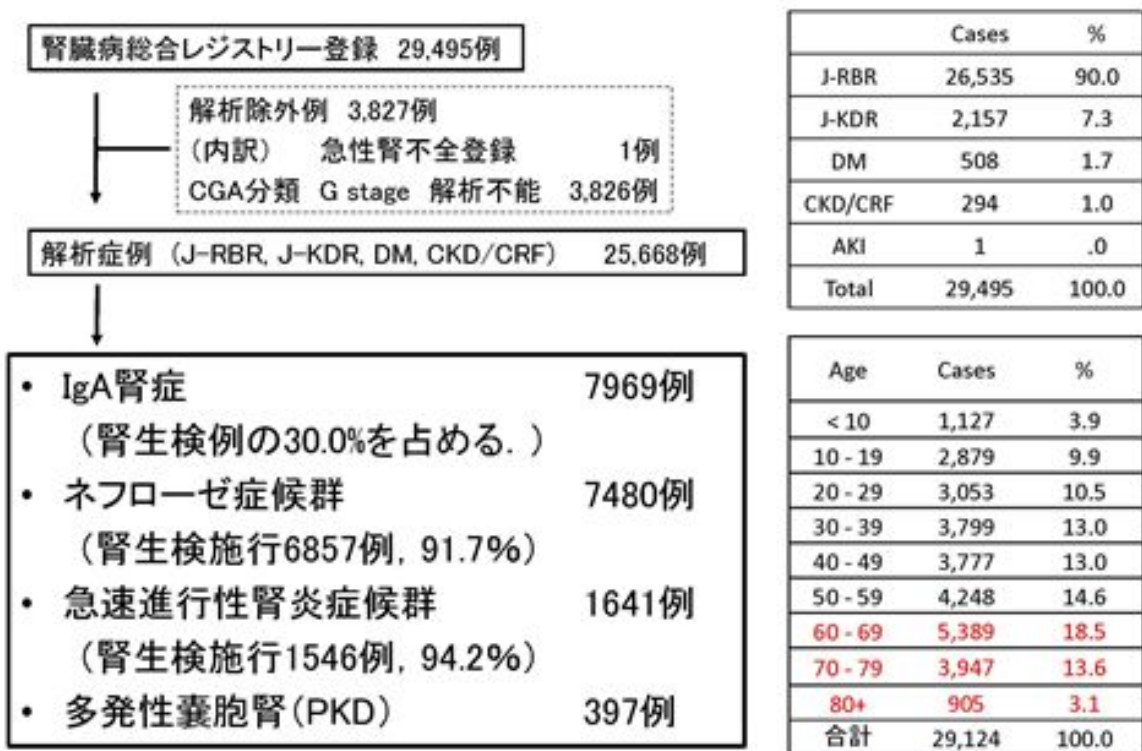
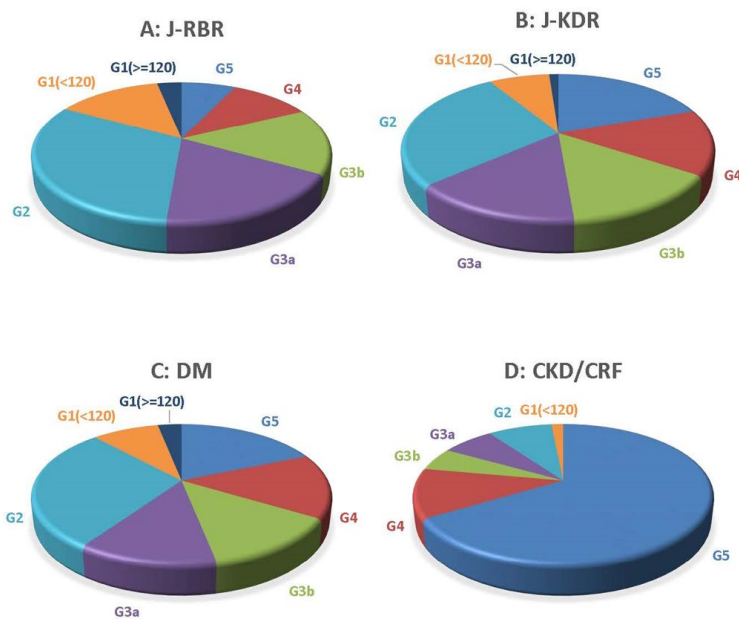


図1: 難治性腎疾患の実態調査: 登録・腎機能の解析対象(2007.7-2015.6)

表1: 疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

一次性疾患	原発性糸球体疾患(IgA腎症を除く)	6436	24.3%	} 54.3%
	IgA腎症*	7969	30.0%	
二次性疾患 *: 特定難病	MPO-ANCA陽性腎炎*	1113	4.2%	} RPGN* 4.9%
	PR3-ANCA陽性腎炎*	78	0.3%	
	抗GBM抗体型腎炎*	95	0.4%	
	ループス腎炎*	1276	4.8%	
	糖尿病性腎症	1259	4.7%	
	高血圧性腎硬化症	1069	4.0%	
	紫斑病性腎症*	782	2.9%	
	アミロイド腎症*	324	1.2%	
	感染症関連腎症	244	0.9%	
	血栓性微小血管症*	79	0.3%	
遺伝性疾患	菲薄基底膜病	222	0.8%	
	アルポート症候群	98	0.4%	
	その他(備考入力)	3747	14.1%	
	移植腎	1743	6.6%	
	合計	26535	100%	



研究選択番号	度数	%
G5	1663	7.1
G4	2498	10.7
G3b	3588	15.4
J-RBR		
G3a	4241	18.2
G2	7398	31.7
G1(<120)	3217	13.8
G1(>=120)	748	3.2
合計	23353	100.0
G5	360	19.7
G4	267	14.6
G3b	263	14.4
J-KDR		
G3a	272	14.9
G2	507	27.7
G1(<120)	139	7.6
G1(>=120)	21	1.1
合計	1829	100
G5	66	18.6
G4	53	15.0
G3b	47	13.3
DM		
G3a	45	12.7
G2	101	28.5
G1(<120)	31	8.8
G1(>=120)	11	3.1
合計	354	100
G5	87	66.4
G4	15	11.5
G3b	7	5.3
CKD/CRF		
G3a	9	6.9
G2	11	8.4
G1(<120)	2	1.5
合計	131	100

図3:CKD分類G3b-5の解析:登録別におけるG stage

表2:疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

糸球体疾患 *:特定難病	メサンギウム増殖性糸球体腎炎	9365	35.3%
	微小糸球体変化	2993	11.3%
	膜性腎症	2606	9.8%
	半月体形成性壊死性糸球体腎炎	1450	5.5%
	巣状分節性糸球体硬化症	1226	4.6%
	管内増殖性糸球体腎炎	599	2.3%
	<u>膜性増殖性糸球体腎炎(I型、III型)*</u>	593	2.2%
	Dense Deposit Disease	29	0.1%
	硬化性糸球体腎炎	354	1.3%
	尿細管・間質性 疾患	慢性間質性腎疾患	464
急性間質性腎疾患		375	1.4%
急性尿細管壊死		90	0.3%
血管性病変	腎硬化症	1282	4.8%
	その他(備考入力)	3401	12.8%
	移植腎	1708	6.4%
	合計	26535	100%

[A] 登録数



[B] 登録%

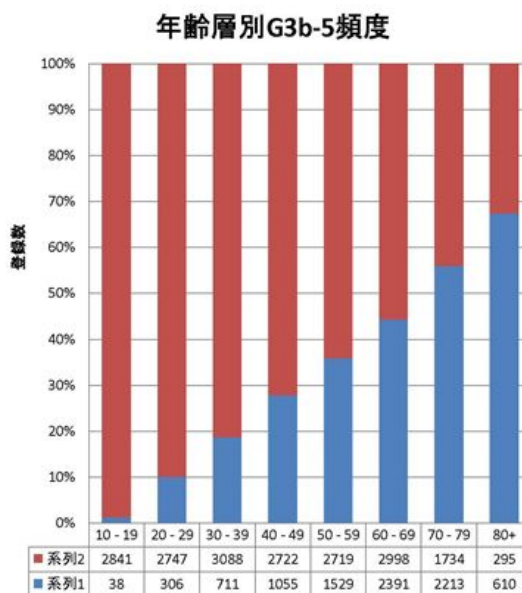
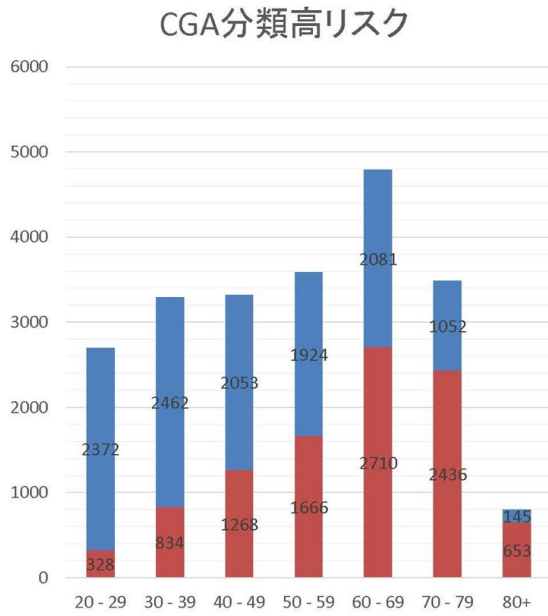


図2:CKD分類G3b-5の解析:年齢層別分布

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	947 (4.3%)	421 (1.9%)	1879 (8.5%)	3247 (14.8%)
G2	1487 (6.8%)	61 (3.5%)	4703 (21.4%)	6951 (31.6%)
G3a	818 (3.7%)	353(1.6%)	2847 (13.0%)	4018 (18.3%)
G3b	720 (3.3%)	275 (1.3%)	2453 (11.2%)	3448 (15.7%)
G4	384 (1.7%)	183 (0.8%)	1941 (8.8%)	2508 (11.4%)
G5	162 (0.7%)	149 (0.7%)	1501 (6.8%)	1812 (8.2%)
Subtotal	4718 (20.6%)	2142 (9.7%)	15324 (69.7%)	9895/21984 (45.0%)

図4:腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類)

[A] 登録数



[B] 登録%

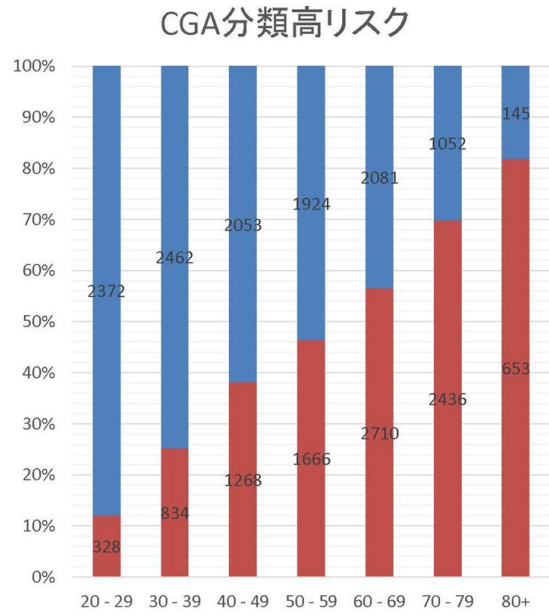


図5: 年齢層別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

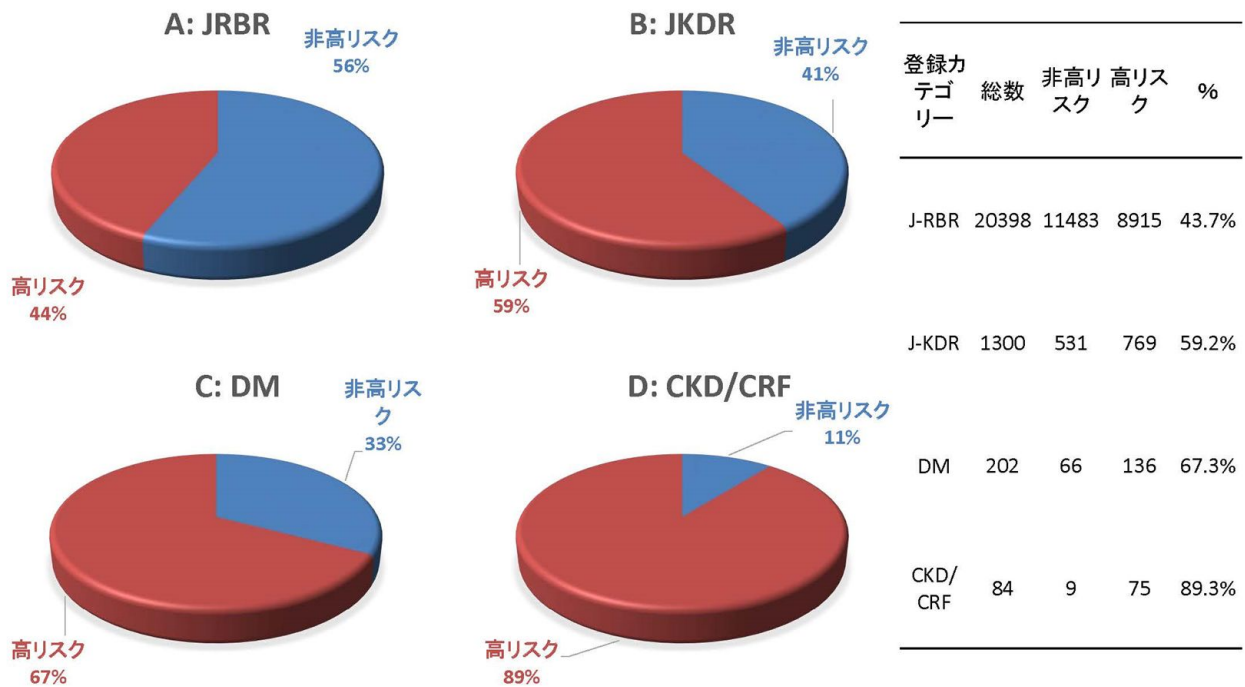


図6: 登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

表3:登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の基礎疾患

臨床診断	JRBR		JKDR		CRF/CKD	
慢性腎炎症候群	3215	<u>36.1%</u>	154	<u>20.0%</u>	21	<u>28.0%</u>
ネフローゼ症候群	2481	<u>27.8%</u>	168	<u>21.8%</u>	7	9.3%
RPGN	409	4.6%	72	<u>9.4%</u>	1	1.3%
代謝性疾患	207	2.3%	87	<u>11.3%</u>	18	<u>24.0%</u>
PKD+先天性	17	0.2%	63	8.2%	3	4.0%

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」分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会

「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」

研究分担者

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

研究協力者

渡辺 毅 独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院 院長
井関邦敏 豊見城中央病院 臨床研究支援センター センター長

研究要旨

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年度新規受療患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。

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。

A. 研究目的

難治性腎疾患の重点4疾患(IgA腎症(IgAN)、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)、難治性ネフローゼ症候群(NS)、多発性嚢胞腎(PKD))の2014年度新規受療患者数ならびに腎生検年間実施数等を調査し、稀少疾患(抗糸球体基底膜(GBM)抗体型RPGN、常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD))の把握、患者登録システム(J-RBR/J-KDR)のvalidity検証の参考データの提供、患者数の推計、過年度調査との比較検討を行う。

会代議員が在籍する 以外の44診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する834診療科、上記以外の腎疾患の基幹となる診療科203診療科の合計1753診療科を対象に調査票(図1)を送付し、下記の項目について調査した。調査票を郵送にて回収し、2015年12月31日までに回答のあった診療科からの回答内容を解析対象とし集計した。また過年度のアンケート調査に基づき、重点疾患新規受療患者数推計値の年次推移を検討した。

B. 研究方法

2015年10月より日本腎臓学会指定研修施設(日腎研修施設)の教育責任者の属する587診療科、日腎研修施設での診療科以外に腎臓専門医が在籍する85診療科、小児腎臓病学

調査項目：

A)施設、診療科に関する項目

A-1.所属診療科

A-2.所属医療機関総病床数

B)2014年度(2014.4.1~2015.3.31)新規受療

患者数

B-1) IgA 腎症 (当該診療科で腎生検により新たに確定診断したもの)

B-2) 急速進行性糸球体腎炎

(総数、腎生検施行例数)

B-2-1. うち MPO-ANCA 型

B-2-2. うち PR3-ANCA 型

B-2-3. うち抗 GBM 抗体型

B-3) 一次性ネフローゼ症候群

(総数、腎生検施行例数)

B-3-1) うち難治性ネフローゼ症候群

B-3-1-1) うち微小変化型 (MC)

B-3-1-2) うち膜性腎症 (MN)

B-3-1-3) うち巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

B-3-1-4) うち膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)

B-4) 多発性嚢胞腎 (総数)

B-4-1) うち常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)

C) 任意回答項目

C-1) 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) への登録 (未・済)

C-2) 2014 年度年間腎生検施行数

B-3-1-4 は本年度新規追加調査項目

C . 研究結果

i) 調査票回収率と回答診療科の内訳 :

調査対象別のアンケート回収率、回答診療科の内訳を表 1 に示す。回答診療科のうち、腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) に参加登録済施設の診療科 (レジストリーへの登録の有無は問わない) は 105 診療科 (94 施設) であった。

ii) 2014 年度の重点疾患新規受療患者数 :

全回答施設における重点疾患の 2014 年度新規受療患者の総数、各疾患の診療科別・所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の診療科) 別の新規受療患者数の構成割合を表 2 に示す。

iii) 2014 年度年間腎生検施行数 :

回答診療科における年間腎生検施行数、診療科別・所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の診療科) 別の施行数を表 3 に示す

iv) 2014 年度各疾患 (RPGN、難治性 NS、PKD) の病因・病型別新規受療患者数 :

RPGN、難治性 NS、PKD の病因・病型別新規受療患者数と診療科別、所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参

加登録済み施設の診療科) 別の病因・病型別患者数の構成割合をそれぞれ表 4-1、4-2、4-3 に示す。

RPGN1005 例より、抗 GBM 抗体型 RPGN 61 例 (6.1%)、PR3-ANCA 型 RPGN 47 例 (4.7%) が新たに把握された。

難治性 NS に関しては、各病型別の受療患者数 (B-3-1-1~B-3-1-4) の合計が「難治性 NS の新規受療患者数 (B-3-1)」を上回り、病型分類に「難治性に該当しない」一次性 NS を含めたと考えられる回答を無効回答として、それ以外の有効回答を集計した。本年度から調査項目に追加された MPGN は一次性 NS による難治性 NS 384 例のうち 8.9% (34 例) を占めていた。

ARPKD は PKD 1781 例から 32 例 (1.8%) 新たに把握された。

v) 日腎研修施設における 2014 年度の重点 4 疾患の新規受療患者数、腎生検施行数の推計 :

日腎研修施設における過年度の患者数推計数との比較のため、過年度同様の方法、すなわち回答のあった日腎研修施設 (教育責任者の所属する診療科) における各疾患の新規受療患者数と腎生検施行数をアンケート回収率並びに日腎研修施設全施設の合計病床数に対する病床カバー率で除すことにより、推計を試みた。結果を表 5 に示す。

難治性 NS 以外の各疾患と腎生検施行数の推計にはアンケート回収率 0.376 (表 1)、病床カバー率 0.412 (回答 221 科の所属する施設の総病床数 118,630 床 ÷ 日腎研修施設全 587 施設 (2015 年 4 月 1 日現在) の総病床数 287,987 床) を用いた。

難治性 NS についてはアンケート回収率 0.342 (有効回答診療科数 201 科 ÷ 日腎研修施設全 587 診療科) と病床カバー率 0.374 (有効回答 201 科の所属する施設の総病床数 107,816 床 ÷ 日腎研修施設全 587 施設 (2015 年 4 月 1 日現在) の総病床数 287,987 床) を計算に用いた。

vi) 日腎研修施設における重点疾患新規受療患者推計数の推移の検討 :

アンケートに基づき、前述と同様の方法で推算した 2007~2014 年度分の重点疾患新規受療患者推計数 (有効数字 2 桁) を表 6 に示す。

2015 年 4 月現在の日腎研修施設 587 施設の総病床規模の分布と、各年度の調査で回答のあった日腎研修施設の総病床規模の分布 (2007~2014 年度) を図 2 に示す。

D . 考察

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。

E . 結論

1. 2014 年度の日腎研修施設における対象疾患受療患者数は IgAN 約 5400-5900 例、RPGN 約 2200-2400 例、難治性 NS 約 800-900 例(一次性 NS 約 4500-5000 例)、PKD 約 2600-2900 例と推計された。
2. 2011 年度からの RPGN の新規受療患者の明瞭な増加傾向はやや鈍化し、PKD は 2014 年度の増加傾向が明らかであった。
3. 抗 GBM 抗体型 RPGN は 61 例の新規受療例が把握された。
4. 腎生検は 20000-22000 例と推計された。
5. J-RBR/J-KDR の参加登録済施設の疾患・病型分布は未登録施設を含めた日腎研修施設における分布と乖離はない。

謝辞：別表にアンケート調査にご協力をいただ

きました医療機関の施設名・診療科名を示し、深甚なる感謝の意を表します。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

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

平成27年度 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」疫学アンケート調査 回答票

貴医療機関名	ご所属診療科名	代表者ご氏名
所在地（〒 _____）	本アンケート担当者ご氏名：（ _____）	連絡先（ _____）
	□ 電話	□ FAX
		□ e-mail

A. 施設、診療科に関する項目：貴診療科の分類と、貴所属機関の総病床数をお教え下さい。

1. 貴診療科分類（Vでチェック）	<input type="checkbox"/> 1. 内科	<input type="checkbox"/> 2. 小児科	<input type="checkbox"/> 3. 泌尿器科	<input type="checkbox"/> 4. その他
2. 貴所属医療機関の総病床数	_____ 床			

B. 平成26年度の新規受療患者数：平成26年4月1日～平成27年3月31日の1年間（平成26年度）に貴診療科で新規に受療した患者の実数をお教え下さい。

1. IgA腎症※1) → _____人
※1: 貴診療科で腎生検を行い、確定診断した症例数をお教え下さい。

2. 急速進行性糸球体腎炎 → _____人（→2のうち腎生検施行例 _____人）

2-1 上記2のうちMPO-ANCA型 → _____人
2-2 上記2のうちPR3-ANCA型 → _____人
2-3 上記2のうち抗GBM抗体型 → _____人

3. 一次性ネフローゼ症候群(NS) → _____人（→3のうち腎生検施行例 _____人）

3-1 上記3のうち難治性NS※2)	→	_____人
3-1-1 難治性NSのうち 微小変化型NS (MCNS) →		_____人
3-1-2 難治性NSのうち 特発性膜性腎症 (MN) →		_____人
3-1-3 難治性NSのうち 一次性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) →		_____人
3-1-4 難治性NSのうち 一次性膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) →		_____人

※2: ステロイドと免疫抑制剤を含む種々の治療を6ヶ月行っても、完全寛解または不完全寛解型（尿蛋白 < 1g/日）に至らない症例数をお教え下さい。

4. 多発性嚢胞腎 → _____人

4-1 うちARPKD（常染色体劣性多発性嚢胞腎） → _____人

C. その他

腎臓病総合レジストリー（J-FBR/J-KDR）への施設登録はされていますか？（症例登録の有無は問いません）

貴診療科の年間腎生検数（平成26年4月1日～平成27年3月31日）（**難治施設で施行された例は除き、貴診療科で施行した例数のみ**）

□1 済	□2 未
例	

ご協力誠にありがとうございました。返信用封筒（切手不要）にてご返信下さい。

図1 調査票（アンケート回答票）

表1 アンケート送付先、回収率と診療科内訳(2015年度調査)

調査対象	アンケート送付 診療科数	回答診療科数	回収率(%)	回答診療科内訳
①日腎研修施設教育責任者の所属診療科	587	221	37.6	内科204 小児科10 泌尿器科6 その他1
②日腎研修施設の①以外の診療科(専門医在籍)	85	51	60.0	内科2 小児科49
③小児腎臓病学会評議員の在籍診療科(①、②以外)	44	24	54.5	小児科24
④日泌教育基幹施設	834	226	27.1	泌尿器科226
⑤上記以外の診療科	203	46	22.7	内科36 小児科2 泌尿器科3 その他5
合計	1753	568	32.4	内科242 小児科85 泌尿器科235 その他6

※腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)に参加登録済施設の診療科 105(94施設)

表2 2014年度 重点疾患新規受療患者数(2015年度調査)

	診療科別					所属施設別	
	全回答診療科	内科	小児科	泌尿器科	その他	日腎研修施設 教育責任者の 所属診療科	J-RBR/J-KDR 参加登録済施設の 診療科
	568科	242科	85科	235科	6科	221科	105科
IgAN(構成割合%)	2546 (100.0%)	2260 (88.8%)	193 (7.6%)	68 (2.7%)	25 (0.1%)	2232 (87.7%)	1353 (53.1%)
RPGN(構成割合%)	1005 (100.0%)	960 (95.5%)	9 (0.9%)	30 (3.0%)	6 (0.6%)	909 (90.4%)	516 (51.3%)
うち腎生検施行(施行率%)	607 (60.4%)	576 (60.0%)	9 (100.0%)	17 (56.7%)	5 (83.3%)	558 (61.4%)	325 (63.0%)
一次性NS(構成割合%)	2529 (100.0%)	2074 (82.0%)	362 (14.3%)	71 (2.8%)	22 (0.9%)	2031 (80.3%)	1096 (43.3%)
うち腎生検施行(施行率%)	1657 (65.5%)	1469 (70.8%)	127 (35.1%)	40 (56.3%)	21 (95.5%)	1437 (70.8%)	727 (66.3%)
難治性NS(構成割合%)	384 (100.0%)	313 (81.5%)	57 (14.8%)	12 (3.1%)	2 (0.5%)	307 (79.9%)	171 (44.5%)
PKD(構成割合%)	1781 (100.0%)	1096 (61.5%)	23 (1.3%)	651 (36.6%)	11 (0.6%)	1073 (60.2%)	616 (34.6%)

表3 2014年度年間腎生検施行数(2015年度調査)

診療科	腎生検数(構成割合%)
全回答診療科	(587科) 10166 (100.0%)
診療科別	
内科	(242科) 8094 (79.6%)
小児科	(85科) 1058 (10.4%)
泌尿器科	(235科) 726 (7.1%)
その他	(6科) 288 (2.8%)
所属分類別	
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	(221科) 8421 (82.8%)
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	(105科) 5146 (50.6%)

表4-1 2014年度 RPGNの病因別新規受療患者(2015年度調査)

	RPGN	MPO型		PR3型		抗GBM型	
		(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)
全回答診療科	1005 (100.0%)	632 (62.9%)	47 (4.7%)	61 (6.1%)			
診療科別							
内科	960 (100.0%)	604 (62.9%)	43 (4.5%)	57 (5.9%)			
小児科	9 (100.0%)	7 (77.8%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)			
泌尿器科	30 (100.0%)	18 (60.0%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)			
その他	6 (100.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)			
所属分類別							
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	909 (100.0%)	578 (63.4%)	41 (4.5%)	53 (5.8%)			
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	516 (100.0%)	309 (59.9%)	26 (5.0%)	31 (6.0%)			

表 4-2 2014 年度難治性 NS の病型別新規受療患者(2015 年度調査)

	難治性NS	MCNS		MN		FSGS		MPGN	
		(割合%)	(割合%)	(割合%)	(割合%)	(割合%)	(割合%)	(割合%)	(割合%)
全回答診療科※	384 (100.0%)	109 (28.4%)	148 (38.5%)	61 (15.9%)	34 (8.9%)				
診療科別									
内科	313 (100.0%)	57 (18.2%)	142 (45.4%)	52 (16.6%)	33 (10.5%)				
小児科	57 (100.0%)	49 (86.0%)	1 (1.8%)	6 (10.5%)	0 (0.0%)				
泌尿器科	12 (100.0%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)				
その他	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
所属分類別									
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	307 (100.0%)	60 (19.5%)	135 (44.0%)	50 (16.3%)	32 (10.4%)				
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	171 (100.0%)	42 (24.6%)	73 (42.7%)	29 (17.0%)	13 (7.6%)				

※回答が各病型別の受療患者数の合計≦「難治性」ネフローゼ症候群受療患者数の場合のみ、有効回答として集計

表 4-3 2014 年度 PKD の病型別新規受療患者 (2015 年度調査)

	PKD	ARPKD
全回答診療科	1781 (100.0%)	32 (1.8%)
内科	1096 (100.0%)	18 (1.6%)
小児科	23 (100.0%)	4 (17.4%)
泌尿器科	651 (100.0%)	9 (1.4%)
その他	11 (100.0%)	1 (9.1%)
所属分類別		
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	1073 (100.0%)	19 (1.8%)
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	616 (100.0%)	13 (2.1%)

表 5 日腎研修施設(教育責任者の所属する診療科)における、2014 年度の重点 4 疾患
新規受療患者数、腎生検数の推計(2015 年度調査)

2015年度調査				
2014年度				
	新規受療患者数 日腎研修施設分 (教育責任者所属 診療科)	新規受療患者数推計		
		施設病床数に 基づく推計 ¹⁾		アンケート回収率に 基づく推計 ²⁾
IgAN	2232	5417	—	5936
RPGN	909	2206	—	2418
難治性NS ³⁾	307	821	—	898
一次性的NS	2031	4930	—	5402
PKD	1073	2604	—	2854
腎生検数	8421	20439	—	22396

1) 日腎研修施設分の新規受療患者数 ÷ 日腎研修施設総病床数に占める回答施設総病床数のカバー率(118,630/287,987=0.412)

2) 日腎研修施設分の新規受療患者数 ÷ 日腎研修施設のアンケート回収率(221/587=0.376)

3) 有効回答があった診療科数201科とその総病床数107,816床を計算に使用(アンケート回収率=0.342、病床カバー率=0.374)

表 6 2007 から 2014 年度の重点疾患の新規受療患者推計数

	2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度
IgAN	5300-6300	5200-6300	5400-5900	5000-5700	4700-5200	5400-6000	5300-5900	5400-5900
RPGN	1300-1500	1500-1800	1600-1800	1600-1800	1800-2100	2100-2400	2400-2700	2200-2400
難治性NS	1200-1400	1000-1200	1000-1100	800-900	800-900	800-900	800-800	800-900
一次性的NS	—	5900-6200	5400-5900	4600-5200	4100-4600	4600-5200	4500-5000	4500-5000
PKD	900-1000	1000-1200	1400-1500	1500-1700	1300-1500	2000-2200	2000-2200	2600-2900
腎生検数	—	17000-21000	19000-20000	18000-21000	17000-19000	17000-21000	20000-22000	20000-22000

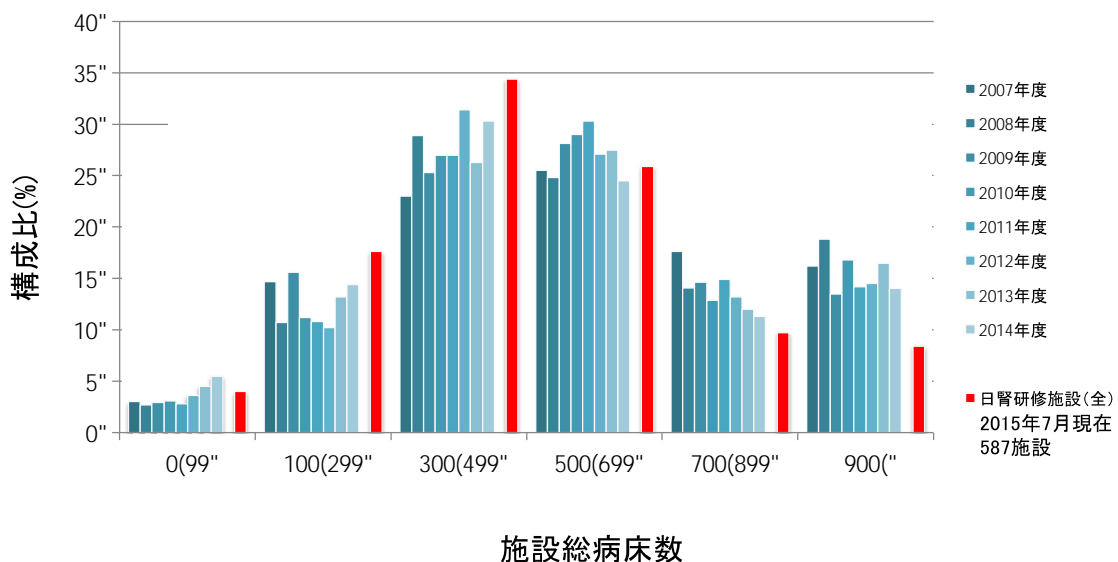


図 2 回答診療科(日腎研修施設)の総病床数の分布(2007~2014年度)

別表 アンケート回答診療科

JA北海道厚生連札幌厚生病院	泌尿器科	友愛記念病院	泌尿器科	立川相互病院	腎臓内科
KKR札幌医療センター	泌尿器科	龍ヶ崎済生会病院	泌尿器科	立正佼成会附属佼成病院	小児科
NTT東日本札幌病院透析センター	腎臓内科・透析センター	足利赤十字病院	小児科	多摩北部医療センター	小児科
旭川医科大学病院	小児科	足利赤十字病院	泌尿器科	帝京大学附属病院	泌尿器科
旭川医科大学病院	第一内科	国際医療福祉大学病院	腎泌尿器外科	帝京大学附属病院	内科
旭川赤十字病院	泌尿器科	国際医療福祉大学病院	腎臓内科	東海大学医学部付属八王子病院	泌尿器科
医療法人菊池愛育病院	小児科	自治医科大学	腎臓内科	東京医科歯科大学	小児科
江別市立病院	泌尿器科	東京医科大学とちぎ子ども医療センター	小児科	東京医科大学八王子医療センター	泌尿器科
王子総合病院	循環器内科	竹村内科腎クリニック	内科	東京医科大学病院	腎臓内科
帯広協栄病院	泌尿器科	地域医療機能推進機構つのみや病院	腎臓内科	東京医科大学病院	小児科
帯広厚生病院	泌尿器科	栃木県立がんセンター	泌尿器科	東京北医療センター	小児科
勤医協中央病院	腎臓内科	獨協医科大学病院	小児科	東京慈恵会医科大学附属第三病院	泌尿器科
済生会小樽病院	泌尿器科	太田記念病院	腎臓内科	東京慈恵会医科大学附属病院	小児科
札幌医科大学附属病院	循環器・腎臓・代謝内分泌内科	北関東循環器病院	内科	東京慈恵会医科大学附属病院	腎臓高血圧内科
札幌医科大学附属病院	泌尿器科	群馬県立がんセンター	泌尿器科	東京慈恵会医科大学附属病院	泌尿器科
札幌共立五輪病院	腎臓・循環器内科	群馬大学医学部附属病院	腎臓・リウマチ内科	東京女子医科大学東医療センター	腎臓内科
社会医療法人母恋日鋼記念病院		三思会東邦病院	腎臓透析内科	東京女子医科大学病院	泌尿器科
仁権会病院	泌尿器科	善養会病院	内科	東京女子医科大学病院	腎臓内科
砂川市立病院	泌尿器科	利根中央病院	腎臓内科	東京女子医科大学附属青山病院	泌尿器科
滝川市立病院	泌尿器科	上尾中央総合病院	腎臓内科	東京腎泌尿器センター大和病院	泌尿器科
地域医療機能推進機構北海道病院	小児科	春日市立病院	泌尿器科	東京大学医学部附属病院	小児科
手稲溪仁会病院	腎臓内科	川口市立医療センター	腎臓内科	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科
名寄市立総合病院	泌尿器科	国立病院機構埼玉病院	泌尿器科	東京大学医学部附属病院	泌尿器科
函館中央病院	泌尿器科	国立病院機構西埼玉中央病院	小児科	東京通信病院	泌尿器科
北海道医療センター	腎臓内科	済生会川口総合病院	泌尿器科	東京都立大塚病院	泌尿器科
北海道大学病院	内科Ⅱ	埼玉医科大学国際医療センター	泌尿器腫瘍科	東京都立駒込病院	腎臓内科
北海道大学病院	小児科	埼玉県済生会栗橋病院	小児科	東京都立墨東病院	小児科
北海道大学病院	泌尿器科	埼玉県済生会栗橋病院	腎内科	東京労災病院	腎代謝内科
国立病院機構弘前病院	小児科	埼玉県立がんセンター	泌尿器科	東邦大学医療センター大橋病院	腎臓内科
鷹揚郷腎研究所弘前病院	泌尿器科	さいたま市立病院	内科(内分泌腎)	東邦大学医療センター大森病院	腎センター・腎臓学講座
弘前大学医学部附属病院	泌尿器科	三愛会総合病院	泌尿器科	独立行政法人国立病院機構東京医療センター	泌尿器科
弘前大学医学部附属病院	小児科	関越病院	泌尿器・透析科	豊島中央病院	腎臓内科
弘前中央病院	内科	西埼玉中央病院	腎臓内科	虎の門病院	腎センター
医療法人社団恵仁会三愛病院	泌尿器科	三郷中央総合病院	泌尿器科	都立小児総合医療センター	腎臓内科
三愛病院附属矢巾クリニック	泌尿器科	医療法人社団威風会栗山中央病院	泌尿器科	日本医科大学多摩永山病院	泌尿器科
石巻赤十字病院	腎臓内科	亀田総合病院	腎臓高血圧内科	日本医科大学付属病院	腎臓内科
大崎市民病院	泌尿器科	国立病院機構千葉医療センター	泌尿器科	日本医科大学付属病院	泌尿器科
大崎市民病院	腎臓内分泌内科	国立病院機構千葉東病院	腎臓内科	日本大学医学部付属板橋病院	小児科
仙台医療センター	泌尿器科	幸有会記念病院	腎臓内科	日本大学医学部附属板橋病院	腎臓高血圧内分泌内科
仙台赤十字病院	泌尿器科	慈恵医大柏病院	泌尿器科	日本大学医学部附属板橋病院	泌尿器科
地域医療機能推進機構仙台病院	腎臓疾患臨床研究センター	順天堂大学浦安病院	小児科	日本大学病院	循環器内科
東北公済病院宮城野分院	内科	順天堂大学浦安病院	泌尿器科	日本大学病院	小児科
東北大学病院	腎・高血圧・内分泌科	聖隷佐倉市民病院	腎臓内科	日野市立病院	内科
東北大学病院	小児科	総合病院国保旭中央病院	腎臓内科	博樹会西クリニック	内科
東北大学病院	泌尿器科	千葉県がんセンター	泌尿器科	武蔵野陽和会病院	泌尿器科
みやぎ県南中核病院	泌尿器科	千葉県子ども病院	腎臓科	地域医療機能推進機構東京蒲田医療センター	泌尿器科
宮城県立がんセンター	泌尿器科	千葉市立青葉病院	泌尿器科	地域医療機能推進機構東京蒲田医療センター	透析科
宮崎県立宮崎病院	内科(腎臓)	千葉大学医学部附属病院	泌尿器科	地域医療機能推進機構東京新宿メディカルセンター	泌尿器科
宮崎大学医学部附属病院	小児科	辻仲病院柏の葉	泌尿器科	厚木市立病院	泌尿器科
秋田赤十字病院	小児科	東葛クリニック病院	内科	医療法人社団善仁会横浜第一病院	腎臓内科
秋田大学医学部附属病院	腎泌尿器科	船橋二和病院	腎内科	小田原市立病院	泌尿器科
秋田大学医学部附属病院	小児科	我孫子東邦病院	泌尿器科	神奈川県立がんセンター	泌尿器科
秋田大学医学部附属病院	血液・腎臓・膠原病内科	NTT東日本関東病院	高血圧・腎臓内科	神奈川県立こども医療センター	泌尿器科
医療法人祥仁会秋田南クリニック	泌尿器科	あけぼの病院	腎臓内科	川崎市立川崎病院	泌尿器科
大館市立総合病院	小児科	杏林大学医学部付属病院	泌尿器科	川崎幸病院	腎臓内科
雄勝中央病院	泌尿器科	杏林大学医学部付属病院	小児科	北里大学医学部附属病院	泌尿器科
公立置賜総合病院	泌尿器科	池上総合病院	小児科	けいゆう病院	腎高血圧内科
日本海総合病院	泌尿器科	イムスグループ板橋中央総合病院	腎臓内科	湘南鎌倉総合病院	腎臓病総合医療センター
山形市立病院済生館	腎臓内科	医療法人社団東仁会吉祥寺あさひ病院	内科	湘南藤沢徳洲会病院	腎臓内科
山形大学医学部附属病院	腎臓膠原病内科	医療法人社団博栄会赤羽中央総合病院	泌尿器科	昭和大学藤が丘病院	泌尿器科
入澤泌尿器内科クリニック	泌尿器科	がん研有明病院	泌尿器科	昭和大学横浜市北部病院	泌尿器科
医療生協わたり病院	内科	北里研究所病院	泌尿器科	聖マリアンナ医科大学病院	腎臓高血圧内科
太田西ノ内病院	腎臓内科	慶応義塾大学病院	小児科	聖マリアンナ医大横浜西部病院	腎臓・高血圧内科
大原医療センター	腎臓内科	江東病院	小児科	聖隷横浜病院	腎高血圧内科
大原総合病院	小児科	公立福生病院	小児科	東海大学医学部付属病院	小児科
公益財団法人ときわ会常盤病院	腎臓内科	国立がん研究センター中央病院	泌尿器科	東海大学医学部付属病院	腎内分泌代謝内科
公立藤田総合病院	泌尿器科	国立国際医療研究センター	腎臓内科	独立行政法人国立病院機構横浜医療センター	泌尿器科
白河病院	内科	財団法人東京都保健医療公社豊島病院	腎臓内科	独立行政法人国立病院機構横浜医療センター	腎臓内科
福島県立医科大学附属病院	腎臓高血圧内科	自衛隊中央病院	腎臓内科	虎の門病院分院	腎センター
JAとりて総合医療センター	腎臓内科	社会医療法人河北医療財団河北総合病院	内科(腎臓内科)	平塚市民病院	内科
石岡第一病院	小児科	社会福祉法人あそか会あそか病院	泌尿器科	藤沢市民病院	泌尿器科
茨城県立中央病院	泌尿器科	社会福祉法人勝楽堂病院	小児科	横浜栄共済病院	泌尿器科
茨城西南医療センター病院	腎臓内科	社会福祉法人三井記念病院	腎臓内科	横浜市立市民病院	泌尿器科
牛久愛知総合病院	腎臓内科	社会福祉法人三井記念病院	泌尿器科	横浜市立大学附属市民総合医療センター	小児総合医療センター
筑波学園病院	泌尿器科	社団法人至誠会第二病院	泌尿器科	横浜市立大学附属病院	腎臓・高血圧内科
筑波大学附属病院	腎臓内科	順天堂大学医学部附属順天堂医院	泌尿器科	横浜市立みなと赤十字病院	腎臓内科
土浦協同病院	泌尿器科	順天堂大学医学部附属順天堂医院	腎・高血圧内科	横浜労災病院	泌尿器科
東京医科大学茨城医療センター	泌尿器科	順天堂大学医学部附属順天堂医院	泌尿器科	医療法人立川メディカルセンター立川総合病院	泌尿器科
東京医科大学茨城医療センター	内科(腎臓)	昭和大学江東豊洲病院	内科	国立病院機構新潟病院	小児科
水戸医療センター	泌尿器科	昭和大学病院	泌尿器科	立川総合病院	腎臓内科
水戸済生会総合病院	腎臓内科	昭和大学病院	腎臓内科	長岡中央総合病院	腎臓内科
水戸赤十字病院	小児科	新渡戸記念中野総合病院	腎臓内科	新潟県済生会三条病院	泌尿器科

新潟県立がんセンター新潟病院	泌尿器科	尾鷲総合病院	内科	地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター	泌尿器科
新潟県立新発田病院	腎臓内科	市立四日市病院	小児科	地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター	小児科
新潟大学医学総合病院	腎・膠原病内科	地域医療機能推進機構四日市羽津医療センター	腎透析科	明石市立市民病院	泌尿器科
新潟大学医学総合病院	小児科	三重大学医学部附属病院	泌尿器科	一陽会服部病院	内科
厚生連高岡病院	泌尿器科	三重大学医学部附属病院	腎臓内科	医療法人回生会宝塚病院	内科
高岡市民病院	内科	三重中央医療センター	泌尿器科	医療法人社団顕徳会神戸百年記念病院	泌尿器科
富山県立中央病院	内科	近江八幡市立総合医療センター	泌尿器科	栄宏会小野病院	小児科
富山赤十字病院	内科	近江八幡市立総合医療センター	腎臓内科	加古川西市民病院	小児科
富山大学附属病院	泌尿器科	大津市民病院	内科	協立病院	腎臓内科
富山大学附属病院	第二内科	大津赤十字病院	腎臓内科	原泌尿器科病院	腎臓内科
富山労災病院	泌尿器科	済生会滋賀県病院	腎臓内科	甲南病院	血液浄化・腎センター
富山労災病院	内科	滋賀医科大学附属病院	泌尿器科	神戸市立医療センター中央市民病院	泌尿器科
南砺市民病院	内科	市立長浜病院	腎臓代謝内科	神戸赤十字病院	泌尿器科
石川県済生会金沢病院	内科	長浜市立湖北病院	泌尿器科	神戸大学医学部附属病院	小児科
石川県立中央病院	泌尿器科	守山市民病院	内科	神戸大学医学部附属病院	泌尿器科
石川県立中央病院	腎臓内科・リウマチ科	京都大学医学部附属病院	腎臓内科	市立戸屋病院	小児科
金沢有松病院	泌尿器科	京都第二赤十字病院	泌尿器科	神鏡記念病院	泌尿器科
金沢医科大学	腎臓内科学	京都府立医科大学附属病院	泌尿器科	宝塚市立病院	泌尿器科
金沢大学	腎臓内科	京都府立医科大学附属病院	小児循環器・腎臓科	地域医療機能推進機構神戸中央病院	腎臓内科
公立松任石川中央病院	腎高血圧内科	京都府立医科大学附属病院	腎臓内科	兵庫医科大学病院	腎・透析内科
国立病院機構金沢医療センター	腎臓内科	公益社団法人京都保健会京都民医連中央病院	腎臓内科	兵庫医科大学病院	小児科
小松市民病院	泌尿器科	公立南丹病院	泌尿器科	兵庫県立尼崎総合医療センター	泌尿器科
地域医療機能推進機構金沢病院	泌尿器科	公立南丹病院	腎臓内科	兵庫県立がんセンター	泌尿器科
地域医療機能推進機構金沢病院	内科	国立病院機構京都医療センター	腎臓内科	兵庫県立こども病院	泌尿器科
もりやま越野野院	内科	社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院	腎臓内科	近畿大学医学部奈良良病院	腎臓内科
財団医療法人藤田記念病院	内科	三菱京都病院	腎臓内科	済生会御所病院	腎臓内科
市立敦賀病院	泌尿器科	桃仁会病院	腎臓内科	済生会中和病院	内科
福井県済生会病院	泌尿器科	洛和会音羽記念病院	腎臓内科	済生会中和病院	泌尿器科
福井大学医学部附属病院	泌尿器科	NTT西日本大阪病院	泌尿器科	市立奈良病院	小児科
福井大学医学部附属病院	腎内科	一般社団法人住友病院	泌尿器科	高清水高井病院	泌尿器科
市立甲府病院	腎臓・膠原病内科	医療法人蒼龍会井上病院	内科	奈良医大附属病院	小児科
JA長野厚生連篠ノ井総合病院	腎臓内科	医療法人新明会福原病院	泌尿器科	奈良医大附属病院	泌尿器科
相澤病院	腎臓内科	医療法人宝生会PL病院	泌尿器科	西の京病院	内科
安曇野赤十字病院	腎臓内科	大阪医科大学附属病院	小児科	地域医療機能推進機構大和郡山病院	泌尿器科
健和会病院	透析センター	大阪医科大学附属病院	腎臓内科	医療法人博文会児玉病院	内科
佐久総合病院佐久医療センター	腎臓内科	大阪医科大学附属病院	泌尿器科	桜ヶ丘病院	腎臓内科
信州上田医療センター	腎臓内科	大阪回生病院	泌尿器科	和歌山県立医科大学	小児科
信州上田医療センター	泌尿器科	大阪警察病院	泌尿器科	米子医療センター	泌尿器科
信州大学医学部附属病院	腎臓内科	大阪市立総合医療センター	腎臓・高血圧内科	鳥取県立中央病院	小児科
長野赤十字病院	泌尿器科	大阪市立総合医療センター	小児総合診療科	鳥取大学医学部附属病院	小児科
大垣市民病院	小児科	大阪市立大学医学部附属病院	腎臓内科	鳥取大学医学部附属病院	腎臓内科
木沢記念病院	腎臓内科	大阪市立大学医学部附属病院	泌尿器科	労働者健康福祉機構山陰労災病院	腎臓内科
岐阜県総合医療センター	小児科	大阪府済生会泉尾病院	腎臓内科	島根県立中央病院	小児科
岐阜市民病院	泌尿器科	大阪府済生会茨木病院	腎臓内科	島根県立中央病院	腎臓科
社会医療法人蘇西厚生会松波総合病院	腎臓内科	大阪府済生会富田林病院	泌尿器科	島根大学医学部	泌尿器科
磐田市立総合病院	腎臓内科	大阪府済生会富田林病院	腎臓内科	益田赤十字病院	泌尿器科
静岡県立こども病院	腎臓内科	大阪府立急性期・総合医療センター	泌尿器科	松江生協病院	腎・透析内科
静岡県立総合病院	腎臓内科	大阪府立成人病センター	泌尿器科	医療法人社団操仁会岡山第一病院	内科
静岡徳洲会病院	内科	大阪府立母子保健総合医療センター	腎・代謝科	岡山医療センター	泌尿器科
新都市病院	泌尿器科	大阪みどりと中央病院	内科	岡山済生会総合病院	泌尿器科
聖隷浜松病院	腎臓内科	柏友クリニック	内科	岡山市立市民病院	泌尿器科
聖隷浜松病院	小児科	関西医科大学附属枚方病院	腎泌尿器外科	岡山赤十字病院	泌尿器科
聖隷浜松病院	泌尿器科	関西医科大学附属枚方病院	小児科	岡山大学病院	小児科
浜松医療センター	泌尿器科	関西医科大学附属枚方病院	腎臓内科	岡山大学病院	腎・免疫・内分泌代謝内科
藤枝市立総合病院	腎臓内科	岸和田徳洲会病院	泌尿器科	岡山大学病院	泌尿器科
JA愛知厚生連豊田厚生病院	内科	近畿大学医学部	小児科	岡山中央病院	泌尿器科
愛知医科大学病院	小児科	近畿大学医学部堺病院	泌尿器科	岡山労災病院	泌尿器科
愛知県がんセンター中央病院	泌尿器科	健保連大阪中央病院	泌尿器科	重井医学研究所附属病院	小児科
あいち小児保健医療総合センター	腎臓科	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	腎臓内科	笠岡第一病院	腎臓内科
一宮市立市民病院	腎臓内科	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	泌尿器科	川崎医科大学附属川崎病院	泌尿器科
岡崎市民病院	腎臓内科	国立循環器病研究センター	高血圧・腎臓科	川崎医科大学附属病院	腎臓内科
公立陶生病院	腎・膠原病内科	国立病院機構大阪医療センター	腎臓内科	倉敷成人病センター	内科
国家公務員共済組合連合会名城病院	泌尿器科	国家公務員共済組合連合会大手前病院	腎臓内科	倉敷中央病院	腎臓内科
地域医療機能推進機構中京病院	腎臓内科	済生会泉尾病院	泌尿器科	倉敷中央病院	泌尿器科
中部労災病院	泌尿器科	済生会吹田病院	腎臓内科	しげい病院	内科
津島市民病院	腎臓内科	社会医療法人愛仁会高槻病院	小児科	総合病院水島協同病院	腎臓内科
豊川市民病院	腎臓内科	社会医療法人景岳会南大阪病院	内科	JA尾道総合病院	泌尿器科
名古屋掖済会病院	泌尿器科	市立ひらかた病院	泌尿器科	医療法人中央内科クリニック	内科
名古屋記念病院	泌尿器科	第一東和会病院	小児科	呉共済病院	泌尿器科
名古屋市立西部医療センター	小児科	第一東和会病院	泌尿器科	県立広島病院	小児腎臓科
名古屋市立西部医療センター	腎臓透析内科	多根総合病院	泌尿器科	県立広島病院	腎臓内科
名古屋市立大学	泌尿器科	特定医療法人三上会総合病院東香里病院	内科	たかの橋中央病院	泌尿器科
名古屋市立緑市民病院	泌尿器科	独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター	第一内科(腎臓内科)	中国労災病院	泌尿器科
名古屋大学医学部附属病院	泌尿器科	独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院	腎臓内科	東広島医療センター	腎臓内科
名古屋大学医学部附属病院	腎臓内科	中野こども病院	小児科	広島市立安佐市民病院	泌尿器科
名古屋第二赤十字病院	小児腎臓科	阪南中央病院	小児科	広島大学病院	腎臓内科
名古屋第二赤十字病院	泌尿器科	ベルランド総合病院	泌尿器科	広島大学病院	腎泌尿器科
半田市立半田病院	腎臓内科	箕面市立病院	小児科	広島西医療センター	腎臓内科
藤田保健衛生大学	腎内科	箕面市立病院	泌尿器科	福山医療センター	泌尿器科
藤田保健衛生大学	腎泌尿外科	淀川キリスト教病院	腎臓内科	福山市民病院	泌尿器科
名鉄病院	泌尿器科	淀川キリスト教病院	泌尿器科	福山市民病院	小児科
岡波総合病院	泌尿器科	地域医療機能推進機構大阪病院	泌尿器科	星野外科クリニック	一般外科

阿知須共立病院	内科	高知大学医学部附属病院	小児科	長崎大学病院	腎臓内科
済生会下関総合病院	泌尿器科	飯塚病院	泌尿器科	長崎大学病院	泌尿器科
済生会山口総合病院	泌尿器科	医療法人豊資会加野病院	泌尿器科	医療法人社団松下会あけぼのクリニック	腎臓内科
下関市立市民病院	腎臓内科	九州がんセンター	泌尿器科	熊本赤十字病院	小児科
山口県立総合医療センター	泌尿器科	九州大学病院	泌尿器科・前立腺・腎臓・副腎外科	熊本大学医学部附属病院	腎臓内科
山口大学医学部附属病院	泌尿器科	久留米大学病院	腎臓内科	熊本大学医学部附属病院	泌尿器科
JA徳島厚生連吉野川医療センター	泌尿器科	久留米大学病院	泌尿器科	熊本中央病院	腎臓科
阿南医師会中央病院	泌尿器科	公立八女総合病院	腎臓内科	熊本中央病院	泌尿器科
岩朝病院	外科	国立病院機構九州医療センター	泌尿器科	大分県厚生連鶴見病院	腎臓内科
社医川島会川島病院	腎臓内科	済生会八幡総合病院	泌尿器科	大分県立病院	泌尿器科
徳島赤十字病院	泌尿器科	産業医科大学	第二内科	大分赤十字病院	腎臓内科
徳島大学病院	腎臓内科	社会医療法人青洲会福岡青洲会病院	呼吸器内科・総合内科	大分赤十字病院	泌尿器科
徳島大学病院	小児科	社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院	腎臓内科	大分大学医学部附属病院	腎・泌尿器外科
香川県立中央病院	泌尿器科	地域医療機能推進機構九州病院	泌尿器科	青仁会池田病院	腎臓内科
香川大学医学部附属病院	腎臓内科	中間市立病院	内科	今給黎総合病院	泌尿器科
四国こどもとおとなの医療センター	小児腎臓内科	原三信病院	泌尿器科	今村病院分院	腎臓内科
高松赤十字病院	腎不全外科	福岡山王病院	小児科	医療法人真栄会新村病院	泌尿器科
内海病院	泌尿器科	福岡市立こども病院	腎疾患科	鹿児島大学病院	泌尿器科
愛媛県立中央病院	腎臓内科	福岡新水巻病院	泌尿器科	社会医療法人鹿児島愛心会大隅鹿屋病院	内科
愛媛県立中央病院	泌尿器科	福岡大学病院	泌尿器科	総合病院鹿児島生協病院	腎内科
愛媛大学医学部附属病院	第二内科	福岡大学病院	腎臓膠原病内科	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター	泌尿器科
済生会西条病院	外科	宗像医師会病院	腎臓内科	(医)八重瀬会同仁病院	腎内科
四国がんセンター	泌尿器科	門司メディカルセンター	泌尿器科	(医)八重瀬会同仁病院	泌尿器科
市立八幡浜総合病院	泌尿器科	佐賀大学医学部附属病院	腎臓内科	沖縄県立中部病院	内科
松山赤十字病院	腎臓内科	独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター	小児科	琉球大学医学部附属病院	循環器・腎臓・神経内科
高知医療センター	泌尿器科	佐世保共済病院	腎臓内科		(順不同)
高知大学医学部附属病院	内分分泌腎臓内科	地域医療機能推進機構諫早総合病院	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））
分担研究報告書

IgA腎症ワーキンググループ

責任分担研究者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科 教授

分担研究者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

研究協力者

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 准教授

伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授

内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授

遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 教授

小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授

片淵 律子 福岡東医療センター内科 部長

木村健二郎 東京高輪病院 院長

佐藤 光博 仙台病院腎センター内科 部長

柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 教授

清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授

城 謙輔 東北大学大学院医科学専攻病理病態学講座 病理診断学分野 客員教授

白井 小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師

富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 名誉教授

西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 教授

橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教

幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 医長

服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授

堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 助教

松島 雅人 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室 教授

宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

安田 隆 吉祥寺あさひ病院内科 副院長

安田 宜成 名古屋大学腎臓内科 CKD 地域連携システム寄附講座 准教授

横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授

吉川 徳茂 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター センター長

研究要旨

「IgA腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」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 例である。透析導入リスクの分類が可能であった 577 例のうち、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」では、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1,174症例が登録され、そのうち十分なデータの揃った1,088症例を解析した。傾向スコアにより、臨床的背景をマッチさせた解析において、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 ~」では、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、データの収集を行う。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する。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)】

1. 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の検証

A. 研究目的

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、さらなるブラッシュアップを図る。

B. 研究方法

腎生検にて新たに IgA 腎症と診断され、本研究への同意が得られた症例を、Web 上で腎臓病総合レジストリ (J-KDR) の 2 次研究サイトから登録する。各参加施設は、腎生検病理標本を病理統括施設に送付するとともに登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報を記載したファイルメカ

ニクスファイルを Web 上の UMIN サイトにアップロードする。

1 次評価項目は透析導入および血清 Cr の 100% 増 (但し、20 歳未満では eGFR の 50% 減*) の複合エンドポイントとするが、中間解析にあたっては、透析導入または血清 Cr の 50% 増 (小児では eGFR の 25% 減) をサロゲートマーカーとする解析も行うこととする。2 次評価項目は、eGFR の slope、血清 Cr の 50% 増加、尿蛋白 0.3g/日 (g/gCr) 未満かつ / または尿沈渣中赤血球 5 個 / hpf 未満の頻度、尿蛋白 0.5g/日 (g/gCr) または 1.0/日 (g/gCr) 未満の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。以上の評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較する。

新たな臨床的重症度分類では、診断時の eGFR の多寡とは無関係に、尿蛋白量 0.5g/日未満であれば一括して臨床的重症度 に分類される。しかし、診断時の eGFR が低下している症例の予後が、eGFR 正常の症例と同等かどうかは、前向き観察研究によって明らかにされる必要が

ある。そこで、臨床的重症度 において、eGFR60以上の症例と 60 未満の症例の臨床的背景を比較するとともに、腎予後に差がないかどうかについても検討する。

解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(研究の倫理面への配慮)

患者に十分な説明をした後、文書による同意を得る。症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮する。

C. 研究結果

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 例である。平成 28 年 1 月 12 日現在で、臨床データの UMIN サイトへのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ 1,040 例 (91.9%) および 840 例 (74.2%) である。生検時臨床データの解析が可能であった 1,132 例の腎生検時の男女比は 1:1、年齢の中央値は 37 歳で、20 歳未満の小児例は 132 例 (11.7%) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.56 g/日、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ 1.0 mg/dl および 76ml/分/1.73 m² であった。

1. 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較

臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった 577 例を対象に、生検後 1 年以内に行われた治療内容をリスク群別に比較したところ、扁摘 + ステロイドパルス療法およびパルスを含むステロイド単独療法は低リスク群 (232 例) で 33% と 10%、中等リスク群 (204 例) で 39% と 21%、高リスク群 (101 例) で 33% と 25%、超高リスク群 (31 例) で 33% と 30% に施行され、RA 系阻害薬は低リスク群で 31%、中等リスク群で 60%、高リスク群で 82%、超高リスク群で 90% に施行されていた。

2. 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較

表 1 は、追跡データが入手できた 542 例 (低リスク群 212 例、中等リスク群 192 例、高リスク群 99 例、超高リスク群 39 例) の生検時臨床的背景を 4 群間で比較したものである。

	低リスク群	中等リスク群	高リスク群	超高リスク群	P 値
男女比	96:116	90:102	50:49	23:16	ns
年齢	30.6	35.8	47.5	41.9	<0.0001
血圧 (mmHg)	116/70	121/74	128/79	140/84	<0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.22	0.72	1.15	2.16	<0.0001
eGFR (ml/min)	88.6	83.3	52.9	34.8	<0.0001
経過観察期間 (月)	34.9	42.5	40.6	38.6	

表 1. 各リスク群における臨床的背景の比較 (542 例) (血圧、eGFR、経過観察期間は平均値、尿蛋白、年齢は中間値)

血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群で 2 例 (0.9%)、中等リスク群で 5 例 (2.6%)、高リスク群で 7 例 (7.1%)、超高リスク群で 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 (図 1)。血清 Cr が基礎値の 2 倍に達した症例は低リスク群には無く、中等リスク群で 2 例 (1.0%)、高リスク群で 5 例 (5.1%)、超高リスク群で 10 例 (25.6%) であった。

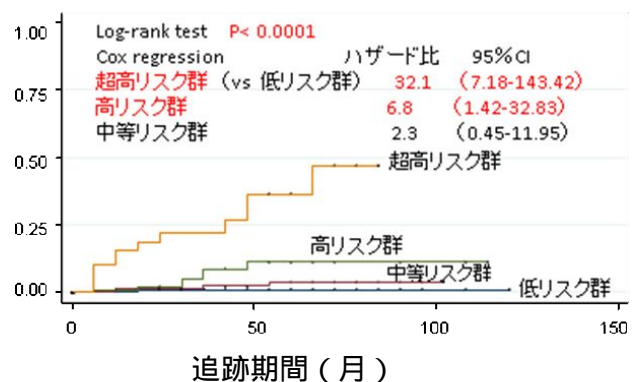


図 1. 透析導入リスク群別イベント (SCr1.5 倍化) 発生率

同様に、臨床的重症度 (C-Grade) および組織学的重症度 (H-Grade) 別に、血清 Cr1.5 倍化の累積イベント発生率を比較したところ、C-Grade3 群間および H-Grade4 群間にそれぞれ有意差が認められた。

一方、2 次エンドポイントのひとつである尿蛋白の寛解 (0.3g/g cr 未満) の累積イベント発生率を透析導入リスク群、C-Grade、H-Grade 別に比較したところ、いずれの分類においても群間に有意差が認められた。

D. 考察

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 群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Grade 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 群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Grade でいずれも 70-80% と高い寛解率が得られていた。

E . 結論

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。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1. 川村哲也 . IgA 腎症 ~ コホート研究を中心に ~ 第 58 回日本腎臓学会学術総会 サテライトシンポジウム (西部) 松江 2015 年 7 月

G . 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【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】

A . 研究目的

IgA 腎症診療指針 - 第 3 版 - では、約 300 例の後向き研究結果に基づく新たな臨床ならびに病理スコアから、透析導入リスクを評価することが推奨されている。本邦では IgA 腎症患者に対しステロイドパルスを中心とした各種の免疫抑制療法や扁桃摘除術が行われているが、これらの治療法が各重症度における IgA 腎症患者の長期的腎予後に与える影響は明らかではない。またこれらの免疫抑制療法や扁桃摘除術による重篤な副作用の実態も不明である。現在、1,000 例以上の IgA 腎症患者の前向きコホート研究 (J-IGACS) が進行中だが、その結果には比較的長期の観察期間が必要である。

そこで、J-IGACS と並行して、「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」を開始した。後向き研究においても解析法の工夫により、短期間で日常臨床に

活用可能な有用な情報のある程度質の高いエビデンスとして得ることが可能である。

B . 研究方法

本研究は 2002 年より 2004 年までの 3 年間に参加施設において初回の腎生検により IgA 腎症と診断された 18 歳以上の全症例を対象とした。登録された症例における治療方法の特性を明らかにする目的で、各治療方法について腎生検からの期間および治療の内容を検討した。また、臨床的重症度分類の妥当性を検討するために、主要エンドポイントを血清 Cr の 1.5 倍化と末期腎不全 (透析導入・腎移植) とし、イベント発症の比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C . 結果および考察

全国 49 施設の協力の下、合計 1,174 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。観察期間は中央値 5.9 年 (四分位範囲 1.5 年 - 8.6 年) であった。

登録記載された治療方法は、扁桃摘パルス 170 例 (15.6%)、パルス 125 例 (11.5%)、経口 PSL 210 例 (19.3%)、保存治療 583 例 (53.6%) であった。

扁桃摘・ステロイドパルス療法群 (扁桃摘・パルス群) とステロイドパルス単独療法群 (パルス群) の腎予後の差異を検討するために、まず、両治療群間で治療前の臨床的背景を比較したところ、扁桃摘・パルス群ではパルス群に比し、年齢および 1 日尿蛋白排泄量が有意に低値で、eGFR が有意に高値であった。そこで、傾向スコアにより背景をマッチさせた症例を抽出し、Cox 比例ハザードモデルにて腎予後を比較したところ、扁桃摘・パルス群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。

以上より、後方視的な多施設大規模研究において、傾向スコアを用いた解析により、扁桃摘・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。

D . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1. 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 58 回日本腎臓学会
学術総会、総会長主導企画 1：IgA 腎症の診
断と治療の UP TO DATE 名古屋、2015 年 6
月

E．知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【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 ~】

A．研究目的

IgA 腎症は 20 年以上の経過で約 4 割が末期腎
不全に至る予後不良の疾患である．このため、
医師・患者双方にとって正確な予後および治療
効果の予測を行うことが必要であり、特にステ
ロイド治療を行う場合については重要と考え
られる．しかし、現時点で報告のある予測モデ
ルは血圧や蛋白尿について 2 年間の観察期間が
必要であることなどから、診断時の意思決定に
用いることは困難である．

IgA 腎症における病理組織所見は診断の根幹
をなし、病理組織所見によって潜在的なリスク
の検討が可能となる．以前は再現性と外的妥当
性の高い病理組織分類は存在しなかったが、近
年報告された Oxford 分類は再現性が高く、腎
機能の進展に対しては腎機能、血圧、尿蛋白と
は独立した因子であり、これらの問題点を解決
し得ると考えられている．本研究はこの 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いて検証を行うことを目
的とする．

B．研究方法

- (1) 研究の種類・デザイン
過去起点コホート研究
- (2) 観察項目（下線は必須項目）
腎生検時観察項目
生年月日、性別、腎生検日時、RAS系阻
害薬内服の有無、副腎皮質ステロイド
剤内服の有無、扁桃の有無・日時、病
理組織分類（Oxford分類、半月体形成
の有無）
経過観察時観察項目
観察日、身長、体重、血清クレアチニ
ン値、eGFR、尿中アルブミン・クレア
チニン比、尿中蛋白・クレアチニン比、
尿中蛋白量、降圧剤内服数、RAS系阻害
薬内服の有無、副腎皮質ステロイド剤
内服の有無、免疫抑制剤内服の有無、
Fish Oil内服の有無、透析開始の有

無・日時、腎移植の有無・日時、死亡
の有無・日時

- (3) 統計解析方法
患者背景（性別、年齢、病理組織所見
など）について基本統計量を算出する。
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する。
先行研究より予測モデルにはeGFR、尿
蛋白、血圧、病理学的所見（Oxford 分
類）を投入し、モデルのあてはまり、
峻別能（discrimination）、較正能
（calibration）についての検討を行う。
次にこのモデルの変数に年齢、性別、
人種を追加し、同様の解析を行う。ま
た、作成された2つのモデルに対して
cNRI、NRI、IDIを用いた比較を行う。
信頼区間についてはブートストラップ
法を用いて算出する。作成された予後
予測モデルは独立したコホート研究に
おいて検証を行う。

（倫理面への配慮）

- (1) 既存資料等のみを用いる観察研究であ
り、インフォームド・コンセントを受ける
ことを必ずしも必要としないものであるが、
本研究を事前に公開するために、本研究の
目的を含む研究実施についての情報を各施
設のホームページに掲示する。
- (2) 本研究の対象患者から研究参加への不
同意があった場合は、その患者を研究対象
より除外する。
- (3) 個人情報について、得られたデータは
全て連結可能匿名化し、個人情報を含むデ
ータの取り扱い者の範囲は本研究の研究者
のみとする。

C．研究結果

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。

D．考察

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・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。

E . 結論

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。

F . 研究発表

1 . 論文発表

無し

2 . 学会発表

無し

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1 . 特許取得

無し

2 . 実用新案登録

無し

3 . その他

無し

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
IgA腎症ワーキンググループ（病理班）

責任研究協力者

清水 章 日本医科大学・解析人体病理学

研究協力者

城 謙輔 東北大学大学院・病理病態学講座

久野 敏 福岡大学医学部・病理学

片渕律子 福岡東医療センター・内科

橋口明典 慶応義塾大学医学部・病理学

研究要旨

(前向き研究の病理診断) (橋口明典)

平成 27 年度には 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) (久野敏)

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 人の病理医間で検証し、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ている。

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関) (清水章)

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を検討し、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) (城謙輔, 橋口明典)

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。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) (片渕律子)

扁桃摘出術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い、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。

A . 研究目的

IgA 腎症分科会前向き多施設共同研究で進めている IgA 腎症症例の病理診断を進める (橋口明典)。

日本の IgA 腎症症例において Oxford 分類の各病変の再現性と予後に関する 4 病変の再現性を 5 人の病理医間で検証する(久野敏)。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする (清水章)。

腎機能予後と蛋白尿寛解との関連から、それぞれの分類を日本人コホートにおいて比較検証し、それぞれの分類の特徴を把握する(城謙輔, 橋口明典)。

IgA 腎症の扁桃摘出術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尿所見寛解に対する“治療効果の差”と“病理所見”との関係を明らかにする (片渕律子)。

B . 研究方法

(前向き研究の病理診断)(橋口明典)

平成 27 年度分として、IgA 腎症分科会前向き多施設共同研究で進めている IgA 腎症症例のうち、新たに 6 施設、146 症例、559 枚のガラス標本について、バーチャルスライドを作成した。前年度取得したものを含めて、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)(久野敏)

2006 年-2012 年までに 50 施設より提出された厚労省研究班 IgA 腎症コホート研究症例 411 例(男 204 例、女 207 例、平均年齢: 36.5 歳)を対象として、Oxford 分類の病変定義の再現性を級内相関係数(ICC)で、予後に関するメサンギウム増殖(M)、管内細胞増多(E)、分節性硬化(S)、間質線維化(T)の再現性をカッパ係数で統計学的に判定した。

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関)(清水章)

IgA 腎症前向きコホート登録症例 411 症例中、解析が可能出会った 361 例を用いて、半月体、メサンギウム細胞増多、管内細胞増多、分節性硬化、全節性硬化、間質線維化、間質炎症細胞浸潤、癒着と、尿蛋白量と eGFR の関係を Spearman 順位相関係数で統計学的に解析した。

(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)(城謙輔, 橋口明典)

IgA 腎症前向きコホート登録症例 411 症例を用いて JHG 分類 grade I-IV (HG1-HG4) ならびに Oxford 分類(MEST)にて各症例を分類し、それぞれの分類の各群間で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)(片渕律子)

扁桃摘出術 RCT に登録された症例のうち病理サブ解析に同意が得られた 59 例を対象とした。主要評価項目は尿蛋白寛解、尿潜血寛解、臨床的寛解とし、解析した病理パラメーターは、JHG 分類の急性病変(5%以下または 5%より大)、慢性病変(20%以下または 20%より大)、Oxford 分類(MEST)とし、病変カテゴリー別に両治療群の尿所見寛解に関する効果を解析した。

(倫理面への配慮)

十分な説明をした後に文書による同意を得た症例の、症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。さらに、組織標本はバーチャルスライド化し、患者名の匿名化を行った。

C . 研究結果

(前向き研究の病理診断)(橋口先生)

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。内訳は Grade I (27 例) Grade I(A) (1 例) Grade I(A/C) (28 例) Grade I(C) (71 例) Grade II(A) (0 例) Grade II(A/C) (21 例) Grade II(C) (19 例) Grade III(A) (0 例) Grade III(A/C) (8 例) Grade III(C) (5 例) Grade IV(A) (0 例) Grade IV(A/C) (2 例) Grade IV(C) (5 例) 評価不能(糸球体数不足など)(2 例)であった。

(病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性)(久野敏)

各病変のうち、全節性硬化系球体、分節性硬化、管内細胞増多、メサンギウム細胞増多スコア、細胞性半月体、間質線維化、間質細胞浸潤の ICC はそれぞれ 0.89、0.67、0.57、0.47、0.53、0.72、0.62 で良好であったのに対し、線維細胞性半月体、線維性半月体、癒着(AD)および動脈硬化スコアは 0.24、0.37、0.35、0.35 で不良であった。予後の関係する 4 病変(MEST)のう

ち、MおよびTの再現性が良いが、EおよびSの再現性は5人の病理医間で不良であった。

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関)(清水章)

蛋白尿はいずれの病理所見とも相関がみられた。eGFRは主に慢性病変と相関を認めた。メサンギウム細胞増多は蛋白尿・eGFRと相関があり、間質病変はどの臨床データともよく相関をしていた。小児ではeGFRは急性病変と相関を認めた。

(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)(城謙輔, 橋口明典)

血清クレアチンの1.5倍化をエンドポイントとするCox回帰多変量解析において、MESTではT1とT2が選択されたが、JHG分類のHG2, HG3, HG4はHG1に対して独立した予後予測因子であった。MESTにJHG分類を加えるとJHG分類のHG3とHG4だけが選択され、hazard ratioは、それぞれ13と42であった($p < 0.05$)。蛋白尿のエンドポイントを0.3 g/day以下としたCox多変量回帰において、MEST分類では、T1が選択されたが、JHG分類を加えるとJHG分類のHG3、腎生検のMAP、そして、ステロイド投与が独立した予測因子であった。hazard ratioはそれぞれ0.4, 0.9, 1.7であった($p < 0.05$)。

(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)(片渕律子)

組織学的重症度2-3、急性病変5%より大、慢性病変20%より大、S1の症例では、扁桃摘パルス群はステロイドパルス単独群に比べ、尿蛋白寛解では4.32-12.1倍、臨床的寛解では3.61-8.17倍の効果が得られた。これに対し、組織学的重症度1、急性病変5%以下、慢性病変20%以下、S0の症例では尿蛋白寛解、臨床的寛解ともに両群の効果が有意差はなかった。また、尿蛋白寛解や臨床的寛解効果は慢性病変カテゴリーと治療群の間に有意な交互作用がみられた。さらに組織重症度のカテゴリーと治療群間の尿蛋白寛解効果、臨床的寛解効果の交互作用も有意である傾向がみられたが、尿潜血寛解と病変には有意の関係はみられなかった。

D. 考察および結論

(前向き研究の病理診断)(橋口先生)

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)(久野敏)

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)(清水章)

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)(城謙輔, 橋口明典)

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)(片渕律子)

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パルスのパルス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。組織重症度以上、慢性病変20%より大が扁桃摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。扁桃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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* DOI 10.1007/s10157-015-1159-2.
- 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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 ultrastructural artifacts of renal biopsy specimens. *Pathol Int*, 2015, 65: 374-378.
 - 5) 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).
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
- ## 2. 学会発表
- 1) Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Kawamura T: The Lumped System in Utilized in the Japanese Histological Grade Classification of IgA Nephropathy May Produce a Score with a Broader Applicability Compared to the Split System of Oxford Classification American Society of Nephrology. ASN, Kidney Week 2015 (San Diego)
 - 2) Katafuchi R: Toward the next version of Oxford classification of IgA nephropathy: Validation study of Oxford Classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. The 4th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting in Nagoya, Japan (Nagoya) 2, 2015
 - 3) 城謙輔、橋口明典、久野 敏、清水 章、片渕律子. 厚労省科研 IgA 腎症前向き研究をコホートとしたオックスフォード分類と日本分類の比較. 第 104 回日本病理学会総会 (名古屋) 5, 2015
 - 4) 城謙輔: IgA 腎症の病理学的鑑別診断と組織学的重症度分類の実際. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 (名古屋) 6, 2015
 - 5) 片渕律子: IgA 腎症の診断と治療の UP TO DATE: 半月体形成は組織予後予測に有用か? Oxford 分類改訂にむけて. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 (名古屋) 6, 2015
 - 6) 片渕律子: 腎炎・ネフローゼ症候群のトピックス, IgA 腎症における Oxford 分類の課題と Validation. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 (金沢) 10, 2015
 - 7) 片渕律子: 腎病理を日常診療に生かす: IgA 関連腎疾患の病理と臨床, IgA 腎症における IgA 沈着の意義. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 (金沢) 10, 2015
 - 8) 片渕律子, 川村哲也, 城謙輔, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 宮崎陽一, 永田雅治, 松尾清一, IgA 腎症分科会. 扁摘・ステロイドパルス療法のランダム化比較試験の病

理学的サブ解析：尿蛋白寛解と関連する病
理所見．第 11 回 IgA 腎症臨床病理研究会
(東京) 12, 2015

G . 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

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

急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

責任研究分担者

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

研究分担者

杉山斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学講座 教授

研究協力者

要伸也 杏林大学第一内科 教授
武曾恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長
新田孝作 東京女子医科大学第四内科 教授
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 教授
田熊淑男 仙台社会保険病院 院長
小林正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授
堀越哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
横尾隆 東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座 教授
川村哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター 副センター長
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授
旭浩一 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 准教授
中島衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
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
平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
湯村和子 国際医療福祉大学予防医学センター 教授
伊藤孝史 島根大学腎臓内科 診療教授
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 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
佐田憲映 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 准教授

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：白井丈一、渡邊めぐみ、田原敬、角田亮也、岩瀬茉未子、河村哲也、永井恵、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄

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：榎野博史、森永裕士

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学 坪井直毅

研究要旨

厚生労働省「難治性腎疾患研究班」急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）WG では、RPGN の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より研究を行ってきた。現在は過去の診療指針・ガイドラインの改訂のため、エビデンスレベルの向上を目指した課題（前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）に取り組んでいる。

A . 研究目的

RPGN WG では、急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。このアンケート調査の成果や諸外国のエビデンスを元に、本研究班から「RPGN の診療指針初版」（平成 12 年度時点登録症例 715 例、平成 13 年度公表）、「RPGN の診療指針第二版」（平成 18 年度調査時点での登録症例 1772 例、平成 22 年度公表）、「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2014」（平成 25 年度公表）と 3 つの診療指針・ガイドラインを発表してきた。また、血管炎に関する厚生労働省研究班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」（平成 22 年度）、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（2014 年改訂版）」（平成 24 年度）を発表した。これらの診療指針・ガイドラインの改訂を目標のため、エビデンスレベルの向上を目指した課題（前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）に取り組んでいる。

B . 研究方法

「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で作成した RPGN の約 60%を占める ANCA 関連血管炎を対象とした各施設全例登録の前向き観察研究である。両研究班に所属する全国 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）。本研究の特徴として、生体試料を含む各サンプルをバンク化している（血清、尿、RNA、腎生検パーチャールスライド、呼吸器画像）。

「RPGN アンケート調査」

平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。このアンケート調査の成果は過去の診療指針の基本データである。本年度は、疫学 WG と共同の二次調査として、平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施した。一次調査で RPGN 新規受療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した。

「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。

（倫理面への配慮）

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会にて承認を受けた（平成 15 年 9 月 29 日付通知番号 6 号）。「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）」に関しては、岡山大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を受けた（平成 23 年 3 月 23 日付）。JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析に関しては、日本腎臓学会腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会の承認を受けた（平成 26 年 12 月 26 日付）。

C . 研究結果

「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、MPA 198 例中 144 例（73%）と高頻度であり、続いて GPA 53 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（論文発表、英文論文 2）。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、腎生検パーチャールスライド 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、RPGN 1,021 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(図 1)。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(図 1)。

「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。

D. 考察

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。

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。

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性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。

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。

E . 結論

平成 25 年度に発表した「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2014」と平成 24 年度に血管炎に関する研究班合同で発表した「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版)」の 2 つの診療ガイドラインの改訂を目的とし、他分科会や他研究班と共同で RPGN の予後改善のための方策を見出すべく研究に取り組んできた。RPGN WG で明らかとした成果は、将来の RPGN、ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインの改定の着実な進展をもたらす重要な成果である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

英文論文

- 1) 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
- 2) Ken-ei Sada, Masayoshi Harigai, Joichi Usui, Kunihiro Yamagata, Sakae Homma, Hiroaki Dobashi, Naoki Tsuboi, Akihiro Ishizu, Hitoshi Sugiyama, Yasunori Okada, Yoshihiro Arimura, Seiichi Matsuo, and Hirofumi Makino 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. *Modern Rheumatology* 2015 in press

和文論文

- 1) 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
- 2) 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

2 . 学会発表

- 1) 田原敬、臼井丈一、高田健治、海老原至、錦健太、植田敦志、岩淵聡、石津隆、飯塚正、竹村克己、小山哲夫、長田道夫、小林正貴、山縣邦弘：腎生検データに基づく感染後腎炎の時代的変遷の検討、第 58 回日本腎臓学会学術総会、名古屋、2015 年 6 月 5 日 ポスター
- 2) 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 12 血管炎、ANCA 関連 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、川越、2015 年 10 月 31 日 口演

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1 . 特許取得

なし

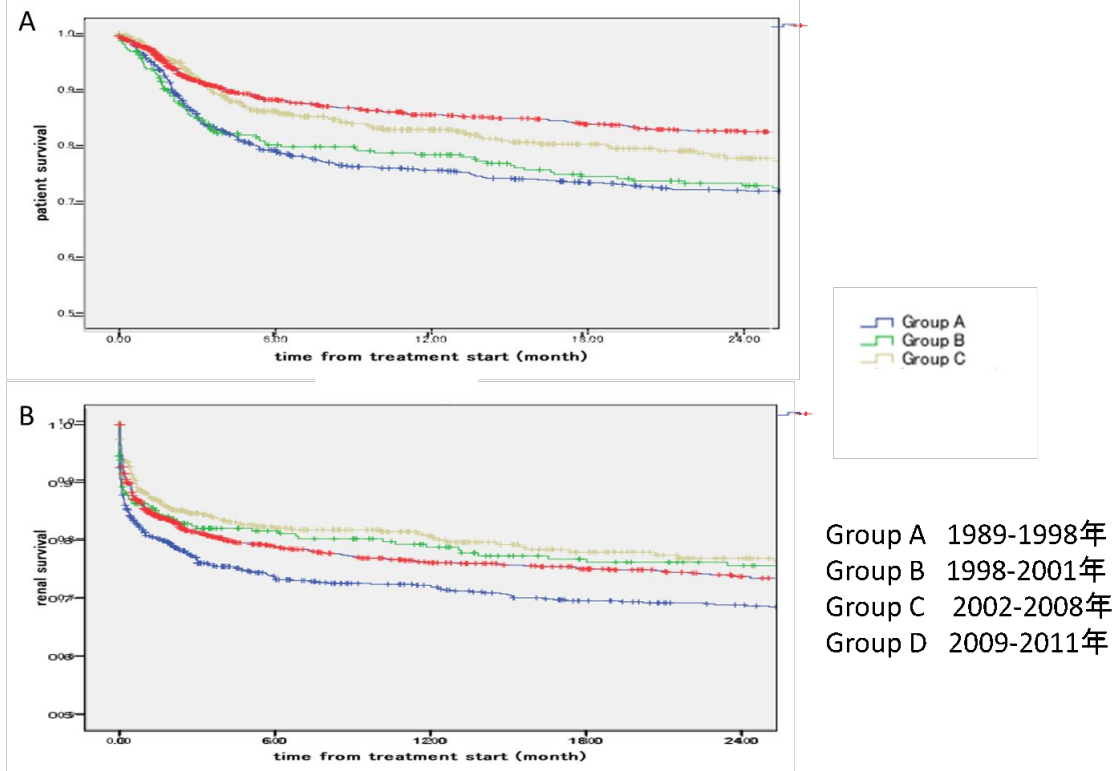
2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

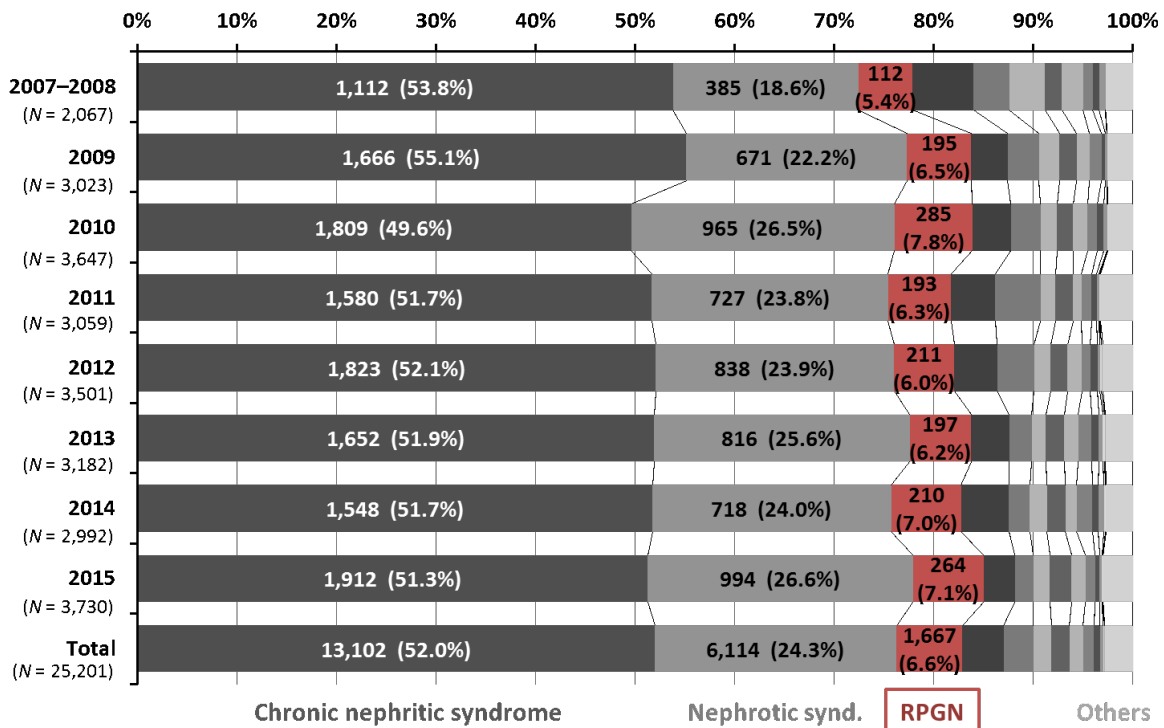
図1 RPGN全国アンケート:生命予後・腎予後の時代的変遷



Clin Exp Nephrol. 2009; 13(6): 633-650

2015 J-RBR

図2 臨床診断に占めるRPGNの割合：6.6%



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

ネフローゼ症候群ワーキンググループ

責任研究分担者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

研究分担者

坪井直毅 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

研究協力者

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
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慢性腎臓病対策 腎不全治療学
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
深水 圭 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
林 晃正 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
竹治 正展 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
山本陵平 大阪大学保健センター
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	北海道大学第二内科
川上貴久	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
乳原善文	虎ノ門病院分院腎センター
柏原直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
寺田典生	高知大学内分泌代謝腎臓内科
河野雅和	香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
大澤 勲	順天堂大学腎・高血圧内科
廣村桂樹	群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学
片渕律子	福岡東医療センター内科
安田日出夫	浜松医科大学第一内科
伊藤貞嘉	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野
長井幸二郎	徳島大学医学部腎臓内科
重松 隆	和歌山県立医科大学・腎臓内科学
中川直樹	旭川医科大学第一内科
林 宏樹	藤田保健衛生大学医学部腎内科
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
秋山真一	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。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。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 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。

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い、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。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。

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) JNSCS の外的妥当性の検討
- 6) JCNS-Ex 研究
- 7) JCNS-In 研究
- 8) 希少疾患レジストリーとしてMPGN コホート

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%、巣状系球体硬化症約10%、膜性増殖性系球体腎炎約10%、メサンギウム増殖性系球体腎炎約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%が巣状系球体硬化症である。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、巣状系球体硬化症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候群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、その後継続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/gCr)	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
総蛋白 (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
総蛋白 (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)。

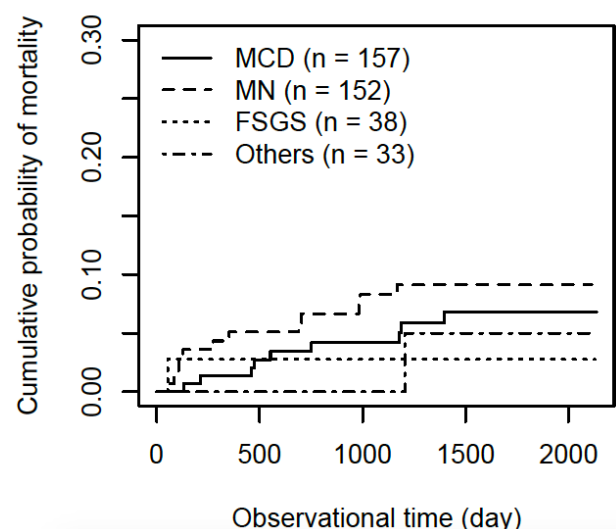
表3 免疫抑制療法開始後1ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

	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
ミソリピン (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)



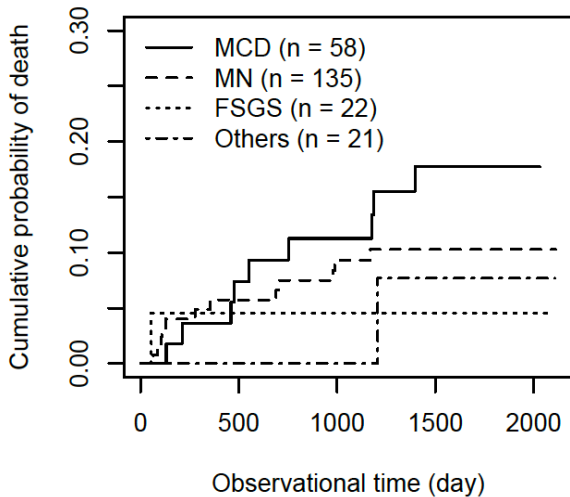
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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)



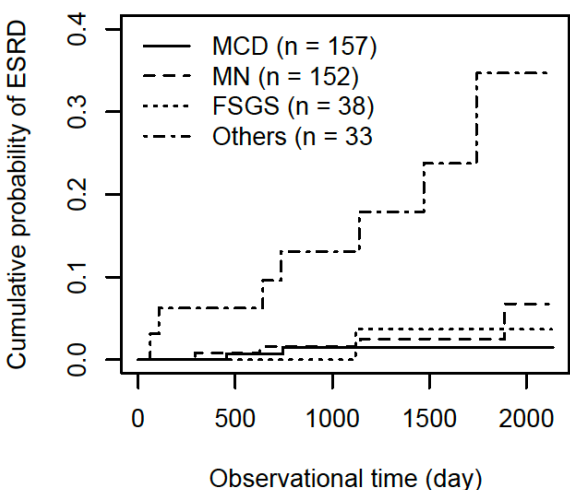
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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)

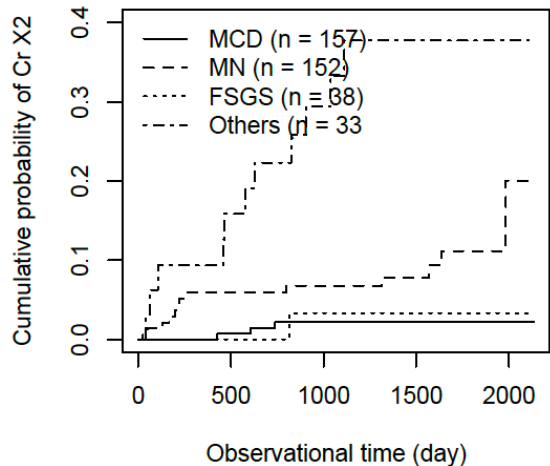


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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)

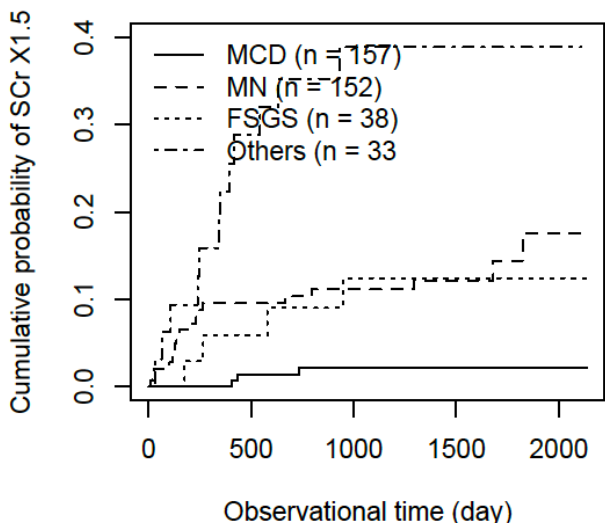


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの 1.5 倍化 (図 5) 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

50% increase in SCr (n = 380)

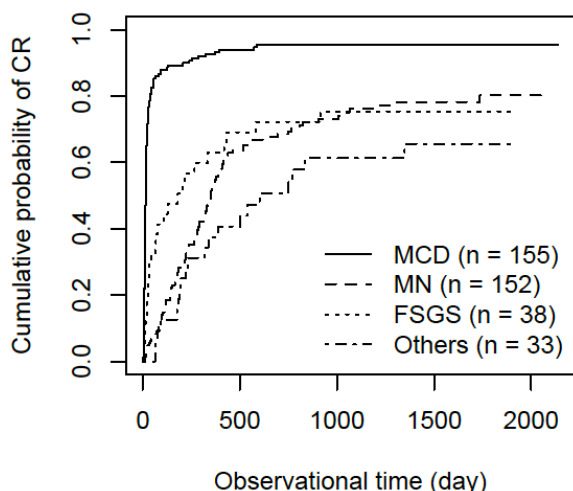


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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 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。

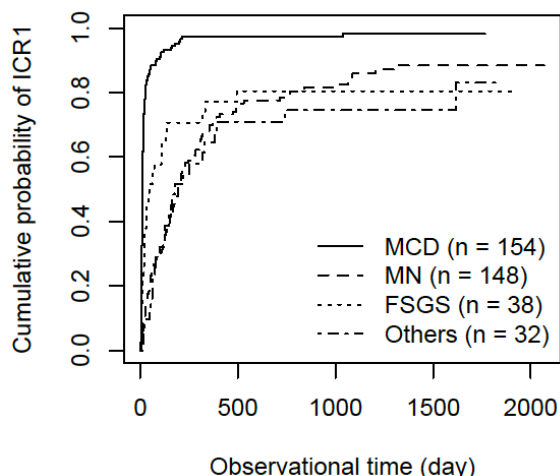
図 6 完全寛解の累積発症率
Comoplete remission



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 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 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 年累積発症率は、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。

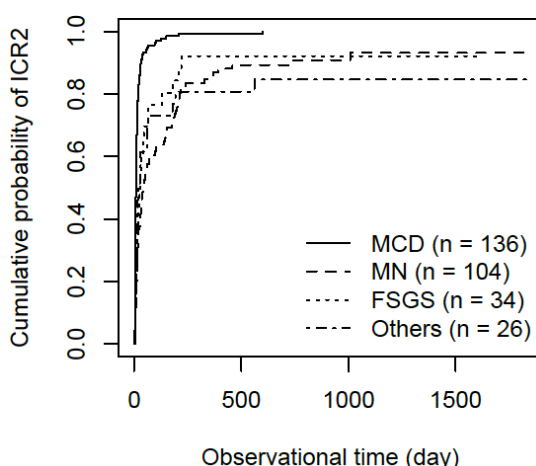
図 7 不完全寛解 I 型の累積発症率
Incomplete remission type 1



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 3.5g/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

5) 微小変化型ネフローゼ症候群の再発の予測因子の検討

微小変化型ネフローゼ症候群の再発の予測因子として、年齢との関係を検討した。再発の定義は完全寛解後に尿蛋白>1あるいは尿蛋白定性≥2+とした。年齢と再発リスクを寛解後2年間追跡し、検討したところ、若年(15歳~26歳、平均19歳)で有意に再発のリスクが高かった(図8)。また、寛解までの日数が短い群で再発のリスクが低かった(図9)。ただし、いずれの検討においても免疫抑制薬の減量速度など免疫抑制療法が交絡している可能性はある。

図8 微小変化型ネフローゼ症候群の再発までの日数と年齢の関係

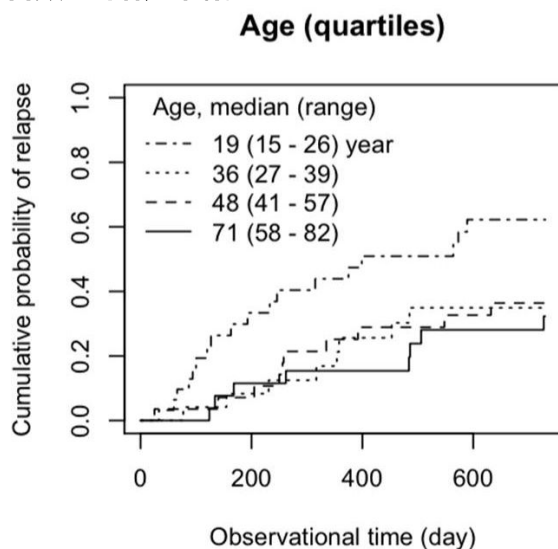
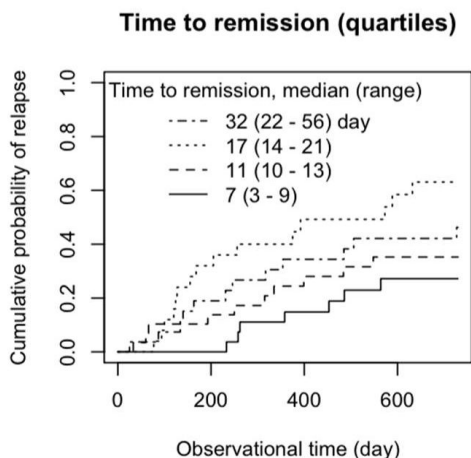


図9 微小変化型ネフローゼ症候群の再発までの日数と寛解までの日数の関係

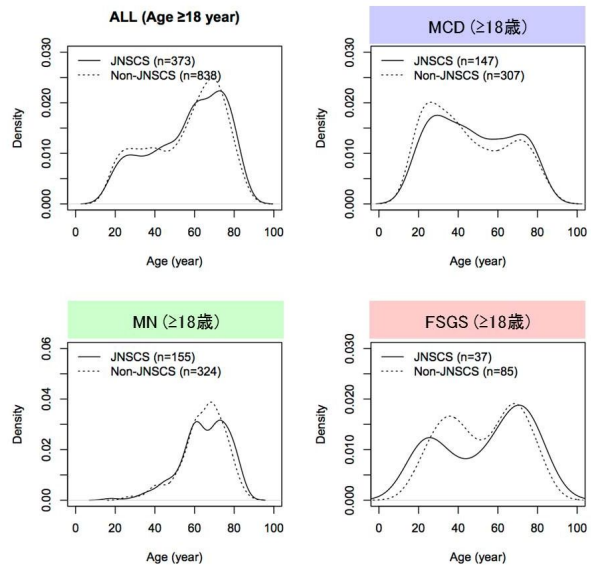


6) JNSCS の外的妥当性の検討

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 の年齢分布(実線)は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)、膜性腎症(MN)、巣状分節状糸球体硬化症(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(点線)とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。

図10 JNSCS (実線) と J-RBR (点線) の年齢分布の比較



7) JNSCS-Ex 研究

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5年間の JNSCS 研究を行ったが、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。

8) JNSCS-In 研究

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。システムはほぼ完成しつつあり、2016年4月ごろには使用可能見込みである。

9) 希少疾患レジストリー

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 について解析をおこなった。

9-1) 目的

本邦における膜性増殖性糸球体腎炎

(Membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) の診断時臨床像について、十分な症例数に基づく全年齢層を対象とした調査は少ない。

そこで、腎生検レジストリー (Japan-Renal Biopsy Registry: J-RBR) 登録症例を用いて、

MPGN の腎生検時における臨床像、組織所見の特徴を調査することとした。

9-2)対象

日本腎生検レジストリー（J-RBR）2007～2015年のデータを用いて、MPGN（Ⅰ型、Ⅱ型）の病理診断のついている症例を対象とした。

9-3)方法

J-RBRのデータを用いた後ろ向き臨床研究（介入なし）とする。

研究項目としては下記の項目を検討した。

区分項目：臨床診断急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、反復性または持続性血尿、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、他

患者基礎情報：年齢、性別、身長、体重

尿所見：尿蛋白定性、尿蛋白定量、尿蛋白/クレアチニン比、尿潜血定性、赤血球/HPF

血液検査所見：血清クレアチニン値、血清総蛋白、血清アルブミン、血清コレステロール

血圧：収縮期/拡張期

降圧薬内服：あり/なし

糖尿病診断：あり/なし、HbA1c（JDS/NGSP）

各検討項目について下記の統計解析を行った。

年齢分布（ヒストグラム表示のみ）

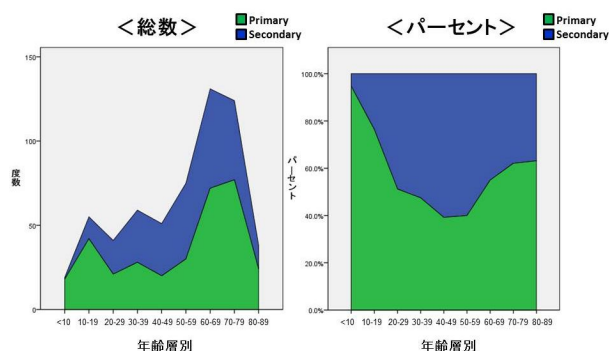
年齢別3群間（小児、成人、高齢者）の比較：one-way ANOVA, 2検定

成人MPGNにおける腎機能低下に寄与する因子の解析：Multiple regression analysis (stepwise method)

9-5)結果

J-RBR に登録された腎生検 26,535 例のうち、MPGN は 593 例（2.2%）であった。原発性および二次性のMPGNの分布は下記の通りであり、MPGN は 50 歳～80 歳にかけて多い傾向にあり、20 歳以降は半数が二次性のMPGNであった。

図 11 原発性および二次性MPGNの年齢層分布



成人の原発性MPGNにおいて予後規定因子を重回帰分析により検討したところ、収縮期血圧、尿蛋白量、血清コレステロール値が予後規定因子であった。

図 12 成人原発性MPGNにおける予後規定因子

診断時臨床データ	Standard β	t	P value
収縮期血圧(mmHg)	-0.299	-4.254	<0.001
尿蛋白量(g/日)	-0.216	-2.957	0.004
血清コレステロール値(mg/dl)	0.147	2.030	0.044

R² = 0.157, F value = 10.791 (P<0.001*)

* Statistically significant

従属変数：eGFR (20歳以上)
説明変数：尿蛋白量、収縮期血圧、BMI、血清アルブミン値、血清コレステロール値

成人の原発性MPGNにおいて、臨床診断の年齢群間比較を行ったところ、20歳未満においては、慢性腎炎症候群を呈することが多く、逆に65歳以上の高齢者ではネフローゼ症候群を呈することが多いことが明らかとなった。

図 13 成人原発性MPGNの臨床診断の年齢群間比較

	20歳未満 (n=60)	20～64歳 (n=129)	65歳以上 (n=143)	P値
ネフローゼ症候群	10 (16.7%)	63 (48.8%)	90 (62.9%)	<0.001*
慢性腎炎症候群	46 (76.7%)	60 (46.5%)	42 (29.4%)	<0.001*
急速進行性腎炎症候群	1 (1.7%)	3 (2.3%)	6 (4.2%)	0.531
急性腎炎症候群	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0.798
反復性または持続性血尿	2 (3.3%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0.163
急性腎不全	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0.798

*p < 0.05 by chi-square independent test

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。

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 C3 腎症など希少疾患について解析を継続する

E . 結論

JNSCS 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。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 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
2. 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

3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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

2 . 学会発表

1. Shin'ichi Akiyama, PhD. Anti phospholipase A2 receptor antibody in Japanese patients with Membranous nephropathy. 4th CKD Frontier, (名古屋, 2015 年 2 月 28 日)
2. 秋山真一、今井圓裕、松尾清一、丸山彰一：日本人特発性膜性腎症患者における血中 PLA2R 抗体のサブクラス、濃度と予後. 第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
3. 秋山真一、丸山彰一：日本の膜性腎症の診断-PLA2R 抗体とポドカリキシン-. ワークショップ、第 45 回日本腎臓学会西部学術大会、(金沢、2015 年 10 月 23 日)
4. 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕：急性腎傷害は微小変化型ネフローゼ症候群の寛解予測である：日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)、第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
5. 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕：微小変化型ネフローゼ症候群の寛解までの期間は再発を予測する：日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)、第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
6. 山本陵平、新澤真紀、横山仁、今井圓裕、丸山彰一、猪阪善隆、松尾清一：ネフローゼ症候群、ワークショップ、第 58 回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム、(松江、2015 年 7 月 11 日)
7. 山本陵平、猪阪善隆、守山敏樹：生存解析を目的としたデータシート作成支援システムの開発、第 35 回医療情報学会連合大会 (沖縄、2015 年 11 月 2 日)

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

1. 特許出願、名称：抗ホスホリパーゼ A2 受容体抗体の簡易想定、発明者：秋山真一、出願人：名古屋大学、出願番号：特願 2014-144583、出願日：平成 26 年 7 月 14 日

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

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。
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。

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例認められた。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。

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($n=102$)、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の低下を認めた。肝特異的QOLも同様な結果であった。

D. 考察

1. JPKD 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。
2. 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。

E. 結論

1. J-PKD コホート研究は日本の唯一のPKDコホートであり、日本人のPKDの自然史ならびに治療介入の実態について調査を継続する。
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、具体的にどの程度肝嚢胞が存在するとQOLが悪化するのか検討していく。

F. 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 19: 1199-205, 2015.
- 2) 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

(ア)学会発表

- 1) Muto S, Lu Y, Kawano H, Horie S. Urinary copeptin is the surrogate marker of progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 2) Muto S, Kawano H, Noguchi T, Sugiura S, Koyasu H, Kimura M, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. The Burden of Tolvaptan Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 3) Higashihara E, Horie S, Ubara Y, Muto S, Nutahara K, Narita I, Okada T. Long-term safety profile of tolvaptan in Japanese ADPKD patients. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 4) Kawano H, Muto S, Horie S. The short term effect of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. 2015/11/7, San Diego, CA, US.
- 5) Nakanishi K, Yoshikawa N. <Symposium 8 Evidence-based treatments for childhood diseases > Evidence-based Treatments for Childhood IgA Nephropathy. The 11th Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka, Japan
- 6) Nozu K, Kamiyoshi N, Minamikawa S, Matsunoshita N, Otsubo H, Yamamura T, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic, pathological and clinical backgrounds in autosomal

- dominant Alport syndrome. 48th annual scientific meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, September 3-5, 2015, Brussels, Belgium
- 7) Urine 2-microglobulin as a sensitive diagnostic maker in children with CKD stage 3-5. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Hattori M, Tanaka R, Ohashi Y, Nakanishi K, Harada R, Mikami N, Nakai H, Kaneko T, Iijima K, Honda M. 48th annual scientific meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, September 3-5, 2015, Brussels, Belgium
 - 8) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Togawa H, Mukaiyama H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Childhood IgA nephropathy with nephrotic syndrome (NS-IgAN) at onset. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
 - 9) Kamiyoshi N, Nozu K, Yamamura T, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Somatic mosaicism and variant frequency detected by next-generation sequencing in X-linked Alport syndrome. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
 - 10) Sato M, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Dysregulation of miR-378a-3p and ADAMTS1 gene in cpk mice, a model of ARPKD. (Publication only) 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
 - 11) 武藤 智. 特別企画 2. よくわかるシリーズ 21 ADPKD に対する治療の breakthrough. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋. 2015/6/5-7
 - 12) 片岡浩史. BMI23 にて層別化した IgA 腎症患者の 20 年予後について. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015/6/6 名古屋.
 - 13) 金子佳賢, 酒巻裕一, 成田一衛. IgA のインテグリンを介したメサンギウム細胞への作用. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015/6/6 名古屋.
 - 14) 後藤 慧, 金子佳賢, 佐藤勇也, 河内 裕, 成田一衛. レプチン欠乏は IL-23/IL-17 連関抑制を介し腎炎を軽減する. 第 58 回日本腎臓学会学術総会.
 - 15) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療の経験. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015/6/6 名古屋.
 - 16) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. 当院における CKD stage 4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2,3, 東京.
 - 17) 武藤 智, 河野春奈, 野口尊弘, 子安洋輝, 木村将貴, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. ADPKD 患者に対する Tolvaptan 投与は患者にとってどの程度負担になるか? 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2,3, 東京.
 - 18) 須藤真則, 酒巻裕一, 若松彩子, 渡辺博文, 蒲沢秀門, 山本 卓, 金子佳賢, 山崎 肇, 風間順一郎, 成田一衛. TAFRO 症候群に合併した急性腎障害に対して CRRT を要した 1 例. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 東京
 - 19) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. 当院における CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 東京
 - 20) 片岡浩史. 透析導入時の貧血管理と患者予後との関連性について ~ 長時間作用型 ESA の効果の検討 ~. 第 60 回日本透析医学会 2015
 - 21) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療の経験. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 2015/4/21, 金沢
 - 22) 河野春奈, 堀江重郎. 腎癌モデル動物の幹細胞を用いた Tsc2 欠損による腫瘍発生機序の解明. 第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2015/6/11, 愛媛
 - 23) 河野春奈, 堀江重郎. 結節性硬化症に常染色体優性多発性嚢胞腎を合併した二例. 第 3 回日本結節性硬化症学会学術総会. 2015/10/17, 東京
 - 24) 金子佳賢, 成田一衛. 糞便性イレウスから腹部コンパートメント症候群に陥った慢性腎不全の 1 例. 第 61 回日本老年医学会関東甲信越地方会.

G. 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

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

Transitionワーキンググループ

責任研究分担者

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科

研究分担者

岩野正之 福井大学医学部腎臓病態内科学

研究協力者

秋岡祐子 埼玉医科大学医学部小児科

芦田 明 大阪医科大学小児科

川崎幸彦 福島県立医科大学小児科

清元秀泰 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

佐古まゆみ 国立成育医療センター臨床研究開発センター臨床研究推進部臨床試験推進室

寺田典生 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科

平野大志 東京慈恵会医科大学小児科学講座

藤枝幹也 高知大学医学部小児思春期医学講座

藤元昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学

正木崇生 広島大学病院腎臓内科

本田雅敬 東京都立小児総合医療センター

岡田浩一 埼玉医科大学医学部腎臓内科

研究要旨

【背景・目的】小児慢性疾患患者の成人医療への移行（transition）が国内外で大きく注目されている。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（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。そこで、わが国の実情を明らかにする目的で、成人期に達した小児期発症慢性腎臓病（C-CKD）患者の移行に関する実態把握調査を行った。

【方法】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C-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C-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。

【結果】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。

【考察】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。

キーワード：小児/慢性腎臓病/移行（transition）

A . 研究目的

小児慢性疾患患者の成人医療への移行 (transition) が国内外で大きく注目されている。国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、慢性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 (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。そこで、わが国の実情を明らかにする目的で、成人期に達した小児期発症慢性腎臓病 (C-CKD) 患者の移行に関する実態把握調査を行った。

B . 研究方法

本研究は後方視的横断研究である。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 C-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 C-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。

(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」に従って実施した。また、東京女子医科大学倫理委員会の承認 (承認番号: 3186) を得て実施した。

C . 研究結果

1. 回収率、患者数

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。

2. 移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無 (一次調査)

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、小児医療サイドは、4/101 診療科 (4.0%) と 3/101 診療科 (3.0%)、成人医療サイドは、0/107 診療科 (0%) と 1/107 診療科 (0.9%) であった。

3. C-CKD 患者の内訳 (転科群と非転科群)

二次調査で臨床情報が得られた 3138 名の C-CKD 患者の内訳は、小児医療サイドから成人医療サイドへ紹介状を持って転科した転科群 1260 名と非転科群 1878 名 (転科できずに小児医療サイドでみている 1631 例 + 小児医療の中断や終了後に小児医療サイドからの紹介を受

けずに成人医療サイドを受診した 247 例) に大別された。

4. C-CKD 患者の原因疾患

多種多様な小児腎泌尿器疾患が成人期になっても小児医療サイドでフォローされており (非転科群) また一方では、成人医療サイドへ引き継がれていた (転科群)。両群ともに頻度が高い疾患は、IgA 腎症、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)、先天性腎尿路奇形 (CAKUT) であった。

5. C-CKD 患者の転科時年齢 (転科群)

転科時年齢のピークは 20-24 歳で、65.5% の症例は 24 歳までに転科していたが、残りの 34.5% は 25 歳以降の転科であった。

6. C-CKD 患者の転科の契機 (転科群)

転科の契機は、医師の提案 51.8%、就職、進学、結婚などのライフイベント 27.3%、患者・家族の希望 11.2% であった。

7. C-CKD 患者の転科できない理由 (非転科群)

転科できない理由は、患者・家族が望まない 42.7%、小児科医が転科の必要性を感じない・転科を決断できない・転科のきっかけがない 33.3%、小児科医からみて適切な内科医がいらない 14.1% であった。また、精神運動発達遅滞や腎外合併症のため転科できない場合が 3.6% の症例でみられた。

8. 小児医療サイドからの紹介なく成人医療サイドを受診した C-CKD 患者の受診理由 (非転科群)

小児医療が中断あるいは終了して、その後、紹介なく成人医療サイドへ受診した理由の 24.9% は症候 (原疾患の再発や増悪) であった。

9. C-CKD 患者の最終学歴と就労状況

C-CKD 患者の最終学歴と就労状況に関して、転科群と非転科群の間で差は認められなかった。しかし、転科群、非転科群ともに、一般データ (文部科学省学校基本調査、総務省国勢調査) と比較して、大学進学率はやや低く (43-44% vs 50%)、非就労の割合は高かった (21-24% vs 7-9%)。

D . 考察

移行医療を成功させるためには小児医療サイドと成人医療サイドの相互理解と協調が必要不可欠であるが、本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドが協力して実施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。

今回の調査にて、1) 転科できない理由は、患者・家族が望まない 42.7%、小児科医が転科の必要性を感じない・転科を決断できない・転

科のきっかけがない33.3%であった、2) 転科できた症例のうち34.5%は25歳以降の転科であった、3) 小児医療が中断・終了して、その後、成人医療サイドへ受診した理由の24.9%は症候(原疾患の再発や増悪)であったことなどから、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」を活用してわが国における移行医療の啓発・普及活動を進めるの必要性が示された。

また、多種多様な小児腎泌尿器疾患が移行医療の対象となり得ること、なかでもIgA腎症、MCNS、CAKUTの患者数が多いことが本調査で明らかとなった。治療の継続性や小児医療と成人医療の整合性(treatment gapを埋める)を担保する移行医療ガイドライン(小児科・内科共通の診療指針)を作成する必要性が示された。

なお、転科に大きく影響する精神運動発達遅滞や腎外合併症の有無については独立した項目として調査すべきであった。また、慢性腎臓病のGFR区分は調査しなかったが、少なくともG5/G5D/G5Tについては独立した項目として調査すべきであった。

最後に、移行とは、小児科から内科への転科を含む一連の過程を示すもので、小児期に発症した患者が小児医療から成人医療へ移る時に必要な、医学的・社会心理的・教育的・職業的支援の必要性について配慮した多面的な行動計画である(米国思春期学会、1993)。

今回の調査では、医学的アウトカム(腎炎・ネフローゼ症候群の重症度や腎機能障害の程度など)や社会心理的アウトカム(結婚、経済的自立、QOLなど)は調査していない。教育的アウトカムと職業的アウトカムに関しては、最終学歴と就労状況を調査したが、一般データ(文部科学省学校基本調査、総務省国勢調査)と比較して、大学進学率はやや低く(43-44% vs 50%)、非就労の割合は高かった(21-24% vs 7-9%)。今後、移行医療の導入によってこれらのアウトカムがどのように改善するのか、検討が必要である。

E . 結論

本調査により、わが国のC-CKD患者の移行医療の実情や問題点が明らかとなった。わが国の実情に応じた移行医療の啓発・普及ならびに移行医療のガイドライン作成に寄与するものと期待される。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) 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

2) Tsurumi H, Kurihara H, Miura K, Tanego A, Ohta Y, Igarashi T, Oka A, Horita S, Hattori M, Harita Y: Afadin is localized at cell-cell contact sites in mesangial cells and regulates migratory polarity. *Laboratory Investigation*. 2015[in press]

3) 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, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyataka S, Tsyryski 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

4) 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

5) 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

6) 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
- 7) 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
 - 8) 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, Ogira 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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

- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 服部元史：小児CKD患者の貧血管理。腎と透析 79:71-76, 2015
- 24) 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
- 25) 服部元史：小児科医の役割。腎と透析 78:21-25, 2015
- 26) 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) p2120-2122、ELSEVIER 2015
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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) p265-285、共同医書出版社、2015
- 30) 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

2. 学会発表

- 1) 服部元史、佐古まゆみ、岩野正之：小児末期腎不全患者の現状と問題点(とくに移行)。第60回日本透析医学会学術集会・総会 SY-03-4, 2015(横浜)
- 2) 服部元史、芦田明：2015 腎性貧血治療ガイドラインの改訂ポイント：小児。第60回日本透析医学会学術集会・総会 SY-03-4, 2015(横浜)
- 3) 服部元史：小児の腎性貧血治療。日本小児腎臓病学会学術集会第50回記念大会 LS3, 2015(神戸)
- 4) 服部元史：小児腎移植の歩みと現況。日本小児腎臓病学会学術集会第50回記念大会 EL11, 2015(神戸)
- 5) 服部元史、佐古まゆみ：小児期発症慢性腎疾患患者の移行に関する実態調査報告(小児科の立場から)。第58回日本腎臓学会学術総会, 2015(名古屋)
- 6) 服部元史：小児腎不全の治療。平成27年度透析療法従事職員研修, 2015(大宮)
- 7) 服部元史：小児腎疾患治療の動向。第15回石川腎不全合併症研究会 特別講演, 2015(金沢)
- 8) 服部元史：腎移植から見た小児腎臓病。第45回京都腎臓免疫研究会 特別講演, 2015(京都)
- 9) 服部元史：本邦小児腎移植の現況。第118回日本小児科学会学術集会 総合シンポジウム4, 2015(大阪)
- 10) 服部元史：小児腎不全の現況と治療戦略。第84回大阪透析研究会 特別講演, 2015(大阪)
- 11) 服部元史：TMAの病的分類から見たaHUSの診断と治療：基本的な考え方とエクリズマブ治療を行った症例の提示。第48回日本臨床腎移植学会 LS8, 2015(名古屋)

G. 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

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

診療ガイドライン分科会

責任研究分担者

成田一衛（新潟大学腎膠原病内科）

研究分担者

岡田浩一（埼玉医科大学腎臓内科）

藤元昭一（宮崎大学腎臓内科）

柴垣有吾（聖マリアンナ医科大学腎臓内科）

本田雅敬（東京都立小児医療センター）

要 伸也（杏林大学腎臓内科）

望月俊雄（東京女子医科大学腎臓内科）

研究協力者

湯澤由紀夫（藤田保健衛生大学腎臓内科）

後藤 眞（新潟大学腎膠原病内科）

小松弘幸（宮崎大学腎臓内科）

丸山彰一（名古屋大学腎臓内科）

長谷川みどり（藤田保健衛生大学腎内科）

和田健彦（東京大学腎臓・内分泌内科）

石本卓嗣（名古屋大学腎臓内科）

中屋来哉（岩手県立中央病院腎臓内科）

栗田宜明（福島県立医科大学）

廣村桂樹（群馬大学血液・腎臓・リウマチ内科）

臼井丈一（筑波大学腎臓内科）

尾田高志（東京医科大学腎臓内科）

佐田憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科）

武藤 智（帝京大学泌尿器科）

西尾妙織（北海道大学第二内科）

河野春奈（順天堂大学泌尿器科）

片岡浩史（東京女子医科大学腎臓内科）

小松康宏（聖路加国際病院腎臓内科）

西 慎一（神戸大学腎臓内科）

岩野正之（福井大学腎臓内科）

服部元史（東京女子医科大学小児科）

伊藤秀一（横浜国立大学小児科）

上村 治（あいち小児保健医療総合センター）

後藤芳充（名古屋第二赤十字病院小児科）

丸 光恵（東京医科歯科大学健康教育開発学）

秋岡祐子（東京女子医科大学腎臓小児科）

芦田 明（大阪医科大学小児科）

川崎幸彦（福島県立医科大学小児科）

佐古まゆみ（国立成育医療センター臨床試験推進室）

平野大志（東京慈恵会医科大学小児科学）

藤枝幹也（高知大学小児思春期医学）

鈴木祐介（順天堂大学腎臓内科）

佐々木 環（川崎医科大学腎高血圧内科）

【以上、順不同】

研究要旨

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。2016年度は各CQに対するステートメントを決定し、それらを加えた形で4疾患ガイドラインの改訂版を出版する。

A . 研究目的

厚生労働科学研究（難治性腎疾患に関する調査研究（松尾清一代表）研究班から、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）の診療ガイドが 2012 年に、エビデンスに基づく診療ガイドラインが 2014 年に発表された。本分科会では、5～6 年後が適切と考えられる同ガイドラインの全面的な改訂に向けて、それらの評価と UP-to-Date な改訂作業を行う。また新たに小児から成人（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。特に 自立支援、転医、治療法の相違、の 3 つのポイントについての現状理解が、小児科医、内科医双方に必要であり、本分科会で両者の立場から、新たなガイドラインを作成する。

B . 研究方法

平成 26 年度はガイドライン評価・改訂の体制を構築した。日本医療機能評価機構 Minds の新指針、AGREE II 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。

平成 27 年度は日本腎臓学会 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、ガイドラインの QI 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可能な項目を選び、それらの遵守率を測定することとした。日本腎臓学会と日本医療情報学会が構築する慢性腎臓病患者の包括的データベース（J-CKD-DB）を活用し、次年度に調査を行う。

各疾患の新規（追加）クリニカルクエスチョン（CQ）を確定し、文献検索を行う。現行ガイドラインの評価について、それぞれ日本医療評価機構（Minds）より評価結果フィードバックを受領した。また実臨床や教育・啓発に現行ガイドラインがどのように利用されているか、改善点は何かについて、アンケート調査を行った。

本分科会における調査においては、個人情報等、倫理的な問題点はないと判断した。

（倫理面への配慮）

C . 研究結果

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）クリニカルクエスチョン（CQ）を確定し、文献検索を行った。

D . 考察

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

今回の診療ガイドライン改訂のための体制が整備され改善点が明らかになった。各疾患の新規（追加）CQ、QI 調査での測定項目を決定した。ま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。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 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
- 2) 久保田亘，本田雅敬．：小児腎疾患患者におけるトランジションの現状と課題．外来小児科．2015；18(3)：313-317
- 3) Ishikura K, Yoshizawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Shuichi I, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing

- nephrosis:10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 459-468
- 4) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and outcome in children. *Nephrology (Carlton).* 2015; 20: 286-292
 - 5) Matsushita S, Ishikura K, Okamoto S, Okuda Y, Nagaoka Y, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Ogata K, Honda M. Long-term morbidity of IgA nephropathy in children evaluated with newly proposed remission criteria in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2015 . [Epub ahead of print]
 - 6) Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jun;19(3):450-457.
 - 7) 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. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]
 - 8) Yanagihara T, Hamada R, Ishikura K, Uemura O, Matsuyama T, Takahashi S, Honda M. Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old children in Japan. *Pediatr Int.* 2015 Jun;57(3):354-358.
 - 9) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N, Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(6): 961-967
 - 10) 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. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jan 17. [Epub ahead of print]
 - 11) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Honda M. Mean and standard deviation of reference glomerular filtration rate values in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jul 31. [Epub ahead of print]
 - 12) Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Harada R, Hamada R, Hataya H, Ogata K, and Honda M. Irreversible severe kidney injury and anuria in a 3-month-old girl with atypical haemolytic uraemic syndrome under administration of eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2015[in press]
 - 13) Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T. Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. *Clin Exp Nephrol.* 19(4):678-682
 - 14) Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015; Sep 3. [Epub ahead of print]
 - 15) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a two-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 961-967

G . 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