

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患政策研究分野）））

今後の慢性腎臓病（CKD）対策のあり方に関する研究

分担研究報告書

「診療ガイドライン利活用状況の実態調査、紹介基準の改定」

研究分担者 岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科学 教授  
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授  
研究協力者 今田 恒夫 山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学 准教授

#### 研究要旨

ガイドラインや研究成果の取りまとめ、および標準治療の普及・啓発の促進のため、まず WEB アンケートを行い、CKD 診療に関する代表的なガイドラインが腎臓専門医に十分普及していることを確認した。引き続き、J-CKD-DB を用いた Quality Indicator 調査を行い、非専門医を含めた標準治療の遵守状態を明らかとする。さらに適正な CKD 患者が標準治療を受けられるよう、健診等の検査結果における「紹介・受診勧奨」基準の見直しを行った。また公的研究の成果を広く共有するための合同成果発表会を企画・実施し、今後も継続する予定である。

#### A. 研究目的

「今後の腎疾患対策のあり方について」（平成 20 年 3 月 腎疾患対策検討会）に基づいた腎対策にもかかわらず、透析導入患者減少の実現には至っていないなど、その成果は必ずしも十分とはいえない。そこで、既存の研究成果やガイドライン、関係団体等による取組をもとに、現状を分析して課題を抽出し、全ての CKD に関する具体的対策を提言し、CKD の医療水準の向上を実現することで、腎不全、腎代替療法への移行を阻止することを目的とする。具体的には、CKD 発症予防、早期発見・早期介入、重症化予防の各段階での各種取組を評価、統括し、強力に全国展開できる体制の構築を目指す。また CKD 対策に関与する各職種（かかりつけ医、腎専門医、保健師、栄養士等）の CKD 各段階における役割を明確化し、さ

らに連携基準を明確化し、地域の実情に応じた柔軟性のある実施可能な連携方法を提示する。これにより、CKD 対策を確実に推進し、CKD の医療水準を向上させ、新規透析導入患者の減少を実現することを目的とする。また、本研究で得られた成果・コンセンサスは、「今後の腎疾患対策のあり方について」の更新に資するデータとしても用いる。

#### B. 研究方法

これまで厚生労働省や AMED の研究として、あるいは学会事業として CKD 対策を目的とした諸種のガイドライン、マニュアル、データベース等が作成されている。これらの診療現場への普及率、活用度を評価し、より広く普及・浸透させる上での課題を抽出

し、解決策を提示する。また CKD 対策の 3 ステップ（発症予防、早期発見・早期介入、重症化予防）の担い手は、市民、保険者、自治体、保健師、かかりつけ医、非腎臓専門医、腎専門医であり、各層への重層的で持続的な普及・啓発活動が必要である。現状を整理し、ガイドライン等の普及にあたっての課題を抽出し、その解決をはかりつつ、ガイドラインの改訂に資する。

具体的な方策としては、

1) ガイド、ガイドラインの取りまとめ、標準治療の普及・啓発

ガイド・ガイドライン等を取りまとめ、専門医およびかかりつけ医におけるそれぞれの標準治療の普及、啓発を図る。「CKD 診療ガイドライン 2013」, 「CKD 診療ガイド 2012」, 「CKD ステージ G3b~5 患者のための診療ガイドライン 2015 (略称)」, 「医師・コメディカルのための慢性腎臓病 生活・食事指導マニュアル 2015」, 「慢性腎臓病 生活・食事指導マニュアル ~ 栄養指導実践編」等のガイドライン、マニュアルが作成されているが、それぞれが対象と想定している利用者に十分に活用され、標準治療が実践されているとは言いがたい。活用の阻害原因を解析し、特に前 3 者改訂版の発表 (2017~2018 年を予定) に際し利活用を促進させ、それぞれが推奨する標準治療が適切な対象者において実践されるための方策を提案する。学術集会、HP 等を通じて普及・啓発を促進する。まず利用者の代表として腎臓専門医を対象として WEB アンケート調査を実施し、CKD 関連ガイドラインの普及率を調査する。

2) 標準治療の遵守状況の評価と均霈化 Quality Indicator(QI)を策定し、CKD 診療

に関する諸種ガイドラインの遵守率、また evidence-practice gap の所在を解析・評価し、その結果を標準治療の普及やガイドライン改訂に活用する。まず厚生労働科学研究費補助金 政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業) 腎臓病データベースの拡充・連携強化と包括的データベースの構築に基づいて構築中の J-CKD-DB を用いて、QI 調査を実施して標準治療の遵守率を明らかとする。

3) 紹介・受診基準の見直し・簡明化

紹介・受診基準 (かかりつけ医から専門医、健診) を簡明なものに整理し活用の促進を図るため、尿蛋白および eGFR 値による紹介・受診基準を再検討する。手順としては、医学情報データベース (PubMed、医中誌など) を用い、これまで発表された論文から、主に日本人を対象とした尿蛋白及び血清クレアチニン値異常と予後に関する報告をシステマティックレビューにより抽出する。抽出した論文などから得られた情報をもとに、紹介・受診基準を作成する。

4) 公的研究費による腎臓病研究のとりまとめ

腎臓病に関する厚生労働科学研究費補助金事業と AMED 研究を取りまとめ、俯瞰できる仕組みを構築するため、毎年 1 月最終日曜日を終日使用して、日本腎臓学会会員が班長を務める公的研究の合同成果発表会を企画する。

(倫理面への配慮)

J-CKD-DB による QI 調査においては、個人情報情報は完全に連結不可能化されている。また本 DB 事業の協力施設においては、オプトアウトによる周知と拒否機会の提供を確保

している。またシステマティックレビューについては、これまで発表されている論文の情報を収集するものであり、個人情報を取扱わないことから、倫理面での問題はない。

### C. 研究結果

1) CKD 診療ガイドライン 2013 の普及率を明らかとするために、WEB アンケートを実施し、184 名の腎臓専門医からの回答を得た。(資料 1) アンケート調査に積極的に参加する医師からの回答のためにバイアスがかかってはいるものの、他の CKD 関連ガイドラインへのアンケート調査結果も含めて、以下のような傾向が認められた。

- ・専門医へのガイドラインの普及率は高い
- ・代表的な標準治療の実施率は高い。ただし推奨グレードと実施率に乖離が認められるものがある（リン管理や高齢者の降圧目標など）
- ・想定される利用者の明確化への要望が強い
- ・目安となる管理目標値の設定への要望が強い

2) DB に格納されたデータ（診断名、検査データ、処方など）から解析可能な QI として、以下の 9 つのステートメントを取り上げ、QI を作成した。

ステートメント：CKD における血清カリウム値として、 $4.0 \sim 5.4 \text{ mEq/L}$  の範囲内で管理することを推奨する。(C1)

QI-1 CKD 患者における血清 K 濃度  $4.0 \sim 5.4 \text{ mEq/L}$  の割合

ステートメント：糖尿病合併 CKD の第一選択薬は、A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。(A) 糖尿病非合併 CKD の第一選択薬は、A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。(B)

QI-2 CKD で、降圧薬を投与され、尿蛋白+以上 (A2, A3) である者のうち、RA 系阻害薬を投与されている者の割合

ステートメント：腎性貧血の治療目標を  $\text{Hb} > 13 \text{ g/dL}$  とした場合、心血管イベントをかえって増加させる可能性があるため、ESA により  $\text{Hb} > 13 \text{ g/dL}$  を目標に治療することは推奨しない。(D)

QI-3 CKD 患者において、 $\text{Hb} 10 \sim 13 \text{ g/dL}$  の割合

ステートメント：早期腎症では  $\text{HbA1c}$  の目標値を 7.0%未満とする。顕性腎症移行では、腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない。(B)

QI-4 糖尿病合併 CKD、尿蛋白  $> +$ 、 $\text{eGFR} > 30$ 、アルブミン  $> 3.0$  の患者のうち、 $\text{HbA1c} < 7$  の割合

ステートメント：CKD における脂質管理目標として、冠動脈疾患の一次予防で  $\text{LDL-C} 120 \text{ mg/dL}$  未満または  $\text{non-HDL-C} 150 \text{ mg/dL}$  未満、二次予防で  $\text{LDL-C} 100 \text{ mg/dL}$  未満または  $\text{non-HDL-C} 130 \text{ mg/dL}$  未満を推奨する。(C1)

QI-5 CKD 患者全体における  $\text{LDL-C} < 120$  (あるいは  $\text{non-HDL-C} < 150$ ) の患者の割合

ステートメント：RA 系阻害薬は、尿蛋白  $1.0 \text{ g/日}$  以上かつ CKD G1~G3b 区分の IgA

腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。(A)

QI-6 尿蛋白定性(2+)あるいはUp/Ucr 1.0以上かつCKDステージG1~3b (eGFR  $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )のIgA腎症患者のうち、RA系阻害薬投与の割合

ステートメント：特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療に、スタチン投与を推奨する。(B)

QI-7 膜性腎症、LDL>140の患者のうち、スタチン使用なしの割合

ステートメント：トルバプタンはCock-Croft換算式によるクレアチニンクリアランス60mL/分以上かつ両腎容積750mL以上のADPKDにおいて、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示されており、その使用を推奨する。しかし、クレアチニンクリアランス60mL/分未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

(B) (松尾班ガイドライン)

QI-8 多発性嚢胞腎患者、eGFR>15の患者でトルバプタン使用の割合

RPGNに関しては適当なステートメントが選択できず、新たなCQ作成のための情報収集目的で以下のQIを設定した。

QI-9 2014年6月1日以後にはじめて腎炎尿(蛋白尿1+以上かつ尿潜血1+以上)が見られ(ベースライン)、かつ、1月~5月末に一度も検尿されていない または1回以上 検尿されているがいずれも正常(蛋白尿-/± かつ 潜血-)であった患者のうち、ベースライン日から3か月以内にANCAが

測定された率(およびその陽性率)、およびANCAが測定されたケースのCRP陽性率とGFR<60の割合

現在、J-CKD-DBは8施設より約6万人分のCKD患者データが格納されつつあり、平成29年7月末には最初のQI調査解析を実施する予定である。

3) これまで、尿蛋白(±)は、紹介・受診基準では「異常なし」としていたが、近年、尿蛋白(±)の多くが、生命・心血管リスクである微量アルブミン尿に該当することが明らかとなっている。今回の検討により、以下の点が明らかになった。

- ・アルブミン尿、尿蛋白は容量依存的な生命予後・心血管予後の危険因子である(文献1,2)。
- ・尿蛋白(±)の6割以上が異常(微量または顕性)アルブミン尿である(文献2-4)。
- ・尿蛋白(±)は微量アルブミン尿とほぼ同等の総死亡・心血管死亡の危険因子である(文献2)。
- ・蛋白尿発症の要因は、動脈硬化危険因子と不適切な生活習慣である(文献5)。

現在のeGFRの紹介・受診基準は「50未満」であるが、CKD重症度分類は、15, 30, 45, 60を基準に分類・評価している。紹介基準と重症度判定基準が異なっており、その対応に混乱が生じやすい。今回の検討により、以下の点が明らかになった。

- eGFR低下と尿蛋白陽性は独立した心血管イベント、末期腎不全の危険因子であるため、各因子別ではなく、CKDステージでリスク評価をすべきである(文献6)。
- 末期腎不全(CKD5)のリスク：  
40～74歳で蛋白尿陰性 (A1)の場合、80～89歳までにCKD5に至るリスクが有意に上昇する eGFRは45未満 (CKDG3b以降) である (文献7)。
- 心血管死亡・総死亡のリスク：  
これらのリスクが有意に上昇する eGFRは、40～69歳では50未満、70歳以上では40未満である。また、eGFR45～49とeGFR30～44は全死亡・心血管死亡リスクに相違がある (文献8)。
- 高齢者 (65歳以上) を対象とした報告では、全死亡・心血管死亡・末期腎不全・心血管イベントのリスクが上昇する eGFRは主に45未満である (文献9-12)。
- eGFRの年次低下速度は、年齢、蛋白尿、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙とは独立した心血管予後決定因子である(文献1)。

- 15-66, 2007.
- 6) Matsushita K, et al. Lancet. 375: 2073-81, 2010.
- 7) Imai E, et al. Hypertens Res. 31: 433-41, 2008.
- 8) Nagai K, et al. PLoS One 11: e0156792, 2016.
- 9) Hallan SI, et al. JAMA. 308: 2349-60, 2012.
- 10) Stengel B, et al. Nephrol Dial Transplant. 26: 3286-95, 2011.
- 11) Oh SW, et al. PLoS One. 9: e94120, 2014.
- 12) Hui X, et al. Am J Kidney Dis. 62: 691-702, 2013.

4) 厚生労働科学研究費補助金およびAMED研究費を取得して行われている日本腎臓学会会員による研究班を調査した。そしてその研究内容および進捗状況を広く周知させるため、平成29年1月29日に東京一橋会館において、平成28年度日本腎臓学会公的研究班成果合同発表会を開催し、医師177名、厚生労働省関係者2名、AMED関係者7名、製薬会社56名、一般人1名の計243名の参加者を得た。(資料2)

#### 引用文献

- 1) Nagai K, et al. Nephrology. 19: 574-580, 2014.
- 2) Sato H, et al. Clin Exp Nephrol. 20: 611-7, 2016.
- 3) Nagai K, et al. Clin Exp Nephrol. 19: 152-3, 2015.
- 4) Tani Y, et al. Clin Nephrol. 84: 270-3, 2015.
- 5) Yamagata K, et al. Kidney Int. 71:

#### D. 考察

1) 腎臓専門医にとって標準治療として懐疑的なもの、もしくはポリファーマシーの観点から優先順位が低いと考えられるもの(リン管理や尿酸管理など)については、推奨グレードに比して実施率が低い一方、エビデンス不足から推奨グレードが低くとも、実臨床に即して妥当と考えられるもの

(高齢者の降圧目標やRA系阻害薬回避など)は実施率が高い傾向が認められた。これはWEBアンケートの対象が腎臓専門医であったため、自らの情報収集や経験からガイドラインとは独立した立場で自ら判断する基準を持っているためと考えられる。このことから従来型ガイドラインのステートメント+推奨というスタイルは、腎臓専門医への標準治療の普及方法として適切とは言えないかもしれない。一方、今回のアンケートからは結論できないものの、CKD診療ガイド2012や各種マニュアルが利用者対象とする非腎臓専門医、一般医家は、ガイドラインによる標準治療の普及対象としてより適切と考えられる。

2) 1) のアンケート調査やQI調査はガイドライン公開後の評価において、structure, process, outcomeの内のprocess評価に相当する。アンケート調査と異なりQI調査は客観的な素のデータ(real world data)であり、より現実に即した標準治療の実施状況(evidence-practice gap)が明らかにできる。また腎臓専門医が主観的に答えたアンケート調査結果と比較することで、標準治療の普及がどこで不十分なのか、今後の改善点がどこにあるのかを知ることができる。

### 3) 尿蛋白による紹介・受診基準

尿蛋白(±)の多くが異常アルブミン尿であり、総死亡・心血管死亡の危険因子であることが日本人のデータから明らかになった。この結果から、尿蛋白(±)の判定をこれまでの「異常なし」から「異常あり」と変更し、生活習慣の改善などの介入を行う「保健指導」とするのが妥当と考えられる。尿蛋白1+以上

はこれまで通り、医療機関(できれば腎臓専門医)への「受診勧奨」とする。

### eGFR値による紹介・受診基準

今回の検討結果から、eGFR45~49とeGFR30~44は総死亡・心血管死亡リスクに相違があること、主にeGFR45未満で様々なイベントのリスクが上昇することが明らかになった。よって、CKDG3aとG3bの区分を用いて、医療機関へ受診勧奨するeGFRの基準を、これまでの「50未満」から「45未満」に変更し、eGFR45以上60未満(CKDステージG3a)を「保健指導」、eGFR45未満(CKDステージG3b以降)を(できれば腎臓専門医への)「受診勧奨」とするのが妥当と考えられる。なお40歳未満では、eGFR60未満を受診勧奨とする。

4) 多くの公的研究が実施されているものの、その内容および成果については十分な周知がなされておらず、公的研究費での研究成果は国民に還元されるべきであるにも関わらず、現状では十分に日常診療に還元されているとは言い難いため、今後もこのような合同成果発表会は継続する予定である。多数の参加者はその期待の表れと考えられる。一方、革新的な研究であるほどその結果の不確実性やpatencyから途中経過を公開することは困難であるという問題もある。ただし制約のある成果発表であっても、このような試みによる情報共有は新たな枠組みによる横断的な研究の発端となる可能性もあり、有意義なものと考えられる。

## E. 結論

1) CKD診療ガイドライン2013を代表とするCKD関連ガイドラインの普及率を明ら

かとするため、腎臓専門医を主な対象とする WEB アンケートを実施した。ガイドライン本体とその代表的な標準治療に関する普及および実施率は概ね良好であった。一方、推奨レベルと実施率に乖離が認められる標準治療もあり、自らの判断基準を有する専門医に向けてのガイドラインによる推奨というスタイルの限界と問題点が示された。

2) J-CKD-DB を用いた CKD 診療ガイドライン 2013 によって推奨されている標準治療の実施状況を明らかにするため、まず QI を作成した。今後は J-CKD-DB に収められた real world data を用いた調査を予定している。この結果からは、腎臓専門医に限定されない標準治療の遵守に関する状況とその問題点、さらに今後の CKD 診療ガイドライン改訂およびその普及活動に関する改善点が明らかになると期待される。

3) 最新のエビデンスを含むシステマティックレビューの結果に基づき、紹介・受診基準の見直し・簡明化のために、下記の新たな尿蛋白、血清 Cr 値 (eGFR) の保健指導及び受診基準を提言する。

・尿蛋白(±)を、生活習慣の改善を求める「保健指導」の対象とする。

・40歳以上では、eGFR45以上60未満 (CKD ステージG3a) を「保健指導」、eGFR45未満 (CKD ステージG3b以降) は「受診勧奨」とする。また40歳未満では、eGFR60未満を「受診勧奨」とする。紹介先としては、腎臓専門医が望ましい。

これに従い、かかりつけ医から専門医への紹介基準案ならびに尿蛋白に関するフィードバック文例集と尿蛋白及び血清クレアチニンに関するフィードバック文例集の受診勧奨改訂案 (資料3、4) を提案する。

4) 平成 29 年 1 月 29 日に、日本腎臓学会会員が班長を務める公的研究の合同成果発表会を開催し (資料2)、幅広い分野から多くの参加者を得て、進捗状況と成果に関する情報共有を図った。このような機会を継続することで研究成果の日常診療への還元と新たな横断的枠組みによる研究が促進されるものと期待される。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. Hattori M, (3名), Okada H, (11名). Clin Exp Nephrol 20; 918-25, 2016

思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド。丸山彰一、(2名)、岡田浩一、(16名)。日腎会誌 58;1095-233, 2016

CKDの診療ガイドライン。岡田浩一 日本医師会雑誌 145;1421-4, 2016

- がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン  
2016. 柏原直樹、(2名)、岡田浩一、(40名).  
日腎会誌 58;985-1050, 2016
- 診療ガイドラインat a glance 血尿診断ガイドライン2013. 岡田浩一 日本内科学会雑誌 106;70-4, 2017
- 腎健診受診者に対する保健指導、医療機関紹介基準に関する提言 日本腎臓学会腎臓病対策委員会 腎健診対策小委員会 日腎会誌 59;38-42, 2017
- Ozeki T, Shimizu H, Fujita Y, Inaguma D, Maruyama S, Ohyama Y, Minatoguchi S, Murai Y, Terashita M, Tagaya T. The type of vascular access and the incidence of mortality in Japanese dialysis patients. Intern Med 56; 481-485, 2017
- Kaihan AB, Yasuda Y, Katsuno T, Kato S, Imaizumi T, Ozeki T, Hishida M, Nagata T, Ando M, Tsuboi N, Maruyama S. The Japanese Histologic Classification and T-score in the Oxford Classification system could predict renal outcome in Japanese IgA nephropathy patients. Clin Exp Nephrol (in press)
- Imaizumi T, Ando M, Nakatochi M, Maruyama S, Yasuda Y, Honda H, Kuwatsuka Y, Kato S, Kondo T, Iwata M, Nakashima T, Yasui H, Takamatsu H, Okajima H, Yoshida Y, Matsuo S. Association of interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers. Clin Exp Nephrol 2016. [Epub ahead of print]
- Nagata T, Sobajima H, Ohashi N, Hirakawa A, Katsuno T, Yasuda Y, Matsuo S, Tsuboi N, Maruyama S. Association between 24h urinary sodium and potassium excretion and estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline or death in patients with diabetes mellitus and eGFR more than 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. PLoS One 11; e0152306, 2016
- Mortality risk among screened subjects of the specific health check and guidance program in Japan 2008-2012. Iseki K, Asahi K, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Narita I, Konta T, Kasahara M, Shibagaki Y, Yoshida H, Moriyama T, Kondo M, Iseki C, Watanabe T. Clin Exp Nephrol (in press)
- Control status of atherosclerotic cardiovascular risk factors among Japanese high-risk subjects: Analyses of a Japanese health check database from 2008 to 2011. Hasegawa K, Tsukamoto K, Kunimi M, Asahi K, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Fujimoto S, Narita I, Konta T, Kondo M, Kimura K, Ohashi Y, Watanabe T. J Atheroscler Thromb 23; 991-1003, 2016
- Comparison of the predictive ability of albuminuria and dipstick proteinuria for



mortality in the Japanese population:  
the Yamagata (Takahata) study. Sato H,  
Konta T, Ichikawa K, Suzuki N, Kabasawa  
A, Suzuki K, Hirayama A, Shibata Y,  
Watanabe T, Kato T, Ueno Y, Kayama T,  
Kubota I. Clin Exp Nephrol 20;611-7, 2016

3. その他  
なし

## 2. 学会発表

透析患者の高血圧管理、口頭、岡田浩一、  
日本透析医学会総会、2016/6/11、国内

日本初のCKD関連ビッグデータベースの  
設立と活用 QI 調査「CKD 診療ガイドライ  
ン 2013」の遵守率、口頭、岡田浩一、日本  
腎臓学会総会、2016/6/17、国内

高齢者糖尿病糖尿病患者とCKD合併高血  
圧患者の当院外来での血圧コントロール状  
況、口頭、野口雄一、井上勉、岡田浩一、  
片山茂裕、日本高血圧学会総会、2016/10/2、  
国内

我が国初の思春期・青年期CKD患者のため  
の移行医療ガイドについて、口頭、岡田浩  
一、日本腎臓学会総会、2016/10/7、国内

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

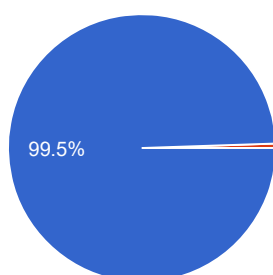
なし

# 184 件の回答

[すべての回答を表示](#)   [分析を公開](#)

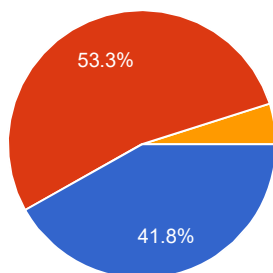
## 概要

【CKD診療ガイドライン2013】日本腎臓学会による「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」を知っていますか？



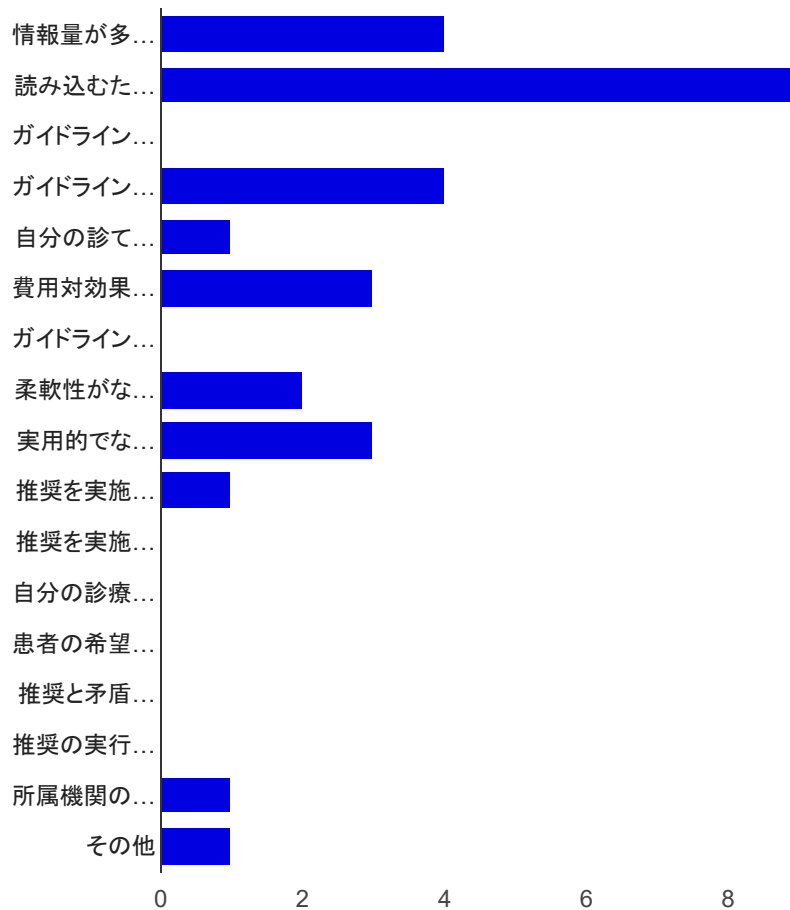
知っている。	183	99.5%
知らない。	1	0.5%

上の質問で「知っている」を選んだ方にお聞きします。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」をご自身のCKD患者の診療に、どの程度参考にされていますか？



いつも参考にしている。	77	41.8%
ときどき参考にしている。	98	53.3%
あまり参考にしていない。	9	4.9%
全く参考にしていない。	0	0%

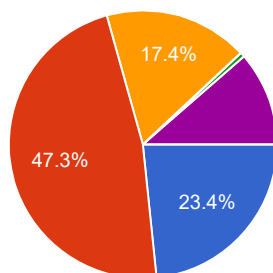
上の質問で「あまり参考にしていない」、「全く参考にしていない」を選んだ方にお聞きします。ガイドラインを参考にしない場合の理由は何ですか？（複数選択可）



情報量が多く内容を把握できない。	4	28.6%
読み込むための時間がない。	9	64.3%
ガイドラインを入手できない。	0	0%
ガイドラインにおけるエビデンスの解釈が同意できない。	4	28.6%
自分の診ている患者に適応できない。	1	7.1%
費用対効果が悪そう。	3	21.4%
ガイドライン作成者が信頼できない。	0	0%
柔軟性がなく型どおりである。	2	14.3%
実用的でない。	3	21.4%
推奨を実施しても患者予後や臨床指標改善につながらないと思われる。	1	7.1%
推奨を実施できる自信がない。	0	0%
自分の診療を変えたくない。	0	0%

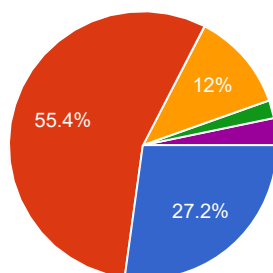
患者の希望を優先させたい。	0	0%
推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。	0	0%
推奨の実行のために必要な医療資源がない。	0	0%
所属機関の診療方針と異なっている。	1	7.1%
その他	1	7.1%

「KDIGOのCKD重症度分類（2011年版）は予後を反映するか？」およびそれに対するステートメント「KDIGOのCKD重症度分類（2011年版）は、CKDの進行、末期腎不全への進展、心血管死亡および全死亡と有意に相関し、CKDの予後を反映する」の存在をご存知ですか？また、診療にあたりそれを参考にしますか？



知っており常に参考にする。	43	23.4%
知っておりしばしば参考にする。	87	47.3%
知っているがほとんど参考にしない。	32	17.4%
知っているが全く参考にしない。	1	0.5%
知らない。	21	11.4%

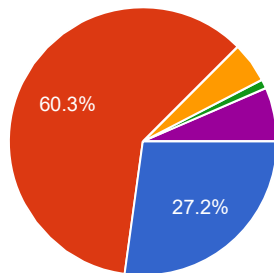
「CKDの進展を抑制するために、高尿酸血症の治療は推奨されるか？」およびそれに対するステートメント「CKDの進展抑制を目的として、高尿酸血症の治療を考慮してもよい」の存在をご存知ですか？また、診療にあたりそれを参考にしますか？



知っており常に参考にする。	50	27.2%
---------------	----	-------

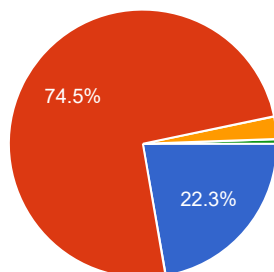
知っておりしばしば参考にする。	102	55.4%
知っているがほとんど参考にしない。	22	12%
知っているが全く参考にしない。	4	2.2%
知らない。	6	3.3%

「CKDの進展を抑制するために、たんぱく質制限は推奨されるか？」およびそれに対するステートメント「画一的な指導は不適切であり、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなど総合的に判断して、たんぱく質制限を指導することを推奨する」の存在をご存知ですか？また、診療にあたりそれを参考にしますか？



知っており常に参考にする。	50	27.2%
知っておりしばしば参考にする。	111	60.3%
知っているがほとんど参考にしない。	9	4.9%
知っているが全く参考にしない。	2	1.1%
知らない。	12	6.5%

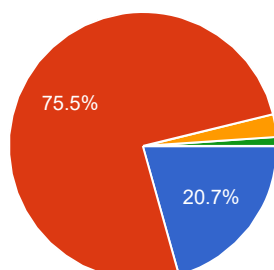
以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「糖尿病非合併CKDの降圧目標は、全てのA区分において、140/90 mmHg未満になるよう推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	41	22.3%
多くの例で実施している。	137	74.5%
多くの例で実施していない。	5	2.7%

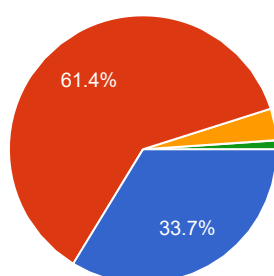
実施していない。 1 0.5%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「腎硬化症の降圧目標は、すべてのA区分において140/90 mmHg未満に維持するよう推奨する。」



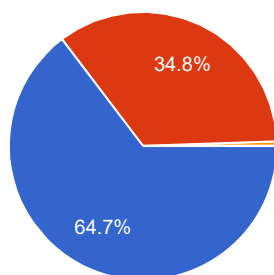
ほぼ全例で実施している。	38	20.7%
多くの例で実施している。	139	75.5%
多くの例で実施していない。	5	2.7%
実施していない。	2	1.1%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「高血圧を伴う腎動脈狭窄症において、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧療法を推奨する。」



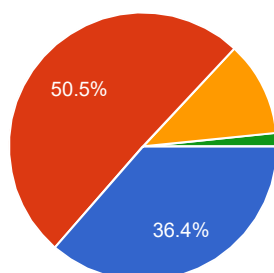
ほぼ全例で実施している。	62	33.7%
多くの例で実施している。	113	61.4%
多くの例で実施していない。	7	3.8%
実施していない。	2	1.1%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「ESAによる腎性貧血の治療は、QOLを改善させる可能性があり、保存期CKDで推奨する。」



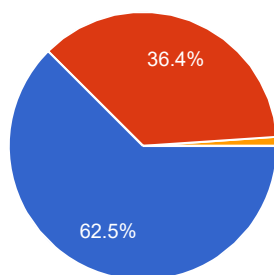
ほぼ全例で実施している。	<b>119</b>	64.7%
多くの例で実施している。	<b>64</b>	34.8%
多くの例で実施していない。	<b>1</b>	0.5%
実施していない。	<b>0</b>	0%

下記のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「血清リン値が高値であるほどCKDの生命予後、腎機能予後は不良であるため、CKDステージに関わらず各施設の基準内に保つことを推奨する。」

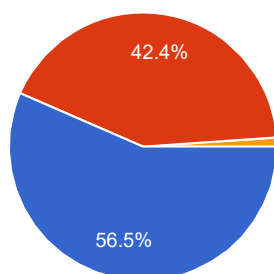


ほぼ全例で実施している。	<b>67</b>	36.4%
多くの例で実施している。	<b>93</b>	50.5%
多くの例で実施していない。	<b>21</b>	11.4%
実施していない。	<b>3</b>	1.6%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「糖尿病性腎症の進行を抑制するため、RA系阻害薬を高血圧治療の第一選択薬として推奨する。」

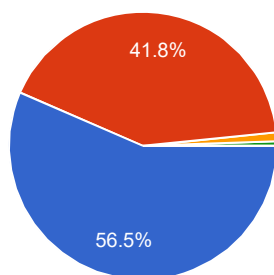


以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「RA系阻害薬は、尿蛋白 $\geq$ 1.0g/日かつCKDステージG1~3bのIgA腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	<b>104</b>	56.5%
多くの例で実施している。	<b>78</b>	42.4%
多くの例で実施していない。	<b>2</b>	1.1%
実施していない。	<b>0</b>	0%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「高血圧を伴う特発性膜性腎症の蛋白尿を減少させるため、RA系阻害薬を推奨する。」

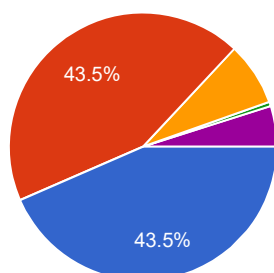


ほぼ全例で実施している。	<b>104</b>	56.5%
多くの例で実施している。	<b>77</b>	41.8%
多くの例で実施していない。	<b>2</b>	1.1%



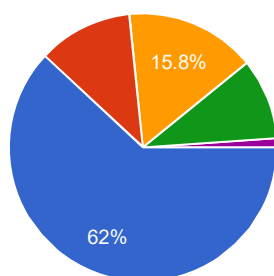
実施していない。 1 0.5%

「腎容積ならびにその増大速度は後天性多発性嚢胞腎(ADPKD)の腎機能予後を反映するか？」というCQに対するステートメント「腎容積ならびにその増大速度はADPKDの腎機能予後を反映する」をご存知ですか？また、診療の参考にしていますか？



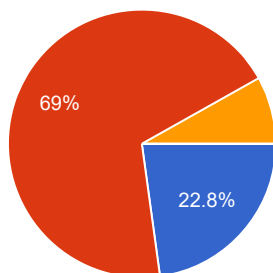
知っており、常に参考にしている。	80	43.5%
知っており、しばしば参考にしている。	80	43.5%
知っているが、ほとんど参考にしない。	14	7.6%
知っているが、まったく参考にしない。	1	0.5%
知らない。	9	4.9%

「CKD診療ガイドライン2013」の急速進行性腎炎症候群（RPGN）の章を読んだことがありますか？



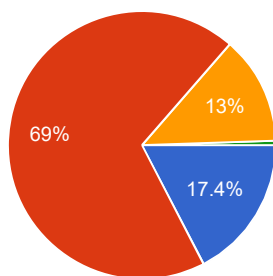
テキストとCQのいずれも読んだことがある。	114	62%
テキスト部分のみ読んだことがある。	21	11.4%
CQ部分のみ読んだことがある。	29	15.8%
知っているが、一度も読んだことはない。	18	9.8%
RPGNの章があることを知らなかった。	2	1.1%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「スタチンによる脂質低下療法は、CKDの蛋白尿を減少させるため、またCKDの腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	42	22.8%
多くの例で実施している。	127	69%
多くの例で実施していない。	15	8.2%
実施していない。	0	0%

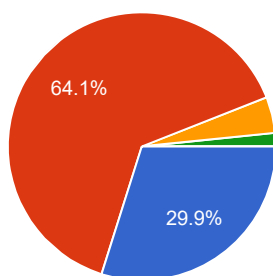
以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「メタボリックシンドロームを伴うCKD（閉経前女性とCKDステージG4、G5を除く）では、摂取エネルギー量の制限による体重減少、内臓脂肪組織の減少が腎機能低下の進行を抑制する可能性があり、推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	32	17.4%
多くの例で実施している。	127	69%
多くの例で実施していない。	24	13%
実施していない。	1	0.5%

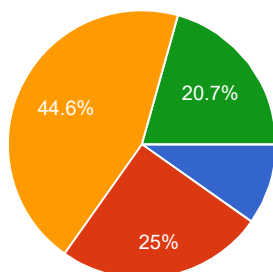
以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「中心静脈カテーテルによる透析導入をさけるため、初回穿刺の30日以前、少なくとも14日以上前に動静脈瘻または

動静脈グラフトによるバスキュラーアクセスを作成することを推奨する。」



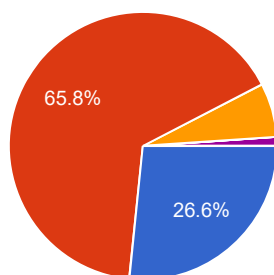
ほぼ全例で実施している。	<b>55</b>	29.9%
多くの例で実施している。	<b>118</b>	64.1%
多くの例で実施していない。	<b>8</b>	4.3%
実施していない。	<b>3</b>	1.6%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「透析導入前の腎移植（先行的腎移植）は透析療法を経てからの腎移植に比べ生命予後を改善する可能性があるため推奨する。」



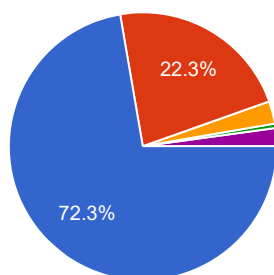
ほぼ全例で実施している。	<b>18</b>	9.8%
多くの例で実施している。	<b>46</b>	25%
多くの例で実施していない。	<b>82</b>	44.6%
実施していない。	<b>38</b>	20.7%

「高血圧を伴う高齢者の糖尿病合併CKDの腎機能障害進行を抑制するため、降圧薬療法は推奨されるか？」というCQに対し、ステートメント「高血圧を伴う高齢者の糖尿病合併CKDには、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認しながら、130/80mmHg未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する」の存在をご存知ですか？また、診療にあたりそれを参考にしますか？



知っており常に参考にする。	49	26.6%
知っておりしばしば参考にする。	121	65.8%
知っているがほとんど参考にしない。	12	6.5%
知っているが全く参考にしない。	0	0%
知らない。	2	1.1%

「血液浄化療法は造影剤腎症を抑制するため、推奨されるか？」というCQに対し、ステートメント「造影剤腎症発症の予防効果を認めないため、造影剤使用後の血液浄化療法は推奨しない」の存在をご存知ですか？また、診療にあたりそれを参考にしますか？



知っており常に参考にする。	133	72.3%
知っておりしばしば参考にする。	41	22.3%
知っているがほとんど参考にしない。	5	2.7%
知っているが全く参考にしない。	1	0.5%
知らない。	4	2.2%

「CKD診療ガイドライン2013」の小児CKDに関する内容について、ご意見があれば教えてください。（自由記載）

なし

たまにガイドラインを見返した時に目を通すことはある。常日頃診ている患者ではないので意外な発見はある。

小児は日常診療で接する機会がないため、ガイドラインの当該ヶ所を通読しておりません。申し訳ありません。

特になし

特にありません

特に無し

用いたことなし

小児CKDの診療経験が無く、小児CKDに関する内容については見た事はありません。

小児患者さんを診察する機会がないのですが、小児科はガイドライン関連がしっかり整備されているはずですが、正直、小児科の先生方が使用している腎関連ガイドラインにはどんなものがあるか知りません。CKDガイドラインがその窓口になって小児腎疾患のガイドラインを紹介してもらえると助かります。（移行医療への提言がその役割を担っているのかもしれませんが）。

### **「CKD診療ガイドライン2013」に関して、あなたの使用目的（診療以外で、教育や研究など）を教えてください。（自由記載）**

授業、試験問題の作成

商業雑誌記載の際のコンセンサスの確認

研修医への指導

若手医師、学生、パラメディカルへの紹介・教育

教育講演

研修医指導。

周辺の医師会の講演時に使用

学会発表スライド作成時に使用している

学生や研修医に指導する前にはかならず目を通すようにしています。間違っことを教えないように。

研修医の教育 Reserch Questionの作成

講演会

学生や研修医の教育時に使用。

勉強会などで使用

2012ガイドを実施する上での参考資料として活用している。

患者対象の腎臓病教室、歯科医師対象の講演会、看護学生の講義、等に参照して使用しました。

施設内の勉強会や学会発表などの資料として使用。

教育によく使用する

研修医への指導に使用

教育目的に使用している。

研修医教育・指導に用いることがある。

日常診療の参考に使っている。

一般論を第三者に説明するとき 学会で発表するとき

教育、あるいは研究目的に使用することがある。

バイブルです 常に参考にしています

専ら診療に利用する。 研究：CKDステージの区分の引用に使用する程度 教育：主に医学生に対してCKDステージの区分を導入として、腎不全の進行と管理に関する説明資料として用いる。

特にありません

実際の臨床で参考目的に使用しています。

大学での講義で参考にしている

コメディカル用の勉強会など

学会発表や英論文作成のための論文検索目的

エビデンスレベルが高くない項目では今後どのような研究をしたら良いのかというクリニカルリサーチクエスチョンの参考にしている。

研修医の指導

ステートメントを一部知っているのみ

学生教育の際にガイドラインを使用し説明

論文を書くときの参考にしています。

知識を仕入れる

学生さんや研修医の先生方にガイドラインを紹介する事があります。

運動のCKDにおける役割などを調べてみたい

一般的な教育目的

発表資料への引用

患者教育

教育で使用しています。CKDガイド2012のように自由に使用できるスライド集などがあればさらに便利かと思います。

## 「CKD診療ガイドライン2013」に関して、あなたの考える優れている点を教えてください。（自由記載）

CQ形式が便利

CKD診療が総論的に網羅されている点

実臨床の疑問に近いCQがいくつかあること。

各論が多い

疑問点に存外答えが載っている点

CQが実地臨床に即しており、殆どのCQを網羅している

幅広いCQに対して具体的な回答が多数あるため、日常診療にすぐに使用できるつくりになっていると思います。

エビデンスに基づく説明が記載されるようになった

全てのステートメントにエビデンスをつけている

evidence重視であり非常に参考になっている。

日常臨床で感じる、曖昧なままにしがちな疑問に答えているところ。CQのステートメントが簡潔であり、詳しいエビデンスなどが知りたい場合はその説明も参照できること。

基づいたエビデンスが明瞭に記載されている点

診療および教育

目標項目が明確かつ完結であり、腎臓内科は元より他科でも参考できる内容と思えます。

全体的にクリアカットである。

エビデンスについて、きちり論文も引用して書かれている。

全体の流れ、総論がすぐにわかる。

CKD診療ガイド2012より少し踏み込んだ内容になっている点。

最近のエビデンスについてよく理解できる。

管理すべき項目（例えば、血圧・脂質・尿酸など）についてそれぞれ分かりやすく記載されている。

特にありません。

エビデンスの基づいて記載されているため、信用できると思うこと。

ステートメントがわかりやすい

かならずしもRAS阻害薬が第一選択ではないということが明らか

専門医以外も参考にできるように具体的に管理目標が設定されている

項目ごとにまとまっており、専門医にとって有用であると思えます。

不明

項目がきれいにわかかれていて学生教育につかやすい

ネットから入手できる

ホームページにて公開されている点と定期的に改訂されている点です。

治療目標や推奨度が明確に記載されており、実際の臨床で使いやすいと思えます。

臨床に近い立場から作成されている

簡易かつ網羅的

evidenceのある無しが明確に記載されている点

CQ方式は調べたい内容が直接的に検索できると思えます。

**「CKD診療ガイドライン2013」に関して、あなたの考える問題点を教えてください。（自由記載）**

特になし

特にありません。

A分類を追記したのは学術的には重要だが、臨床において、特に腎臓内科以外の医師において分類が煩雑となり、参照を妨げている側面がある。

治療について、実臨床ではエビデンスの少ない対応方法もせざるを得ないこともあるが、治療の選択肢がメジャーなものに限られてしまう点。

本来エビデンスがない部分にまでエビデンスレベルを設定してしまっている項目がある。

コンプライアンス不良の患者だと実行できないことが多い。

普及の難しさを実感しております

推奨グレードC1等のまだ十分エビデンスの揃っていない項目が多く、自信を持って治療が行えない

腎臓以外の専門科の医師が持っているのをみたことがありません。（私の周りの医師の問題かもしれませんが）周知がもっとひろく行われるとよいかもしれません。

2012よりよみにくい

各論なので、全体像がみえにくい

内容が多く、なかなか十分に読み込む時間がない現実がある。

分量としてはやや多く、ハンディでない、通し読みは難しい。CKDガイドとの区別が不明確。保存期CKDと透析患者は切り離して考えるべき点が多いが、そうになっていない。

CQごとになっていることは悪くはないが、全体像がわかりにくい印象となっている。

使いづらい

CQは良いが、解説を含めると量が多すぎる感があります

CQが限られ網羅的な記載に乏しい

尿蛋白区分に少し疑問あり。

個々のCQに対する答えという形で書かれているので、たとえば、食事療法全体の治療の目標といった全体像が逆に見えにくくなっている。蛋白制限、脂質管理の目標値については同意できません。

他の医学書などに比べて読みにくいと感ずることがある。（具体的な問題点を指摘できないので申し訳ないですが。）

新しいエビデンスが出た際に

CQ形式の利点がある一方で、カバーされていない論点が出てくる可能性も考えられる。

常に各論ガイドライン(IgAN,RPGNなど)との統合性を考慮する必要がある文章が多くなってしまうため、一般内科医にはハードルが高いと思います。

問題点を挙げられるほど存じていない

重い

なし



逆に、CQ方式に知りたい内容の質問がないと、該当箇所を探すのが難しいと思います。

## 「CKD診療ガイドライン」の今後の改訂に関して、あなたのご意見やご希望を教えてください。（自由記載）

特にありません。

電子版を紙媒体のPDF化ではなく、電子版として充実（参考文献へのリンクなど）して頂けると嬉しいです。願わくば、すべての学会が統一フォームでガイドラインを作成して頂ければ、さらに素晴らしいです。

一般開業医向けの項目と、腎臓専門医向けの項目を分けられればなお良い。

治療コストも配慮した推奨があるとよいと思います、またガイドライン作成に患者代表も加えて、積極的に患者視点からの意見も取り入れるとなおよいものになると思います。

もっとシンプルに。文献集は引用文献名だけで十分。

CQ形式なので読みにくい。これまでのCQ形式ではない普通のスタイルのガイドラインに変えてほしい。

特になし。今後とも改訂をお願いいたします。

学会主導でのエビデンス構築を進めて貰いたい。その上で、『臨床研究が現在進行中』等のマークも入れて貰いたい。

定期的な改訂を行いより新しい知見を入れていって頂きたいと思います。

質問形式はかまわないが、各項目でポイントをまとめて読みやすくしてほしい

このアンケートは長すぎる

新しい治験等、改訂をしてほしい

主旨とは外れるかもしれませんが、診療ガイドラインが訴訟時に参考にされることがあるようです。そもそもガイドラインは医療者、患者にとって有益なツールとなることとして作成されたものですが、時に我々医師にとってマイナスに働くこともあるのかもしれません。その点について御配慮いただけるとありがたいです。

透析患者についての診療指針は「CKD G4以上」などに含めるのではなく、別章を設けるなどして、個別に示すべきである。

60歳以上の高尿酸血症がCKDリスクとは言えない可能性がありPLoS One 2014、実際に二次的な要因の除外の方が重要な気がします。特に脱水、利尿薬過量など。その点付記して貰うと良いと思います。

ダイジェスト版を作成していただきたいと思います

日本人のエビデンスが大事だと思います。ただ、海外でRCTで証明されていることを、日本人の観察研究だけで、そちらを優先したガイドラインができることにも非常に強い違和感と抵抗を覚えます。

新しいエビデンスが出た際に、書物としては無理であっても腎臓学会のHPなどで、新たな内容でアップデートが適宜行われればより素敵なものになると思います(誰がその作業をして誰がその内容を認定するのかなどの問題はありますが)。

上記の、カバーされない点についても考慮されること。

薬剤投与時の減量マニュアルを分かりやすいものを作って欲しい

今後は外国人についても診療する機会が増えていく可能性があり、人種ごとのエビデンスの違いなども簡単にまとめてほしい

作成委員の中にそれほど著名人でない人も含まれている

ダイジェスト版があってもいいかと思います。

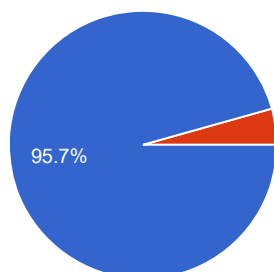
ステートメントが伝わりやすい様な記載を。現在、不明な点や今後求められるエビデンスがわかりやすい記載を

CKD患者さんが妊娠や出産を迎える際の薬剤選択、血圧などを含めた管理について日常診療では困る事が多いです。この点についても何らかの指針があるとよいのではないかと思います。

なし

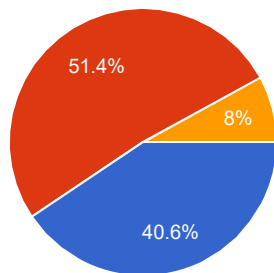
CKDのガイドラインが乱立していてわかりにくい。「CKD診療ガイド2012」：一般内科向け「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」：腎臓専門医向け「CKDステージG3b~5患者のための...ガイドライン2015」：一般内科+腎臓専門医向け という認識でよいのでしょうか。。。まとめてほしいというのが、正直な感想です。そもそもガイドラインは専門医だけでなく、非専門医も閲覧できることが大事です。対象を分けるのもいいとは思いますが、せめてタイトルに「腎臓専門医のための」「一般内科医のための」などつけていないと、非専門医の先生方はどのガイドラインを参照したらいいのか分からないのではないのでしょうか？

**厚労省松尾班「進行性腎障害診療ガイドライン2014」：「IgA腎症診療ガイドライン2014」について。厚労省研究班による「IgA腎症診療ガイドライン2014」を知っていますか？**



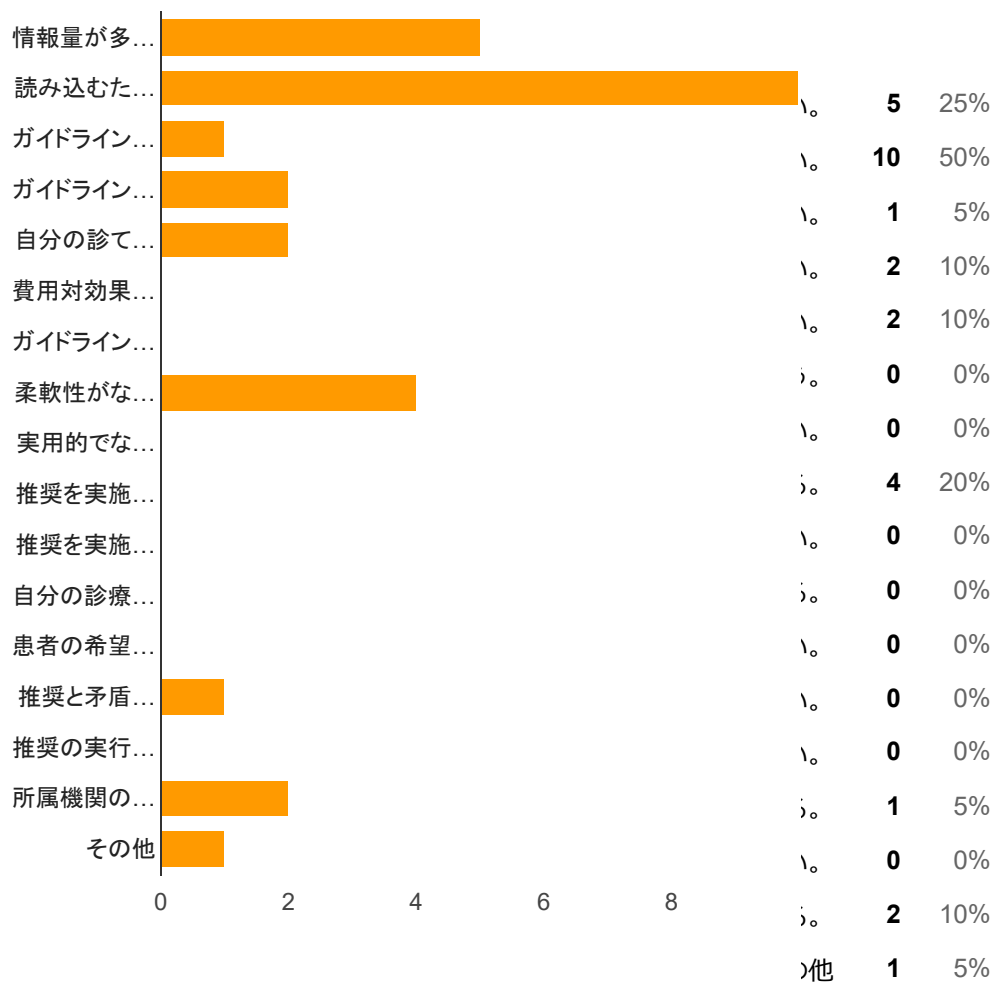
知っている。	176	95.7%
知らない。	8	4.3%

上の質問で「知っている」を選んだ方にお聞きします。「IgA腎症診療ガイドライン2014」をご自身のIgA腎症患者の診療に、どの程度参考にされていますか？

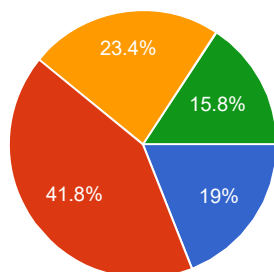


いつも参考にしている。	71	40.6%
ときどき参考にしている。	90	51.4%
あまり参考にしていない。	14	8%
全く参考にしていない。	0	0%

上の質問で「あまり参考にしていない」、「全く参考にしていない」を選んだ方にお聞きします。ガイドラインを参考にしない場合の理由は何ですか？（複数選択可）



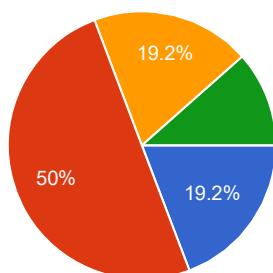
以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「尿蛋白 $\geq$ 1.0g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口ステロイド療法（プレドニゾン0.8~1.0mg/kgを約2か月、その後漸減して約6か月間投与）を推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	35	19%
多くの例で実施している。	77	41.8%
多くの例で実施していない。	43	23.4%

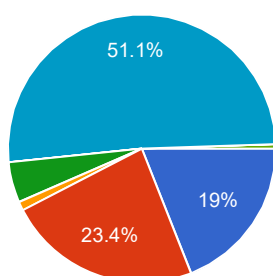
実施していない。 29 15.8%

小児科の先生方に質問いたします。以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んで下さい。「予後不良が予測される重症小児IgA腎症例に対して、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬を用いた多剤併用療法は、尿蛋白減少と糸球体硬化の進行阻止、腎機能予後の改善に効果があり推奨される。」



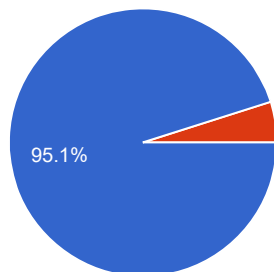
ほぼ全例で実施している。	5	19.2%
多くの例で実施している。	13	50%
多くの例で実施していない。	5	19.2%
実施していない。	3	11.5%

ケーススタディ：尿蛋白0.5～1.0g/日、eGFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上のIgA腎症患者への初期治療として、どの治療方法を選択しますか？ 一つ選んで下さい。



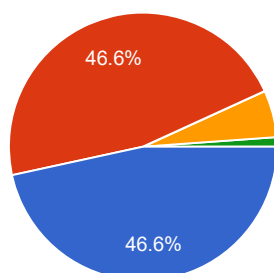
RA系阻害薬と副腎皮質ステロイド薬の併用投与	35	19%
RA系阻害薬単独投与	43	23.4%
副腎皮質ステロイド薬（経口ステロイド薬）単独投与	2	1.1%
副腎皮質ステロイド薬（静注パルス療法）単独実施	9	4.9%
免疫抑制薬（ミゾリピン、アザチオプリン、シクロフォスファミド）投与	0	0%
扁桃摘出術+ステロイドパルス療法（RA系阻害薬の有無は問わない）	94	51.1%
抗血小板薬療法あるいは抗凝固薬の単独投与	0	0%

「ネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」について。厚労省研究班による「ネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」を知っていますか？



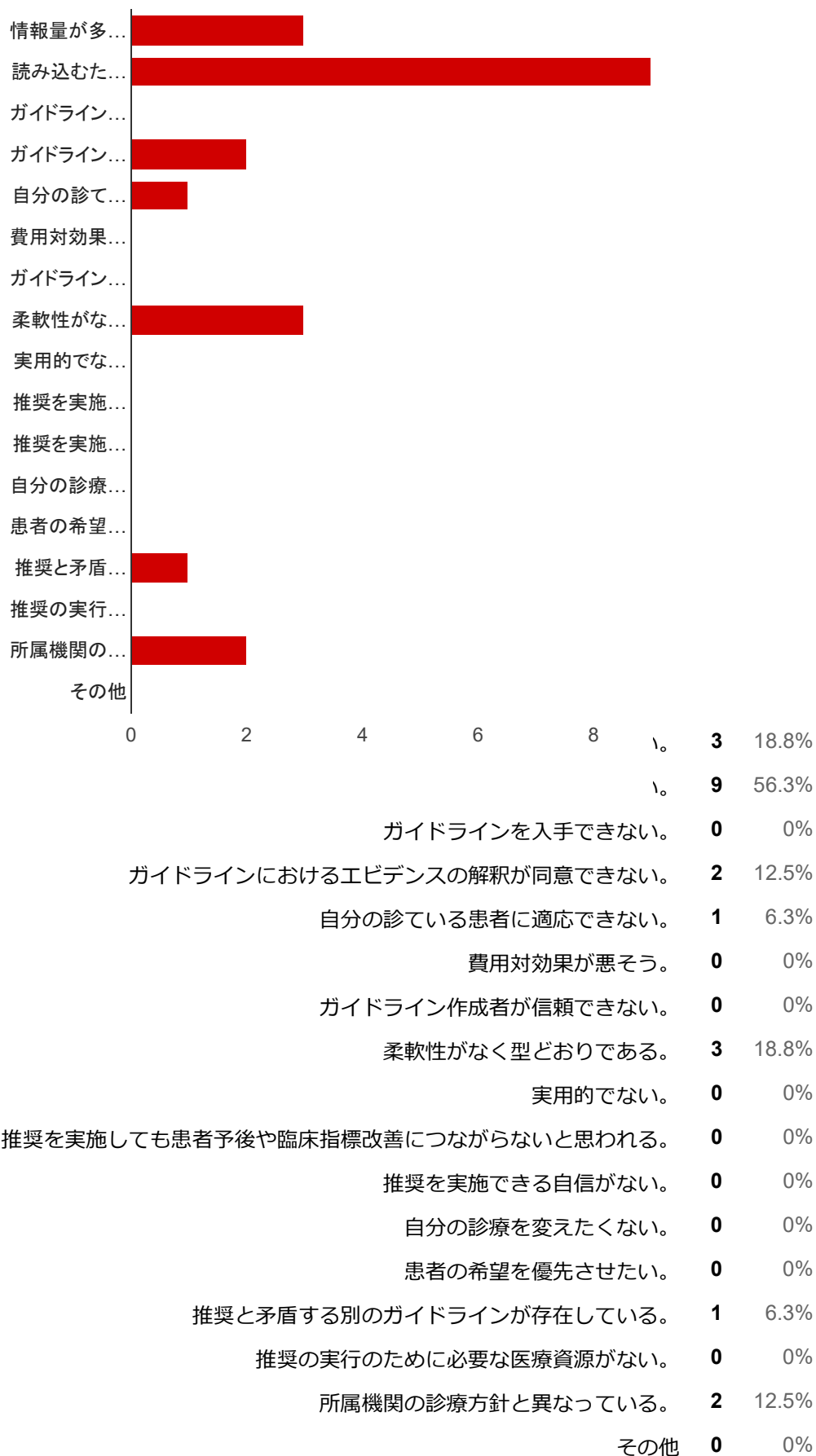
知っている。	175	95.1%
知らない。	9	4.9%

「ネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」をご自身のネフローゼ症候群患者の診療に、どの程度参考にされていますか？上の質問で「知っている」を選んだ方にお聞きします。

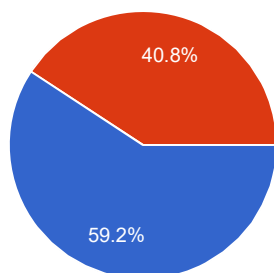


いつも参考にしている。	82	46.6%
ときどき参考にしている。	82	46.6%
あまり参考にしていない。	10	5.7%
全く参考にしていない。	2	1.1%

上の質問で「あまり参考にしていない」、「全く参考にしていない」を選んだ方にお聞きします。ガイドラインを参考にしない場合の理由は何ですか？（複数選択可）

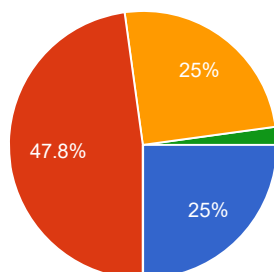


以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「RA系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候群\*において、尿蛋白減少効果があり推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	<b>109</b>	59.2%
多くの例で実施している。	<b>75</b>	40.8%
多くの例で実施していない。	<b>0</b>	0%
実施していない。	<b>0</b>	0%

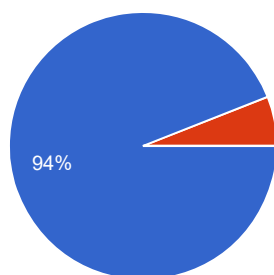
以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「ステロイド・免疫抑制剤で治療中のネフローゼ患者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する。」



ほぼ全例で実施している。	<b>46</b>	25%
多くの例で実施している。	<b>88</b>	47.8%
多くの例で実施していない。	<b>46</b>	25%
実施していない。	<b>4</b>	2.2%

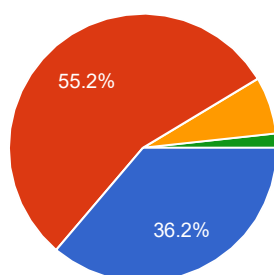
「多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2014」について。厚労省研究班による「多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2014」を知っていますか？





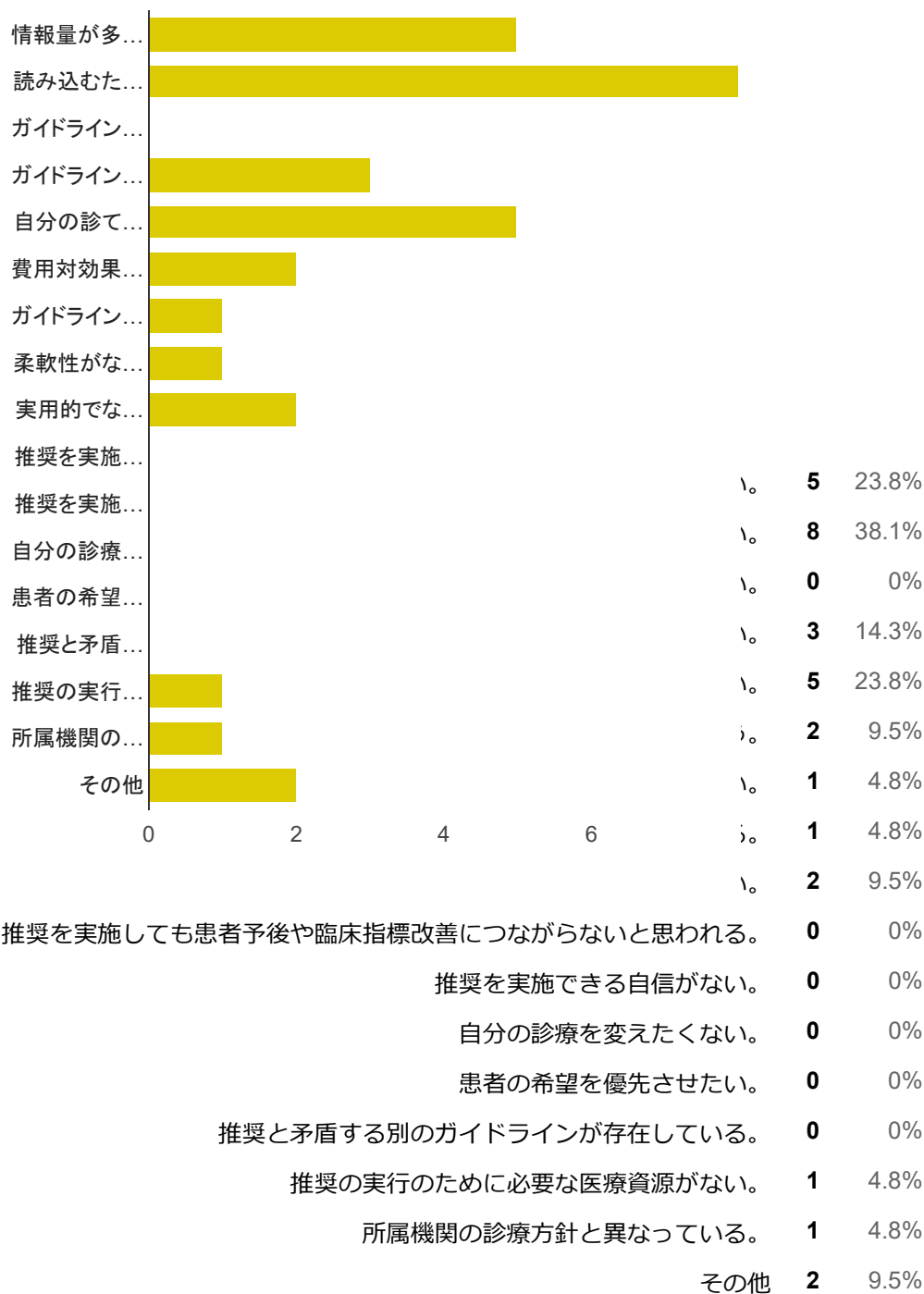
知らない。 6%    94%

上の質問で「知っている」を選んだ方にお聞きします。「多発性嚢胞腎 (PKD)診療ガイドライン2014」をご自身のPKD患者の診療に、どの程度参考にされていますか？

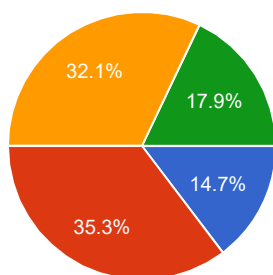


いつも参考にしている。	63	36.2%
時々参考にしている。	96	55.2%
あまり参考にしていない。	12	6.9%
全く参考にしていない。	3	1.7%

上の質問で「あまり参考にしていない」、「全く参考にしていない」を選んだ方にお聞きします。ガイドラインを参考にしない場合の理由は何ですか？（複数選択可）

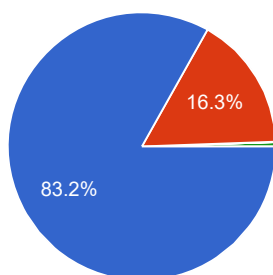


以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「トルバプタンは、Cock-Croft換算式によるクレアチンクリアランス60mL/分以上かつ両腎容積750ml以上のADPKDにおいて、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示されており、その使用を推奨する。しかし、クレアチンクリアランス60ml/分未満あるいは両腎容積750ml未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。」



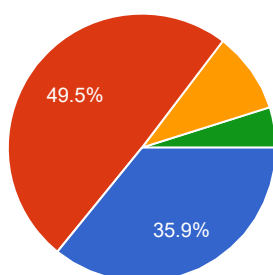
ほぼ全例で実施している。	<b>27</b>	14.7%
多くの例で実施している。	<b>65</b>	35.3%
多くの例で実施していない。	<b>59</b>	32.1%
実施していない。	<b>33</b>	17.9%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「ADPKDでは脳動脈瘤の罹患率が高く、破裂の危険性も高いため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。」



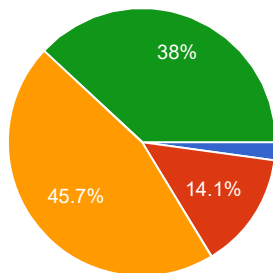
ほぼ全例で実施している。	<b>153</b>	83.2%
多くの例で実施している。	<b>30</b>	16.3%
多くの例で実施していない。	<b>0</b>	0%
実施していない。	<b>1</b>	0.5%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「ニューキノロン系抗菌薬はADPKDの嚢胞感染治療に有効である可能性があり、推奨する。」



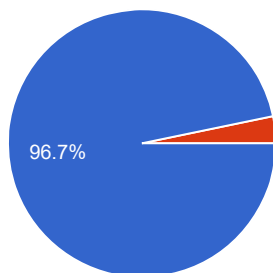
ほぼ全例で実施している。	<b>66</b>	35.9%
多くの例で実施している。	<b>91</b>	49.5%
多くの例で実施していない。	<b>18</b>	9.8%
実施していない。	<b>9</b>	4.9%

以下のステートメントについて、ご自身の実際の臨床における実施状況で最も近いものを選んでください。「腎動脈塞栓療法は末期腎不全ADPKDの腎容積縮小のために有効であり推奨する。」



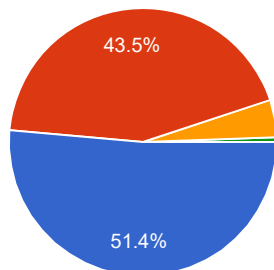
ほぼ全例で実施している。	<b>4</b>	2.2%
多くの例で実施している。	<b>26</b>	14.1%
多くの例で実施していない。	<b>84</b>	45.7%
実施していない。	<b>70</b>	38%

「急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」について。厚労省研究班による「急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」を知っていますか？



知っている。	<b>178</b>	96.7%
知らない。	<b>6</b>	3.3%

「急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」をご自身のRPGN患者の診療に、どの程度参考にされていますか？上の質問で「知っている」を選んだ方にお聞きします。

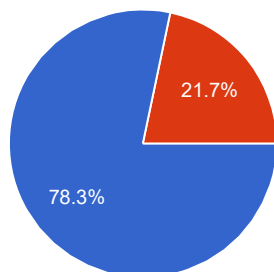


いつも参考にしている。	91	51.4%
ときどき参考にしている。	77	43.5%
あまり参考にしていない。	8	4.5%
全く参考にしていない。	1	0.6%

上の質問で「あまり参考にしていない」、「全く参考にしていない」を選んだ方にお聞きします。ガイドラインを参考にしない場合の理由は何ですか？（複数選択可）

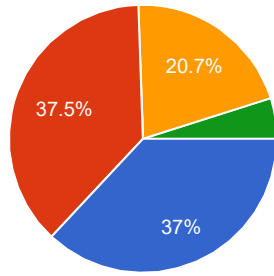


2-1. ステートメント(CQ18)では、「RPGNの初期治療後においては、可能な限り8週以内にPSL換算20mg/日未満まで減量することを推奨する」と目標を示しています。では、ご自身の診療にあたり「8週以内にPSL換算20mg/日未満まで減量する」ことを意識していますか？



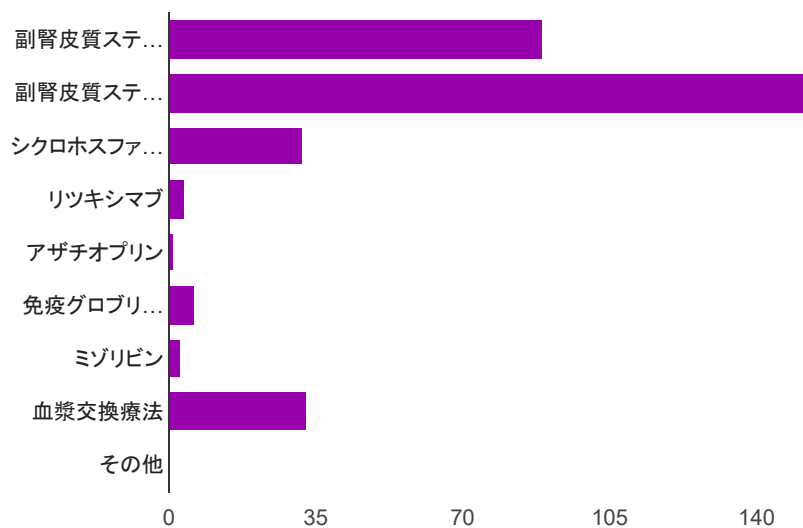
意識している。 144 78.3%  
 意識していない。 40 21.7%

その達成率はどの程度ですか？



80%以上	68	37%
50~80%	69	37.5%
20~50%	38	20.7%
20%未満	9	4.9%

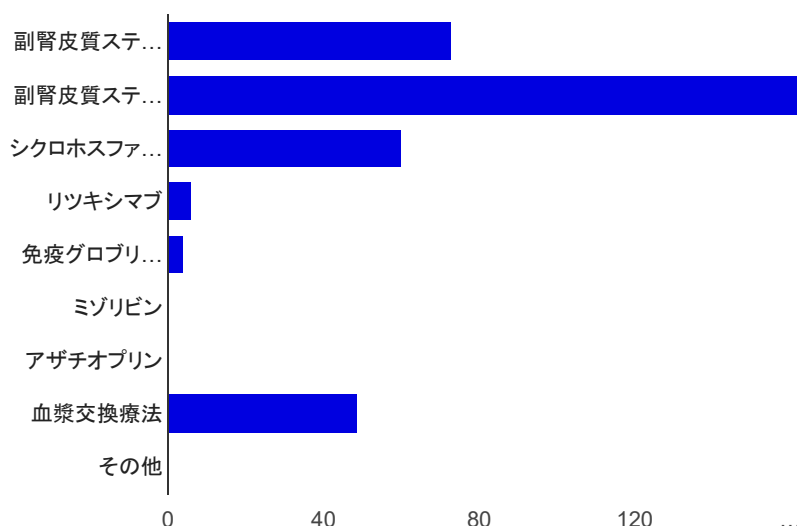
ケーススタディー：73歳、急性間質性肺炎を合併したANCA陽性急速進行性腎炎の症例（Cr 4.5mg/dl, CRP 11mg/dl）に対して、初回治療として第一選択で行う治療を下記より選択してください。（複数選択可）



副腎皮質ステロイド薬	89	48.4%
副腎皮質ステロイドパルス療法	152	82.6%
シクロホスファミド	32	17.4%
リツキシマブ	4	2.2%
アザチオプリン	1	0.5%
免疫グロブリン大量静注療法	6	3.3%
ミゾリビン	3	1.6%

血漿交換療法	33	17.9%
その他	0	0%

ケーススタディー：55歳、急性間質性肺炎を合併したANCA陽性急速進行性腎炎（Cr 7.0mg/dl, 要透析, CRP 11mg/dl）の症例に対して、初回治療として第一選択で行う治療を下記より選択してください。（複数選択可）



副腎皮質ステロイド薬	73	39.7%
副腎皮質ステロイドパルス療法	164	89.1%
シクロホスファミド	60	32.6%
リツキシマブ	6	3.3%
免疫グロブリン大量静注療法	4	2.2%
ミゾリビン	0	0%
アザチオプリン	0	0%
血漿交換療法	49	26.6%
その他	0	0%

厚労省松尾班「進行性腎障害診療ガイドライン2014」全体について。厚労省研究班による進行性腎障害診療ガイドライン2014（IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、多発性嚢胞腎）に関して、あなたの使用目的（診療以外で、教育や研究など）を教えてください。（自由記載）

教育

研修医や学生指導

教育に用いている。



治療方針の確認

研修医指導

まだ一部しか読めておらず全体を把握できておりませn。

講演会

学生や研修医の教育時。

医学部生、初期研修医の教育の時に、かならずくわしく紹介しています。

勉強会

講演などをする際に参考にしている。

院内の勉強会、研究の資料として。

教育目的に使用している。

研修医教育・指導で用いることがある

日本人のエビデンスは大事ですが、海外でRCTで証明されていることより日本時の観察研究でのエビデンスが重要視されていることに非常に違和感と抵抗を覚えます。たとえば、海外ではANCA腎炎に対してステロイド単剤で治療するというのはどのガイドラインを探しても全く選択肢にすら挙がっていません。シクロフォスファミド、MPA、あるいはMTXと併用するのが常識です。もし、日本人は多人種に比べてステロイドの有効性が高いというのなら、日本人の観察研究データと年齢や性別、血管炎の重症度をマッチングした海外のデータを比べてステロイド単剤で、海外のステロイド+免疫抑制剤と同様の寛解率及び再発率であるというデータをきちんと出すべきです。

学会の発表

教育に使用する可能性がある。

教育：IgA腎症の腎生検において、H-gradeの確認と指導に使用

特になし

診療に際して使用しています。

大学での講義で参考にしている

研修医への教育 論文検索

診療にわずかに参考にする

知識を仕入れる

自分の診療をしている中で、わからないことがあった際に調べるのに使用しています。

学生さんや研修医の先生方にガイドラインを紹介する事があります。

研修医への教育資料として活用しています。

なし

発表資料への引用

患者教育

教育に使用しています。

**厚労省研究班による進行性腎障害診療ガイドライン2014 (IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、多発性嚢胞腎) に関して、あなたの考える優れている点を教えてください。(自由記載)**

ステロイドをむやみに使いすぎないことが強調されている点  
フローチャートがわかりやすい  
各々の疾患に出会ったときに指針となる。  
エビデンスを明記している点  
CQ方式にして、問題点を整理したこと  
情報量が多く、診療に疑問に答える形で使用しやすいと思います。  
勉強会  
内容が理解しやすい。  
頻繁に改訂されている点。  
エビデンス収集が、かなり出来ている。  
具体的な診療方針の検討に有用。  
特になし  
治療方針がわかりやすい。  
ステートメントがわかりやすい  
わかりにくい分野ではありますがしっかりとまとめられており、非常に使いやすいです。  
すぐれてる点を申せるほど読み込んでいない  
自分の診療をしている中で、わからないことがあった際に調べるのに使用しています。  
CKDガイドラインと同様にホームページにて公開されており、改訂されていることはとても助かっており、優れた点であると思います。  
重症度分類とそれによる治療指針がわかりやすく解説されている点。  
なし  
治療選択に幅がある  
簡易的  
CQ方式はわかりやすい。ダイジェストだけ読んでも内容がかなり把握できるのはとてもよいことだと思います。

**厚労省研究班による進行性腎障害診療ガイドライン2014 (IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、多発性嚢胞腎) に関して、あなたの考える問題点を教えてください。(自由記載)**

感染症など合併症対策に関する情報が少ない  
ADPKDのGLは多くの問題がある。特に利益相反。なぜトルバプタンの対照群がプラセボのものを引用するのか。水分摂取負荷がADPKD進行抑制は動物実験、人でも古くより知られている。ならば、対照群は水分摂取励行群である必要があ

る。TEMPO studyは対照群の倫理性の担保をクリアできていないと考えている。さらに同試験結果はFDA認可が下りない状態で国産薬剤を優遇した可能性を否定できない。GL作成者、担当者もTEMPO studyに近い者が多い。本試験は水分摂取励行群との対比で再検討すべきである。

嚢胞腎の脳動脈スクリーニングは家族歴がなければ施行しないのがスタンダードだと思っておりました。医者が安心できる、という以外に有用性はあるのでしょうか。日本だとMRIへのアクセスがよいから許されるとのご判断でしょうか。

エビデンスは日進月歩であること

論文が無いとエビデンスとしては出てこないこと。インパクトのない研究は論文化されない。

情報量が多く全体を把握することが困難です。

エビデンスの解釈が理解できない。

勉強会

特になし。

保険的に適応外の治療も含まれている。

上記の通りです。IgA腎症についてステロイド以外の免疫抑制剤の効果については、全くエビデンスがありません。にもかかわらず、MPAやアザチオプリンなどを考慮してもよいというステートメントがどこからでてきているのか全く理解に苦しみます。全くガイドラインにの解釈に同意できません。

特になし。

特になし IgA腎症のケーススタディーは年齢は考慮されないのでしょうか

特にありません。

画一的な治療にならないように、中身をしっかりと読む必要がありますが、なかなか時間がとれず、全てを見るのが難しいです。

問題点を申せるほど読み込んでいない

自分の診療をしている中で、わからないことがあった際に調べるのに使用しています。

なし

特になし

IgA腎症の扁桃摘出に関しては、これだけ多数の患者がいるにも関わらず、未だに扁桃摘出の意義が不透明のままであり、日本の学会として大規模な試験でエビデンスを出すことを行っていただきたいと思います。

以前のガイドラインより内容が薄くなったような気がします。

**厚生省研究班による進行性腎障害診療ガイドライン（IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、多発性嚢胞腎）の今後の改訂に関して、あなたのご意見やご希望を教えてください。（自由記載）**

特にありません。

特になし

いつも診療の参考にさせていただいております。患者視点での推奨の決定や治療選択などがあるとよりよいものになると思います。

検証して数年単位で改定していくのが良いと思う。

利益相反はより鮮明にすべきである。ガイドライン担当者が各々の所属機関の論文引用を多用している傾向がある。ガイドラインの担当章はシステムティックレビューチームを中心とし、本来その担当分野に関わっていない者たちで作成すべきである。現行の体制では問題があると思う。

CQ形式なので読みにくい。これまでのCQ形式ではない普通のスタイルのガイドラインに変えてほしい。

5年毎の改訂

学会としてエビデンスがない治療に関して穴を埋めていくような臨床研究を推進して、出版にこぎ着ける

勉強会

リツキシマブに関する情報を詳しくしていただきたい。

もう少しコンパクトにまとまっていた方がよい。他のガイドラインとの統一をはかるべき。

本アンケートにおいてIgA腎症のケーススタディーは年齢を表記しないと判断できない。若年と高齢では方針は異なる

日本人のデータは大事ですが、上記に述べたように、海外のデータとの比較検討をもっと慎重に行ったうえでガイドラインが作成されることを望みます。

現在の形式、内容でのupdateで特に問題はない。

動画での説明などがあるとわかりやすいかもしれません。

ステートメントがわかりやすく伝わり、かつ今後の研究課題がわかりやすいほうがよい。

電子書籍も発行していただけると嬉しいです。

自分の診療をしている中で、わからないことがあった際に調べるのに使用しています。

CKDガイドラインと同様に、IgA腎症やネフローゼ症候群、RPGNの患者さんで妊娠や出産を迎える際の薬剤選択、血圧などを含めた管理について日常診療では困る事が多いです。今のところADPKDではそのような経験はありませんが今後直面した場合困ると思います。この点についても何らかの指針があるとよいのではないかと思います。

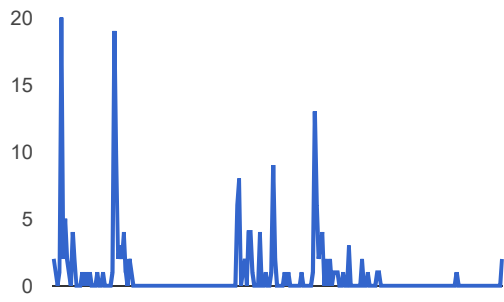
リツキシマブやマルチターゲット療法に関する記載があるとよいと思います。

なし

、

今後ガイドラインが改定される度にどの部分が前回のガイドラインと変わったのかをまとめていただけるとわかりやすいと思います。

## 1日の回答数



**平成 28 年度**  
**JSN 公的研究班研究成果合同発表会**

**平成 28 年度  
厚生労働省科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業・難治性疾患等実用化研究事業・障害者対策総合研究事業  
合同研究成果発表会**

10:30～10:40 日本腎臓学会理事長、ご来賓挨拶

10:40～11:00 平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患等政策研究事業)  
「今後の慢性腎臓病(CKD)対策のあり方に関する研究」

研究代表者: 柏原 直樹(川崎医科大学腎臓・高血圧内科)

11:00～11:20 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金  
「臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業腎臓病データベースの拡充・連携強化と包括的データベースの構築」

研究代表者: 柏原 直樹(川崎医科大学腎臓・高血圧内科)

(紹介)日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究」

研究代表者: 南学 正臣(東京大学大学院医学系研究科腎臓内分泌内科)

11:20～12:30 厚生労働省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」前半

研究代表者: 丸山 彰一(名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科)

12:30～13:00 昼食

13:00～13:50 厚生労働省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」後半

研究代表者: 丸山 彰一(名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科)

13:50～14:55 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に 関する研究」前半

研究代表者: 山縣 邦弘(筑波大学医学医療系腎臓内科学)

- 14:55～15:05 休憩
- 15:05～15:50 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究」後半  
研究代表者:山縣 邦弘(筑波大学医学医療系腎臓内科学)
- 15:50～16:20 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類—病理—バイオマーカーを統合した診断法の開発」  
(「厚生労働科学研究補助金(難治性疾患政策研究事業)指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発」を含む)  
研究代表者:和田 隆志(金沢大学腎臓内科)
- 16:20～16:30 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「メガリンを標的とした腎機能温存・再生療法の開発」  
研究代表者:斎藤 亮彦(新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学講座)
- 16:30～16:40 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立」  
研究代表者:伊藤 裕(慶應義塾大学内科腎臓内分泌代謝内科)
- 16:40～16:50 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「新規バイオマーカーを用いたスコア法によるIgA腎症早期発見・早期診断を介した透析移行ゼロ化に向けた試み」  
研究代表者:鈴木 祐介(順天堂大学医学部腎臓内科)
- 16:50～17:00 日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「霊長類を用いた再生腎臓による実践的前臨床試験」  
研究代表者:横尾 隆(東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)
- 17:00～17:05 事務局連絡(厚労省・AMED)



平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (免疫アレルギー  
疾患政策研究分野)))

「今後の慢性腎臓病 (CKD) 対策のあり方に関する研究」

【研究分担者・研究協力者】

岡田浩一 (埼玉医科大学)、守山敏樹 (大阪大学)、南学正臣 (東京大学)、丸山彰一 (名古屋大学)、要伸也 (杏林大学)、藤元昭一 (宮崎大学)、旭浩一 (福島県立医科大学)、山縣邦弘 (筑波大学)、和田隆志 (金沢大学)、今田恒夫 (山形大学)、湯澤由紀夫 (藤田保健衛生大学)、安田宜成 (名古屋大学)、伊藤孝史 (島根大学)

【発表抄録】

本研究班は CKD 対策に関する既存の研究成果やガイドライン、関係団体等による取組をもとに現状を分析、評価し、課題を抽出し、全ての CKD に関する具体的対策を提言し、CKD の医療水準の向上を実現し、ひいては腎不全、腎代替療法への移行を阻止することを活動目的としている。

具体的には、1)CKD 発症予防、早期発見・早期介入、重症化予防の各段階での各種取組を評価、統括し、全国展開できる体制の構築を目指す。2)CKD 対策に関与する各職種 (かかりつけ医、腎専門医、保健師、栄養士等) の CKD 各段階における役割を明確化し、3) 連携基準を明確し、地域の実情に応じた柔軟性のある実施可能な連携方法を提示する。総じて CKD 対策を牽引する司令塔、駆動力の構築を目指す。

1) 既存の研究成果やガイドライン等のとりまとめ、普及に向けた取組の分析

AMED や厚生労働省の研究として、あるいは学会事業として CKD 対策を目的として諸種のガイドライン、マニュアル、データベース等が作成されている。これらの診療現場への普及率、活用度を評価し、より広く普及・浸透させる上での課題を抽出し、解決策を提示する。

CKD 対策の 3 ステップ (発症予防、早期発見・早期介入、重症化予防) の担い手は、市民、保険者、自治体、保健師、かかりつけ医、非腎臓専門医、腎専門医であり、各層への持続的な普及・啓発活動が必要である。現状を整理し、ガイドライン等の普及にあたっての課題を抽出する。

2)CKD 診療連携の普及・実用化

2-1) CKD 重症度分類の普及

日本腎臓学会では、かかりつけ医を対象として原疾患を問わず使用できる「CKD 重症度分類 (CKD 診療ガイド 2012)」を作成したが、その普及は十分とは言えない。そこで、地方自治体、関係学会や医師会における取組例を分析し、重症度分類、専門医への紹介基準を現場により普及・徹底するための具体的方策を提言する。

食事・生活習慣改善、血圧管理、蛋白尿減少等による介入が CKD 対策に必要であり、

かかりつけ医・専門医の連携、管理栄養士等の多職種による包括的介入が有効であることが確立されている。地方自治体、各都道府県 CKD 対策会議、関係学会や医師会における取等を分析する。

## 2 - 2) CKDにおける診療連携の在り方

地域連携の方法及びそのために必要な人材や必要な技量、資源等について提言する。同時に各職種の役割の明確化、連携基準・方法を提言する。FROM-J 研究では、かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する CKD 患者の重症化予防のための診療システムの有用性が検討された。その成果の利活用法を検討する。

## 3) 「今後の腎疾患対策のあり方について」の更新に資するデータ収集

平成 20 年度版の更新にとどまらず、行政的に重要な課題となっている小児成人期移行医療のあり方や、災害対策、さらには、海外の CKD 医療の現状と対策、高齢者 CKD 診療のあり方、腹膜透析のあり方等についてのデータや取組に関する情報の収集を行う。

本発表会ではこれまでの活動内容を報告する。

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業)**  
**「腎臓病データベースの拡充・連携強化と包括的データベースの構築」**

**【研究分担者・研究協力者】**

岡田美保子（川崎医療福祉大学）、横山仁（金沢医科大学）、南学正臣（東京大学）、山縣邦弘（筑波大学）、和田隆志（金沢大学）、中島直樹（九州大学）、杉山斉（岡山大学）、丸山彰一（名古屋大学）

**【発表抄録】**

日本腎臓学会（JSN）は日本医療情報学会（JAMI）と共同し、厚生労働省臨床効果データベース事業実施団体に採択（26年補正予算、27年4月繰越開始）され、新規全国規模の包括的CKD臨床効果情報データベース（J-CKD-DB）の構築に着手した。CKDはeGFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満、あるいはタンパク尿（+）で定義され、個々の腎疾患を包含する広範な概念である。

J-CKD-DBはSS-MIX2を用し、電子カルテ情報からCKD該当例のデータ（患者基本情報、処方、検査値等）を自動抽出しDB化するものである。29年3月末まで第1期8病院（推計7-8万人）の基盤を整備しデータ抽出を行う予定である。

一方、JSNは腎臓病に関する規模の異なる複数のデータベース（DB）を構築してきた。(1)腎生検レジストリ（Japan Renal Biopsy Registry：J-RBR）；UMINを介して手入力で腎生検症例を登録、(2)各種腎疾患DB（J-RBRから生成）；難治性ネフローゼ症候群（JNSCS）、IgA腎症（J-IGACS）及び糖尿病性腎症（JDNCs）等の疾患単位のDB、である。(1)、(2)はいずれも、Web入力であるため入力負荷が大きく、数10万人規模以上のDB構築が困難等の課題に直面していた。またJ-CKD-DBとの連結方法も未開発である。

本研究では、上記課題を克服し、腎臓病に関する全国規模の包括的DBを構築し、腎臓病の実態調査、予後規定因子の解析、腎臓病診療の質向上、健康寿命延伸に寄与することを目的とする。具体的には(1)構築中のJ-CKD-DBを拡充し、対象施設・登録患者数を飛躍的に増大させる（最終～30万人規模）。(2)既存の疾患別腎臓病DB（J-RBR、J-IGACS、JDNCs等）との連結方法を確立し、より包括的かつ重層的な本邦初の全国規模のDB構築を行う。(3)将来的に他領域DBとの相互運用可能なDBを構築し、将来の大規模データ解析を可能にする、以上を目標としている。

本DBにより腎臓病診療の実態調査、横断・縦断研究等が可能になり、死亡、心血管系疾患、末期腎不全等のアウトカムの発症頻度、リスク因子を評価可能となる。また厚生労働科学研究「難治性腎疾患に関する調査研究」を支援することも可能となる。得られたエビデンスをガイドライン改定に活かし、医療の質向上に貢献できる。ガイドラインの普及、遵守率、阻害因子も分析可能である。標準医療への準拠率を測定することで、医療の質評価が可能となる。以上の過程を円環的に循環させることで、遵守可能で完成度の高いガイドラインの作成が可能となり、診療の質向上・均霑化に貢献することを目指している。

将来的にナショナルレセプトデータベースへの連結、レセプト情報との突合が可能となれ

ば、医療費負担の実態、医療行為、薬剤療法等に関する正確な費用対効果分析が可能となる。

平成29年3月末を目標として、8大学病院からのDBが構築されつつある。J-RBR登録症例にフラグを立てることにより識別が可能となり、J-CKD-DBとJ-RBRとの部分的な連携が可能となりつつある。29年度も継続してDBの拡大と他DBとの連結法の開発に取り組む所存である。

平成 28 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」  
疾患登録・調査研究分科会

**【研究分担者・研究協力者】**

研究分担者 横山 仁・金沢医科大学(責任者・登録調査)、旭 浩一・福島県立医科大学(全国アンケート調査)、長田道夫・筑波大学(病理診断調査)、服部元史・東京女子医科大学(小児科調査)、安藤昌彦・名古屋大学(疫学)

研究協力者 疾患登録・腎病理診断調査：佐藤 博・東北大学、他 37 名  
全国アンケート：渡辺毅・福島労災病院、他 1 名

**【背景・目的】**

少子高齢化する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。

**【方法】**

腎臓病総合レジストリーに 2007 年 7 月より 2016 年 6 月までに登録された 33,960 件(JRBR 31,409 件; JKDR 1,711 例; 糖尿病, JDMCS 535 例; 慢性腎臓病/保存期腎不全; CKD/CRF304 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 33,412 例を抽出し、重点疾患別の臨床評価および CGA 分類に基づくリスクと登録時の慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準による検出率を検討した。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 腎症および紫斑病性腎症は、それぞれ 9,454 件(J-RBR の 30.1%)、951 件(IgA 腎症の 10%)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 7,728 件が抽出され、うち腎生検は 7,340 件(95.0%)に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は 1,927 例(腎生検施行 1,863 例, 96.2%)であり、多発性嚢胞腎(PKD)は 409 例であった。

これについて、全国疫学アンケート調査の 2007 ~ 2015 年度の日腎研修施設における新規受療患者推計数の比較では RPGN において 2011 年度から認められた経年的増加傾向は 2014 年度から鈍化傾向が続いていた。

eGFR からの CGA 分類 G stage では、G1 7,705 例(23.1%)、G2 9,788 例(29.3%)、G3a 5,416 例(16.2%)、G3b 4,609 例(13.8%)、G4 3,336 例(10.0%)、G5 2,529 例(7.6%)であった。さらに、CGA 分類高リスク(赤)は、判定可能であった 33,402 例中 13,405 例(40.1%)であり、うち IgA 血管炎が 21%を占めた。また、全例が慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準で検出された。

重点疾患の発症ピークは人口動態に対応し、IgA 腎症では女性における増加を反映して 20～49 歳と 2010～2014 年の人口第 1 ピークに、ネフローゼ症候群および RPGN では、60～79 歳と第 2 ピーク（高齢層）に一致していた。

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。また、病理診断精度管理に関して、病因分類・病型分類の概念の重複や病型分類の定義が曖昧なことが精度に影響していると思われ、これらを踏まえた登録内容の改善を検討した。

#### **【考察とまとめ】**

今後の人口動態の変化による重点疾患の構造変化が推測され、これに対応した超高齢者を含む早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患の診療連携・指針整備および基礎となる病理診断が重要と考えられた。

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業  
 (難治性疾患克服研究事業)  
 「難治性腎疾患に関する調査研究」  
 IgA 腎症ワーキンググループ

【研究分担者・研究協力者】

リーダー	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
サブリーダー	鈴木 祐介	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
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
	市川 大介	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	伊藤 孝史	島根大学医学部腎臓内科
	内田 俊也	帝京大学医学部内科
	小倉 誠	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	香美 祥二	徳島大学医学部小児科
	片渕 律子	福岡東医療センター内科
	木村健二郎	東京高輪病院
	佐藤 光博	仙台病院腎センター内科
	柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	柴田 孝則	昭和大学医学部腎臓内科
	清水 章	日本医科大学解析人体病理学
	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
	白井 小百合	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	鈴木 仁	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
	坪井 伸夫	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	富野康日己	順天堂大学
	西野 友哉	長崎大学医学部第二内科
	橋口 明典	慶應義塾大学医学部病理学
	幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター腎臓内科
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科
	久野 敏	福岡大学医学部病理学
	堀越 哲	順天堂大学医学部腎臓内科
	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
	松崎 慶一	京都大学環境安全保健機構健康管理部門 / 附属健康科学センター
	宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	安田 隆	吉祥寺あさひ病院内科
	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
	横尾 隆	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科

## 【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. 背景・目的

わが国の予後分類（組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化）の妥当性を検証し、これをさらにブラッシュアップするため、新規 IgA 腎症患者の臨床病理所見と腎機能予後や各種治療に対する反応性との関連を、可能な限り長期間（10 年以上）の前向き研究により明らかにする。

### 2. 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、①腎生検にて新たに IgA 腎症と診断された症例、②本研究への登録に文書による同意が得られる症例、③腎生検標本（総糸球体数 10 ヶ以上を必須とする）の検討・解析が可能な症例、④腎生検後に長期間の経過観察が可能な症例、の症例登録基準を満たす症例について、診断後 1 年以内に登録用紙（エクセルファイル）を登録センター（慈恵医大腎臓・高血圧内科医局内事務局 FAX 03-3433-4297）に E-mail で送付するとともに、患者の腎生検組織標本を慶應義塾大学医学部病理学教室に送付する。バーチャルスライドの同一切片上の腎病変を 5 名の腎病理医が評価し、オックスフォード分類、組織学的重症度を決定する。参加施設は、登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報を記載したファイルメーカーファイルを 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 のスロープ、血清 Cr の 50% 増、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）以下の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。上記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し、また各リスク群および重症度について各種治療（ステロイド薬、扁桃摘、RA 系阻害薬）の有無により上記項目を比較する。

解析方法は Logistic 解析、Log-rank test および Cox 解析を用いる。

### 3. 結果

平成 26 年 10 月末の時点で、登録症例は目標とする 1,000 例を達成することができたが、登録後早期に追跡不可能となる症例も散見されたため、平成 27 年 8 月末をもって新規登録を締め切った。最終的に、倫理委員会または治験審査委員会（IRB）による本研究のプロトコルの承認を得た施設は 51 施設、登録症例は 1,131 例であり、このうち臨床データ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、平成 28 年 10 月時点で、それぞれ 1,101 例（97.3%）および 918 例（81.2%）である。1,131 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 131 例（12%）であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.6 g/日、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ



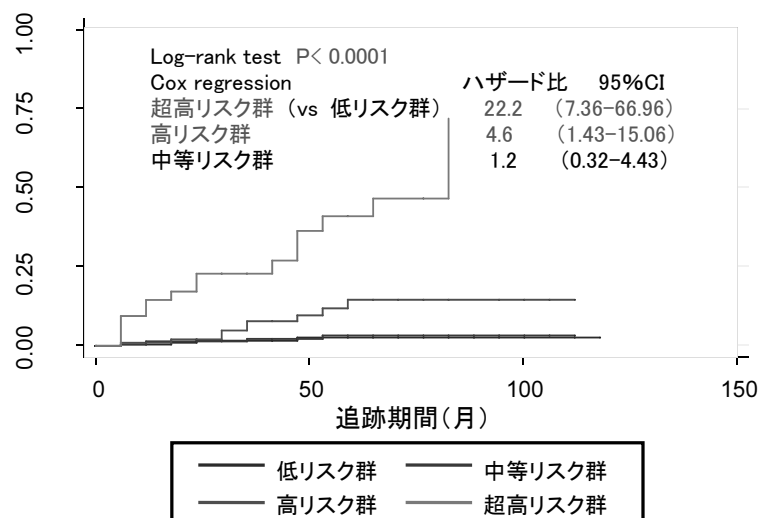
れ 1.0 mg/dl および 75.6 ml/分 /1.73 m<sup>2</sup> であった。臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった 592 例では、低リスク群 238 例 (40%)、中等リスク群 212 例 (36%)、高リスク群 101 例 (17%)、超高リスク群 41 例 (7%) であった。このうち、予後調査の対象とした 562 例の腎生検時臨床的背景を表 1 に示す。

表 1. 各リスク群における臨床的背景の比較 (562 例)

	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	101 : 121	94 : 106	50 : 49	25 : 16	ns
年齢 (歳)	30.4	35.8	47.5	41.9	< 0.0001
血圧 (mmHg)	115/70	121/74	128/79	140/84	< 0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.21	0.73	1.15	2.16	< 0.0001
eGFR (ml/min)	89.5 ± 25.6	83.8 ± 25.7	52.9 ± 18.9	34.8 ± 15.0	< 0.0001
平均経過観察期間 (月)	41.8	50.0	48.0	43.3	

各リスク群別にみた治療内容の比較では、扁桃+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 (238 例) で 36%と 14%、中等リスク群 (212 例) で 41%と 25%、高リスク群 (101 例) で 35%と 31%、超高リスク群 (41 例) で 34%と 37%に施行され、RA 系阻害薬は低リスク群で 32%、中等リスク群で 59%、高リスク群で 82%、超高リスク群で 93%に施行されていた。血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群 222 例中 4 例 (1.8%)、中等リスク群 200 例中 5 例 (2.5%)、高リスク群 99 例中 9 例 (9.1%)、超高リスク群 41 例中 15 例 (36.6%) 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、Log-rank test, P< 0.0001)。血清 Cr が基礎値の 2 倍に達した症例の割合は低リスク群で 0%、中等リスク群で 1.0%、高リスク群で 6.1%、超高リスク群で 24.4%であった。

図 1. 透析導入リスク群別イベント (S-Cr1.5 倍増加) 発生率



#### 4. 考察

平均 42 ～ 50 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50%増加のイベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群、超高リスク群では有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。今後は扁桃摘＋ステロイドパルス療法、パルスを含むステロイド単独療法など、種々の治療法が腎予後に及ぼす影響を予後分類別、臨床および組織学的重症度別に検討し、各治療法の適応と限界を探っていく予定である。

## 【IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究】

### 1. 背景・目的

IgA 腎症診療指針－第3版－では、約 300 例の後ろ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、約 1000 例の IgA 腎症患者の前向き観察研究が進行中だが、その結果には比較的長期の観察期間が必要である。

一方、後ろ向き研究においても、症例選択と解析法の工夫により、ある程度質の高いエビデンスが得られ、短期間で日常臨床に活用可能な有用な情報を得ることができる。そこで前向き研究と並行して、「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」が 2012 年 1 月より開始された。

### 2. 方法

本研究の対象は 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 歳以上の全症例であり、主要エンドポイントは血清 Cr の 1.5 倍化と末期腎不全（透析導入・腎移植）、副次的エンドポイントは血清 Cr の 2 倍化、心血管系疾患による入院、末期腎不全（透析導入・腎移植）、死亡である。加えて腎生検時より半年毎の尿所見の推移（尿所見の寛解と再燃）、最終観察時の血清 Cr、副作用発症率、各臨床的重症度における治療法の選択状況とその地域差などが検討される。

### 3. 結果ならびに考察

現在、全国 42 施設から登録された 1174 症例のデータを解析中である。今回の解析では、腎生検前後 1 年以内に施行された初回治療について、扁桃摘除を含む免疫抑制薬なしを保存的治療群、経口ステロイド薬のみを経口ステロイド群、ステロイドパルス療法±経口ステロイド薬をパルス療法群、扁桃摘出術かつ 1 年以内にパルス療法を施行した扁桃・パルス群、の腎予後（血清 Cr の 1.5 倍化と末期腎不全）を比較した。経過観察中、扁桃・パルス群では、2 年目以降の追跡率が他の治療法群を下回る傾向にあること、追跡終了時の尿所見寛解率が他の治療法群よりも高いことなどから、扁桃・パルス群では経過の良い症例がより早期に観察終了となっていることが示唆された。

そこで、観察期間を扁桃・パルス群の追跡率が 30% となる 8.2 年として、扁桃・パルス群とパルス療法群の腎予後を比較した。経口スコア解析により両群の治療前の臨床的背景をマッチさせたところ、血清 Cr の 1.5 倍化のイベントは扁桃・パルス群ではパルス療法群に比べて有意に低く抑えられていた。したがって、今回の解析では、ステロイド単独療法（パルス療法±経口ステロイド療法）に比して、扁桃・パルス療法の腎予後改善の点での有用性が示唆された。

本研究の成果により、IgA 腎症治療に関するエビデンスの確立が期待されるが、後方視的研究で得られた知見は、現在進行中の前向きコホート研究において検証される必要がある。また、現在本研究の二次研究として 17 の研究テーマとその担当施設が決定しており、今後はこれらの二次研究を含めたエビデンスの蓄積が望まれる。

## 【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～】

### 1. 背景・目的

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。

2015 年 4 月にカナダの Prof. Daniell Cattran より、現在構築中の IgA 腎症の国際的レジストリー（Global Template）を用いて、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という国際共同研究が本 WG に紹介され、わが国による本研究への参加・協力が要請された。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。従って、わが国が本国際共同研究に参加することで、IgA 腎症患者の病態を幅広い視点から捉え、病態に見合った有効な治療法の開発に貢献できることが期待される。

### 2. 方法

- (1) 研究実施期間：倫理委員会承認～ 2016 年 9 月 30 日
- (2) 研究の種類・デザイン：過去起点コホート研究
- (3) 患者選択基準：参加協力施設において、一定期間内に腎生検を施行され、IgA 腎症と診断された患者のうち以下の条件を満たす患者
  - 1) 18 歳以上
  - 2) 腎生検組織より Oxford 分類が可能である症例
  - 3) 診断より 12 ヶ月間のフォローが可能、もしくは 12 ヶ月以内に末期腎不全に至っている症例
  - 4) 診断日から 6 ヶ月以内に血圧、尿蛋白、eGFR の測定が行われている症例
  - 5) 経過観察時に血圧、尿蛋白、eGFR、免疫抑制薬の投与、RAS 系阻害薬投与の有無が判明している症例
- (4) 除外基準：
  - 1) 腎生検後の診療記録が無い症例
  - 2) 本研究への研究同意が撤回された症例
  - 3) 研究責任者が被験者として不適当と判断した患者
- (5) 観察および検査項目（下線は必須項目）
  - 1) 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）

## 2) 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薬内服の有無、免疫抑制薬内服の有無、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。

上記(3)患者選択基準のすべてを満たし、かつ(4)除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

## (6) 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。

## 3. 進捗状況

登録期間中(2015年10月～2016年3月末)に計7施設(順天堂大、久留米大、慈恵医大、藤田保健衛生大、聖マリアンナ医大、宮崎大、名古屋大)から636例の登録を行った。本年度はデータの確認作業(データクリーニング)を中心に行い、より精度の高いデータセットの作成を目指した。

また、2016年11月に米国シカゴで行われたアメリカ腎臓学会総会においてプロジェクトの全体が発表された(“A global platform for prediction modeling in 4915 patients with IgA nephropathy from Asia, Europe and the Americas”)。同期間に行われた会議においても本邦からのデータセットは質の高さが評価されており、次年度以降も引き続き参加施設からの協力を頂き研究を継続していきたい。

平成 28 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」  
急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

**【研究分担者・研究協力者】**

研究分担者

山縣 邦弘、杉山 齊

研究協力者

要 伸也、塚本 達雄、武曾 恵理、新田 孝作、和田 隆志、田熊 淑男、小林 正貴、堀越 哲、横尾 隆、川村 哲也、湯澤 由紀夫、旭 浩一、中島 衡、藤元 昭一、平和 伸仁、白井 小百合、湯村 和子、伊藤 孝史、鶴屋 和彦、吉田 雅治、岩野 正之、佐田 憲映、白井 丈一

**【背景・目的】**

診療ガイドラインの普及と改正による適切な診療の提言を行うためのエビデンスを創出することを目的とし、RPGN に関する 3 つのコホート研究を解析している。

**【方法】**

1. RemIT-JAV-RPGN : 2011 年より開始となった 2 研究班 (進行性腎障害研究班、難治性血管炎研究班) 共同の ANCA 血管炎・RPGN 症例の大規模な前向きコホート (RemIT-JAV-RPGN、全国 48 施設)、目標症例数 300 例、24 カ月観察予定。腎組織スライド、尿、血清検体の収集による検体バンク化。
2. RPGN 全国アンケート調査 : 疫学研究分科会の協力のもと全国主要腎疾患施設において 2009 ~ 2012 年に初診となった RPGN 症例の調査を実施。
3. JKDR/JRBR の RPGN 臨床病理学的検討 : JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の解析。

**【結果】**

1. 登録予定を上回る 321 例が登録され (うち RPGN 171 例 53.3%)、6 カ月フォローの解析の結果、RPGN の臨床重症度は生命予後の層別化に優れていることを確認した (Sada KE et al. Mod Rheumatol 2016)。
2. 全国 110 施設より回答があり、1,021 例を回収した。MPO-ANCA 陽性 : 651 例 63.8%、抗 GBM 抗体型 : 49 例 4.8%。経年的に高齢化が確認され、生命予後の改善の一方で腎予後の悪化を認めた。
3. 2007 ~ 2015 年の RPGN 症例は JKDR/JRBR 25,201 例中 1,667 例、6.6% であり、うち 51.6% が MPO-ANCA 陽性、63.9% が半月体形成性壊死性糸球体腎炎、CGA 分類ヒートマップ上 92.6% が高リスク群 (赤) に該当した。

**【考察】**

PRGN は最も予後不良な腎炎である。過去の研究成果にもとづき、高齢者に過度の免疫抑制を行わないことを提言したことにより、現在では生命予後は大きく改善した。しかし、

再発も多く末期腎不全に至る患者は減少していない。上記3つのコホートについて、それぞれの背景等の比較検討を行い、さらなる解析をすすめる予定である。これらのエビデンスを元に、診療ガイドラインの普及と改正により、より適切な診療が提言できるものと期待される。

平成 28 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」  
ネフローゼ症候群ワーキンググループ

【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  
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  
風間順一郎 福島県立医科大学腎臓高血圧内科  
渡辺 毅 福島労災病院  
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	藤田保健衛生大学医学部腎内科
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
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

## 【背景】

ネフローゼ症候群（NS）は腎臓病の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。しかし、その原因は十分解明されておらず、治療法も確立していない。また日本におけるNSの実態も明らかでなかった。本研究グループでは、日本腎臓病レジストリー（J-KDR）の二次研究として2009年から日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を立ち上げ、2010年12月末までに57施設から400名の患者登録を行い、有効症例396症例のうち、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、J-RBRと患者背景を比較することによりJNSCSの外的妥当性を確認した。また、免疫抑制療法の地域差についても検討した。さらに、希少疾患レジストリーとして膜性増殖性糸球体腎炎について臨床的特徴を検討するとともにC3腎症についても補体学会と連携しながら、登録を勧めることとした。また、当初予定した5年間の追跡をさらに5年間延長する

JNSCS — Ex 研究を開始した。

## <研究1> JNSCS の外的妥当性の検討

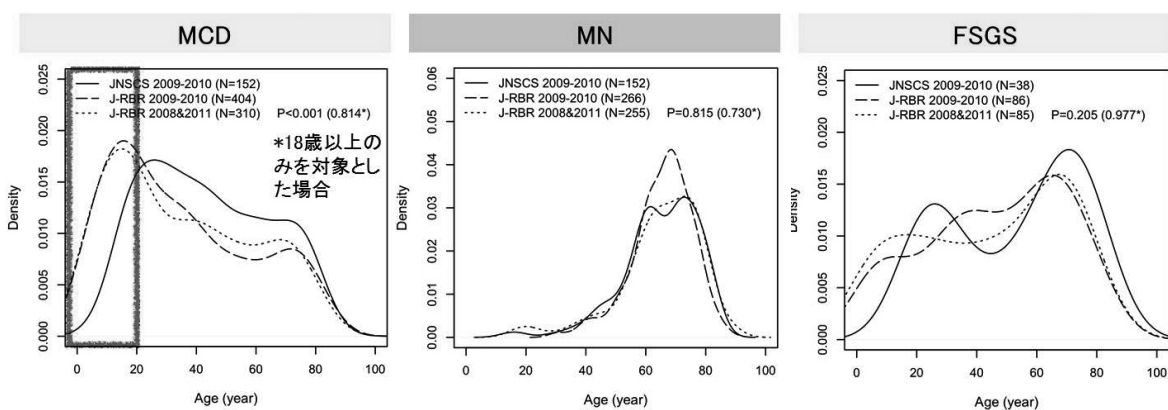
### ① JNSCS と J-RBR の疾患別分布

疾患別分布は JNSCS と J-RBR でほぼ一致していたが、成人が主体の JNSCS では膜性腎症が多い傾向にあった。

診断名	JNSCS 2009-2010	J-RBR 2009-2010	J-RBR 2008&2011
微小変化型ネフローゼ症候群(人[%])	157 (41.3)	404 (46.2)	310 (42.3)
膜性腎症(人[%])	152 (40.0)	266 (30.4)	255 (34.8)
巣状分節性糸球体硬化症(人[%])	38 (10.0)	86 (9.8)	85 (11.6)
IgA腎症(人[%])	14 (3.7)	49 (5.6)	35 (4.8)
膜性増殖性糸球体腎炎(人[%])	9 (2.4)	38 (4.3)	28 (3.8)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎(人[%])	6 (1.6)	23 (2.6)	11 (1.5)
管内増殖性糸球体腎炎(人[%])	2 (0.5)	6 (0.7)	6 (0.8)
半月体形成性糸球体腎炎(人[%])	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.3)
合計(人[%])	380 (100.0)	874 (100.0)	732 (100.0)

### ② JNSCS と J-RBR の疾患別分布

疾患別の年齢分布もほぼ一致していたが、JNSCS では小児の MCD が少なかった。



### ③ JNSCS と J-RBR の腎生検時所見

成人 MCD, 膜性腎症においては、JNSCS と J-RBR の腎生検時所見はほぼ一致していた。

JNSCS の FSGS 症例は J-RBR に比して蛋白尿が多い傾向にあった。

## ＜研究 2＞免疫抑制療法の地域差の検討

### ① プレドニゾロン以外の免疫抑制薬投与時期の検討

18 歳以上の一次性ネフローゼ症候群患者について検討したところ、腎生検後 1 年以内に免疫抑制薬の投与を受けた患者について検討したところ、メチルプレドニゾロンおよびシクロスポリンに関しては、腎生検後 2 ヶ月以内にほとんどの症例で投与されていることが明らかとなった。シクロフォスファミドとミゾリビンの投与症例は少なく、タクロリムスおよびリツキサンはほとんど投与されていないことが明らかとなった。

### ② 免疫抑制薬の地域差の検討

メチルプレドニゾロンの投与については地域差があり、MCD に関しては、北海道・東北に比べると関東、九州で有意に少なかった。MN に関しては、北海道・東北が有意に投与症例の割合が多かった。

シクロスポリン投与は北海道・東北が有意に投与症例の割合が多く、その他の地域は少なかった。

## ＜研究 3＞新規ネフローゼ研究の立ち上げ

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。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。成人 MPGN の半数が二次性の MPGN であった。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。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。また、ネフローゼ症候群をきたす希少疾患レジストリーとして、C3 腎症に関しても補体学会と連携し、登録準備を進めた。

## ＜研究 4＞コホートメーカーの開発

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。2016 年 4 月より、一部研究おいての Closed  $\beta$  版の提供開始することが可能となった。

### 【考察】

わが国のネフローゼ患者において、JNSCS と J-RBR の疾患別分布、年齢分布、腎生検時の疾患別データを比較検討することにより、JNSCS の妥当性を証明することができた。18 歳以上の一次性ネフローゼ症候群患者について免疫抑制薬使用に関する地域差を検討したところ、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン使用に関して地域差がみられ、経験に基づく治療が行われていることが推察された。現在、JNSCS の解析を 5 年間延長する JNSCS - Ex 研究を開始しており、さらに電子カルテからデータを直接引き出すシステムを構築し、JNSCS-In, JNSCS-Eld など新規コホートを予定している。また、希少疾患レジストリとして MPGN について解析を行うとともに、C3 腎症についてもレジストリ登録準備を開始した。

平成 28 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」  
多発性嚢胞腎ワーキンググループ

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者	帝京大学医学部 泌尿器科	武藤 智
	順天堂大学医学系研究科 泌尿器科学教室	堀江重郎
研究協力者	順天堂大学医学系研究科 泌尿器科学教室	河野春奈
	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科	花岡一成
	東京女子医科大学 腎臓内科	土谷 健
	東京女子医科大学 多発性嚢胞腎病態研究部門	望月俊雄
	北海道大学 第二内科	西尾妙織
	京都医療センター 腎臓内科	瀬田公一
	三重大学 腎臓内科	石川英二

【背景・目的】

ADPKD は最も頻度の高い遺伝性腎疾患であり、ARPKD は生後早期の適切な管理により最近長期生存が可能になっている。多発性嚢胞腎ワーキンググループでは、現在「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)」と「ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」が進行中である。J-PKD レジストリー研究では、本邦の PKD 患者の合併症ならびに治療実態を明らかにし、さらに今後のガイドラインの改訂に資する知見を得ること、介入試験を行う際の基礎データを得ることを目的とする。また、「ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」では、ADPKD 患者における肝嚢胞の QOL への影響を明らかにする。

【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)」: PKD 症例の臨床データを登録し、5 年間の追跡調査を行う前向きコホートスタディーである。
- ② 「ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」: 登録時、1 年後、2 年後、3 年後の QOL 調査結果と検査所見、肝嚢胞の肝全体に対する占拠率を比較検討する。

【結果】

- 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)」: 登録された 313 名の追跡調査が進行中で、すでに 104 例 (33.2%) が全期間の登録が完了している。登録時 eGFR  $48.9 \pm 27.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> で、平均 14.0 % の年間低下速度であった。
- ② 「ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」: 8 施設から計 111 例が登録さ

れた。3年後までの全例のQOL調査では、包括的QOLの経年推移 ( $p=0.0082$ ) および肝特異的QOLの経年推移 ( $p=0.0060$ ) いずれも、肝嚢胞占拠割合 $\geq 25\%$ の群が25%未満のコントロール群と比べて有意にQOL不良であった。

#### 【考察】

- 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)」: 本研究は、2017年6月に全例の5年間の追跡期間が終了する。本邦初の前向きレジストリー調査は意義深いと考えられる。
- ② 「ADPKD患者を対象とした肝嚢胞に関するQOL調査」: 巨大肝嚢胞は、ADPKD患者の包括的および肝特異的QOLの有意な規定因子である。

平成 28 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」  
Transition ワーキンググループ

**【研究分担者・研究協力者】**

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科  
岩野正之 福井大学医学部腎臓病態内科学  
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 (\*診療ガイドライン分科会メンバーと兼務)

**【背景・目的】**

小児慢性疾患患者の成人医療への移行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たが (Kidney Int 80:704, 2011)、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められていた。そこで、わが国の移行医療の実態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疾患 (C-CKD) 患者の移行医療に関する実態調査を行った。

**【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、

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・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・転科に無関心であった。小児医療が中断した患者が少なからず存在し、これらの患者が成人診療科へ受診した理由の 24.9% は原疾患の再発や増悪であった。移行医療の対象となる小児腎疾患は多岐に及ぶこと、そのうち特に、IgA 腎症、MCNS、先天性腎尿路異常が多いことが明らかとなった。

#### **【考察】**

本調査より、わが国における移行医療の認知と理解は低く、移行医療を広く啓発し、かつ実践する必要性と、小児医療と成人医療間の treatment gap を埋める移行医療ガイドを作成する必要性が示された。

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」  
診療ガイドライン分科会

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者

成田一衛(新潟大学腎膠原病内科)	岡田浩一(埼玉医科大学腎臓内科)
本田雅敬(東京都立小児医療センター)	藤元昭一(宮崎大学腎臓内科)
要 伸也(杏林大学腎臓内科)	柴垣有吾(聖マリアンナ医科大学腎臓内科)
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)	小松康宏(聖路加国際病院腎臓内科)
後藤 眞(新潟大学腎膠原病内科)	西 慎一(神戸大学腎臓内科)
小松弘幸(宮崎大学腎臓内科)	岩野正之(福井大学腎臓内科)
丸山彰一(名古屋大学腎臓内科)	服部元史(東京女子医科大学小児科)
長谷川みどり(藤田保健衛生大学腎臓内科)	伊藤秀一(横浜国立大学小児科)
和田健彦(東京大学腎臓・内分泌内科)	上村 治(あいち小児保健医療総合センター)
石本卓嗣(名古屋大学腎臓内科)	後藤芳充(名古屋第二赤十字病院小児科)
中屋来哉(岩手県立中央病院腎臓内科)	丸 光恵(東京医科歯科大学健康教育開発学)
栗田宜明(福島県立医科大学)	秋岡祐子(東京女子医科大学腎臓小児科)
廣村桂樹(群馬大学血液・腎臓・リウマチ内科)	芦田 明(大阪医科大学小児科)
臼井丈一(筑波大学腎臓内科)	川崎幸彦(福島県立医科大学小児科)
尾田高志(東京医科大学腎臓内科)	佐古まゆみ(国立成育医療センター臨床試験推進室)
佐田憲映(岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科)	平野大志(東京慈恵会医科大学小児科学)
武藤 智(帝京大学泌尿器科)	藤枝幹也(高知大学小児思春期医学)
西尾妙織(北海道大学第二内科)	鈴木祐介(順天堂大学腎臓内科)
河野春奈(順天堂大学泌尿器科)	佐々木 環(川崎医科大学腎高血圧内科)
片岡浩史(東京女子医科大学腎臓内科)	【以上、順不同】

【背景・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、丸山彰一代表)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)のエビデンスに基づく診療ガイドが2014年に公表され、英語版が2016年に発表されている。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。



## 【方法】

ガイドライン評価・改訂作業を進めた。各疾患のクリニカルクエスチョン（CQ）を一部新規設定、改訂し、文献検索と改訂作業を行った。現行ガイドラインの評価は、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。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）と協同し、各疾患ガイドラインの中で臨床的な質の評価（Quality Indicator, QI）を測定できる項目を設定した。

## 【結果と考察】

小児から成人への移行（トランジション）医療については、「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」として2016年10月に完成し発表した。エビデンスに基づく4疾患診療ガイドラインの改訂作業はほぼ終了し、パブリックコメントを募集後に平成28年度中に発表する。

今後の診療ガイドライン改訂のためのコアメンバーが確定し、それぞれのグループ内でCQ案を出すなど、体制が整備された。今まで、特定の施設や疾患領域以外に、ガイドラインの臨床現場への普及率やQIを測定する試みはほとんど無い。今回の普及率や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、基礎資料として活用できる。

平成 28 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」  
診療ガイドライン -IgA 腎症ワーキンググループ

**【研究分担者・研究協力者】**

研究分担者： 藤元昭一（宮崎大学腎臓内科）

研究協力者：

・コアメンバー

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）、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）

・サポートメンバー

高橋和男（藤田保健衛生大学腎臓内科）、片渕律子（福岡東医療センター）、  
酒巻裕一（新潟大学腎膠原病内科）、渡辺博文（新潟大学腎膠原病内科）、  
福田顕弘（宮崎大学腎臓内科）、鈴木仁（順天堂大学腎臓内科）、  
板野精之（川崎医科大学腎高血圧内科）

**【発表抄録】**

今回の改訂版では、厚労省研究班や J-KDR/J-RBR、JNSCS などのコホート研究からの疫学的知見、2012 年から 2015 年の間に進歩が著しいと考えられた病因、診断、疫学・予後に関する知見に加え、新たな 1 つの CQ を採用した。一方、前回の改訂版からの日も浅く、多くの既存 CQ には新たな手は加えず、文献的 Update は次回の改訂版に託すこととした。

本年度は最終年度として、昨年度までに決定していた、① 診断・病勢指標のバイオマーカー、② 移植後再発例に対する口蓋扁桃摘出術、③ 遺伝、④ Oxford 分類改訂の動向、⑤ point of no return、⑥ 腎代替療法開始後の生命予後、の 6 つのテーマに関して、文献的検索の上、主として追記する形で改訂文の作成を行った。また、新規 CQ としては「飲酒制限は推奨されるか？」を提示し、その疑問に回答する形式でステートメントを作成し、解説文を加えた。

なお、2014 年版で取り上げられた CQ の 14 個に対して、新たな Grade システムを用いたエビデンスの強度と推奨事項の強度の決定を行った。

平成 28 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」  
診療ガイドライン－急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

**【研究分担者・研究協力者】**

研究分担者 要 伸也 (杏林大学腎臓内科)  
研究協力者 臼井 丈一 (筑波大学腎臓内科)  
尾田高志 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)  
佐田憲映 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)  
廣村桂樹 (群馬大学血液・腎臓・リウマチ内)

**【発表抄録】**

診療ガイドライン分科会全体の改訂方針にしたがい、WG メンバー 5 名によって RPGN 診療ガイドラインの改訂を行った。また、ガイドライン評価のための Quality Index (QI) 指標については、SS-Mix2 準拠の CKD-DB で抽出可能な指標を用いて、本 WG からは QI 指標を一つ策定した。

RPGN 診療ガイドラインの改訂に際しては、前ガイドライン発刊後の新しいエビデンスを追加し、テキスト、アルゴリズム、CQ (ステートメントおよび解説) を見直した。この際、海外の最新ガイドラインのほか本邦で作成中の ANCA 関連血管炎診療ガイドラインとの整合性を考慮した。主な改訂ポイントを以下に記す。

全般的に用語、形式の統一を行った。とくに、前版まで用いていた「ANCA 陽性 RPGN」の文言は、「ANCA 関連 RPGN」に変更した。また、テキスト部分の統計データを最新のものに変更した。アルゴリズムについても見直しを行った。とくに治療のアルゴリズムについては、よりわかりやすい表記に留意し、リツキシマブについては、保険診療の変更等を踏まえ、初期治療にも使用できるよう記載を修正した。

CQ については、新たなエビデンスが多くないため、新規 CQ の追加は行わず、前ガイドラインと基本的には同じものを用いた(全部で 20 個の CQ)。一部は文言の修正を行った。ステートメントについては、推奨グレードとエビデンスの強さを新しい GRADE 方式に変更し、ステートメント文を全面的に書き換えた、推奨グレード作成に際しては、推奨の強さにしたが、原則として「推奨する」「提案する」の文言を用いた。推奨の強さは、グループ全体の合意 (Delfy 法) にて決定した。解説文は、新しいエビデンスに基づいて適宜修正し、より簡略でわかりやすい記述に配慮した。

今後は、本 WG における最終案について査読を行い、パブリックコメントを募集後、パブリックコメントに対する回答と最終 GL 修正案を平成 28 年度中に発表する。さらに、ダイジェスト版・英語版を作成し発表する予定である。

平成 28 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」  
診療ガイドライン - ネフローゼ症候群ワーキンググループ

**【研究分担者・研究協力者】**

柴垣有吾、和田健彦、長谷川みどり、石本卓嗣、白井さゆり、中屋来哉、栗田宜明、西脇宏樹、新畑覚也

**【発表抄録】**

当 WG における平成 28 年度の進捗として以下のものを挙げる

1. Quality Indicator 作成

今後、SSMIX2 を用いた QI 検討におけるネフローゼ症候群の項目として以下を提出した。

脂質異常症を有する特発性膜性腎症患者の内、ネフローゼ症候群診断後のスタチン使用頻度

(エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 推奨グレード B)

2. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014 のマイナー改訂

行った改訂項目として以下を挙げる

\*用語統一、誤字 / 脱字修正を行った。

\*文献の Update (2012/8-2015/7 に発行された論文の追加) とそれに伴って発生ステートメント・推奨グレード・解説の改訂を行った。

\*疫学の章に関しては、J-KDR/RBR/NSCS からの疫学データを掲載し、内容の Update と拡充を図った。

\*疾患概念の項を新設した。

3. ネフローゼ症候群診療ガイドラインに関する専門医を対象としたアンケート調査

既に 100 名超の専門医からアンケートを回収、解析した。結果は日本腎臓学会誌へ投稿予定である。

4. GRADE 準拠診療ガイドライン勉強会の開催

GRADE に可能な限り準拠した質の高い診療ガイドラインのリテラシーをメンバーが獲得するため、Minds 講習会参加に加えて、独自に当領域の専門家 (南郷栄秀・湯浅秀道・片岡裕貴) を講師とする 勉強会を企画し、第 1 回を開催した。

平成 28 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」  
診療ガイドライン - 多発性嚢胞腎ワーキンググループ

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者 望月俊雄（東京女子医科大学腎臓内科）  
研究協力者 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） 中西浩一（和歌山県立医科大学小児科）  
石川英二（三重大学腎臓内科） 金子佳賢（新潟大学腎臓病内科）  
片岡浩史（東京女子医科大学腎臓内科） 【以上、順不同】

【発表抄録】

今回の改訂は、前ガイドライン（エビデンスに基づく多発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン 2014）の Update 改訂との位置付けであり、新規の CQ は 4 つに絞り、2 つの既存 CQ のエビデンスの追加と、その結果として必要に応じた推奨の変更を行うことを目的とした。

新規の CQ として、

CQ9 難治性嚢胞感染に対してドレナージは推奨されるか？

CQ11 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は ADPKD の腎臓痛に対して推奨されるか？

CQ16 肝嚢胞に対する外科的治療（ドレナージ術、開窓術・部分切除術、移植術）は多発性嚢胞肝合併患者に対して推奨されるか？

CQ22 遺伝子解析は ARPKD の管理において推奨されるか？

を追加した。

また既存の改訂 CQ として、

CQ1 降圧療法は高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制する手段として推奨されるか？

CQ4 ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか？

を選択した。

前回のガイドラインとは推奨グレードの付け方が代わり、新しい Minds マニュアル（Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 公益財団法人日本医療機能評価機構）に沿って、GRADE に準拠したものとした。すなわち、エビデンスレベルを A・B・C・D の 4 段階で評価し、推奨の強さは「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する（提案する）とした。この評価ならびに推奨の強さについては、上記の新規ならびに改訂 CQ だけでなく、既存の全ての CQ に対しても見直し修正した。

なお新規あるいは改訂 CQ における文献検索は、原則として 2015 年 12 月までとした。加えて、検索漏れが少なからず発生するため、ハンド・サーチでも必要な論文を選択した。ただし今回、構造化抄録は作成していない。

一方、PKD ガイドラインにおける臨床的な質の評価（Quality Indicator, QI）を測定できる項目として、「多発性嚢胞腎患者、eGFR > 15 の患者でトルバプタン使用の割合（保険収載された初年度データとして）」を設定した。

平成 28 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」  
診療ガイドライン -Transition ワーキンググループ

**【研究分担者・研究協力者】**

研究分担者 本田 雅敬 (都立小児総合医療セ)、岡田 浩一 (埼玉医科大学)  
研究協力者 伊藤 秀一 (国立成育医療セ)、上村 治 (日本赤十字豊田看護大学)、  
後藤 芳充 (名古屋第二赤十字病院)、久保田 亘 (都立小児総合医療セ)、  
小松 康宏 (聖路加国際病院)、西 慎一 (神戸大学)、渡辺裕輔 (埼玉医科大学国際  
医療セ)、丸 光恵 (甲南女子大学)  
その他疫学登録・調査研究、分担研究者 服部 元史 (東京女子医科大学)、  
岩野 正之 (福井大学) 及び研究協力者

**【発表抄録】**

移行医療は最近欧米でも取り入れられた概念であり、わが国ではまだ十分浸透していない。小児慢性疾患患者が成人診療科に転科する時に、様々な課題が有る思春期・青年期の患者に対して、多面的な支援を行うための行動計画 (移行プログラム) を伴った医療である。

2015 年 3 月に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－) を作成し、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会の雑誌、ホームページに掲載、学会などで配布した。内容は転科についてと移行プログラムについて及び学会や行政による必要な支援についてを記載した。中心は移行プログラムのあり方である。

2016 年 10 月に CQ 形式を中心とした「思春期・青年期の患者のための CKD 診療ガイド」を出版した。内容は第一章移行医療の概念・意義 (2 項目)、第二章 移行プログラム (総論+Q&A)、第三章思春期・青年期の腎臓病：診断・治療・管理 (13 項目) である。第一章で転科の考え方、第二章で移行プログラムの意義及びあり方、第三章で腎臓小児科と腎臓内科が双方見る場合の様々な疾患などの CKD 診療患者の診療方法について触れた。CQ 案は 2015 年 1 月にパブリックコメント後に決定した。CQ 案作成に当たっては看護師、患者会代表者にも参加してもらった。ガイドの原稿は 2016 年 2 月に作成後、日本腎臓学学会、日本小児腎臓病学会でパブリックコメントを行い、2016 年 4 月に作成委員による全体会議で査読及びパブリックコメントの対応を協議し、修正後 6 月に最終稿を作成した。このガイドライン作成に当たり、調査・研究班のアンケート調査も参考にした。

なお本ガイドと同様なものは国内には存在せず、内科医と小児科医で作成した初めてのものである。この分野では十分なエビデンスの無い事が多く、診療ガイドとした。今後の発展に期待し、将来的にはエビデンスに基づく診療ガイドラインにしたいと考えている。また今後の活用状況などを調査し、5 年後には改訂を目指している。

平成 29 年 1 月 29 日 JSN 公的研究班 合同発表会 AMED 山縣班プログラム

13 : 50 AMED 山縣班 I (65 分)

< AMED 担当者挨拶 >

腎疾患実用化研究事業 プログラムスーパーバイザー 相川 厚先生

< 総括 > (10 分)

山縣邦弘先生

< 分科会報告 >

1) ガイドライン作成・検証分科会 (15 分)

岡田浩一先生

2) CKD 疫学調査分科会 (15 分)

旭 浩一先生

3) 保存期腎不全・透析・腎移植連携分科会 (15 分)

西 慎一先生

中島直樹先生

横山 仁先生

14 : 55 休憩 (10 分)

15 : 05 AMED 山縣班 II (45 分)

< 分科会報告 (つづき) >

4) CKD 臨床研究関連事業分科会 (15 分)

鶴岡秀一先生

< REACH-J-CKD コホート研究 > (25 分)

星野純一先生

甲斐平康先生

永井 恵先生

斎藤知栄先生

星本弘之先生

## AMED 山縣班

### 「慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究」 ガイドライン作成・検証分科会

#### 【研究分担者・研究協力者】

岡田浩一、柏原直樹、和田隆志、長田太助、四方賢一、深川雅史、旭 浩一、鶴屋和彦、藤元昭一、柴垣有吾、西 慎一、仲谷達也、横山 仁、鶴岡秀一、斎藤知栄、長谷部直幸、菅野義彦、要 伸也、中山昌明、鈴木祐介、安田宜成、守山敏樹、小寺 亮、大野岩男、馬場園哲也、佐藤 稔、渡辺裕輔、長沼俊秀、風間順一郎、常喜信彦、藤野貴行、中井健太郎、藤井秀毅、濱野高行、佐藤 博、杉山 斉、古市賢吾、寺脇博之、谷澤雅彦、原 章規、花房規男、今澤俊之

#### 【発表抄録】

進行した CKDG3b 以降の患者の重症化予防のための診療指針作成は、透析導入を回避するために最も効果的かつ即効性のある方法である。我々は平成 26 年度「慢性腎臓病患者に対する人工透析導入への進展予防に関する研究」（腎疾患対策実用化研究事業）において「多角的な視点と多職種連携による、CKD 患者の人工透析への進展防止のための指針」を作成、「CKD ステージ G3b~5 診療ガイドライン 2015」を学会横断的な治療ガイドラインとして発表した。本年度はまず、本ガイドラインの発表後 1 年の時点における普及状況およびステートメントの遵守状況を、日本腎臓学会の会員を対象に WEB アンケートを用いて調査した。平成 28 年 9 月 30 日の締め切りまでに 154 名の回答を回収できた。その結果、普及状況としては 86% が「いつも～ときどき本ガイドラインを参考にしている」との回答であった。一方、参考にしていないケースでは、その理由として「情報量が多過ぎて」、「読み込むための時間がない」という回答が多かった。血圧や脂質管理を含むほとんどのステートメントについては、「ほぼ全例～多くの例で実施している」という回答が 80% 以上を占めていたが、尿酸やリン管理については遵守率が低い傾向であった。これは回答者のほとんどが腎臓専門医と想定され、ステートメントの推奨の強度と遵守率とは必ずしも相関せず、ステートメントを参考に自らの判断で診療に当たる場合が多いためと推測された。さらにテキスト形式の回答からは、後期高齢者に特化したステートメントを作成したことが高く評価され、今後の改訂に際しては出来るだけ具体的な管理目標値を設定し、またポリファーマシーを避けるための薬物療法の優先順位を示してほしいという希望が寄せられた。これらのアンケート結果を参考に、本年度の後半からガイドラインの改訂作業が開始された。現行版ガイドラインが 2015 年に発表されてまだ日が浅いこと、本研究班の REACH-J 研究の成果を取り込むには時期尚早なこと、また日本腎臓学会による「CKD 診療ガイド 2018」が準備中であることから、今回は部分改訂として平成 28 年 10 月までの最新エビデンスの補足とそれに沿ったステートメント・解説内容の修正を行うこととした。特に「CKD 診療ガイド 2018」が非専門医を利用者に想定した大きな改訂を行うことから、CKDG3b 以降のハイリスク患者診療に特化した本ガイドラインは、利用者として腎臓専門医を主な対象



とすることを明確に意識した内容にすることとした。平成 29 年 1 月末までに部分改訂案を作成し、同 2 月中にパブリックコメントを求め、同 3 月中には完成、発表する。平成 29 年度には CQ とステートメント部分の英文化および全体をコンパクトにまとめたダイジェスト版の作成、発表を予定している。

AMED 山縣班  
「慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための  
有効な指針の作成に関する研究」  
CKD 疫学調査分科会

**【研究分担者・研究協力者】**

研究分担者：旭 浩一、成田一衛、鶴屋和彦、藤元昭一、柴垣有吾

研究協力者：永井 恵、渡辺 毅、井関邦敏、守山敏樹、今田恒夫、近藤正英、笠原正登、佐藤祐二

**【発表抄録】**

**【目的】** 主として住民集団の CKD の実態把握の基盤となるデータベースの整備とこれを活用した解析を推進する。

**【方法】** 1) 先行研究（厚生労働科学研究費補助金「特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病（CKD）地域医療連携システムの制度設計」）において 2008 年度分から全国規模で収集した特定健診データのデータベースを引き継ぎ、標準解析用ファイル（SAF）の整備やその解析を行う。2) 2013 年度から全国で稼働中の国保データベース（KDB）を活用した新たなアウトカム解析手法を検討し確立する。

**【結果】** 1) 既存 SAF の解析成果として「運動習慣と蛋白尿の関連に対する肥満の影響（Nagasawa et al. *J Atheroscler Thromb* 23: 402-412, 2016）」、「高危険群の動脈硬化性心血管危険因子の管理状況の経年推移（Hasegawa et al. *J Atheroscler Thromb* 23: 991-1003, 2016）」、「血清尿酸値と非致死性脳卒中発症の関連（Kamei et al. *Clin Exp Nephrol* 2016.Jul 12 [Epub ahead of print]）」、「蛋白尿新規発症と生活習慣変化の関連（Wakasugi et al. *Intern Med* (in press)）」を公表した。また、一部保険者の協力を得て前記 SAF とは別途特定健診受診者の約5年間にわたる死亡情報を追加した SAF を作成し合計 14 課題について死亡アウトカム解析を進めた。さらにデータベースに集積済みのデータを用いて個人毎の健診データの経年観察期間を最長7年に拡大した新規 SAF を編集した。2) 一部の国保連合会の協力を得て KDB に含まれる個人単位情報を帳票化した統計情報を用いた解析手法を確立し、腎機能変化率が必要医療費の多寡に影響を及ぼすことを示した。

**【考察とまとめ】** KDB に含まれる「健診」「医療」「介護」等の膨大な個人単位情報は CKD の実態把握に極めて重要な意義を有する。KDB データを先行研究同様に入手し解析を行うに際しての障壁は依然存在するが、統計情報を用いた新たなアプローチにより医療費等種々の観点からのアウトカム解析を含む CKD の実態把握のための KDB 活用の可能性が示された。

## AMED 山縣班

### 「慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究」 保存期腎不全・透析・腎移植連携分科会

#### 【研究分担者・研究協力者】

西 慎一、柴垣有吾、花房規男

#### 【発表抄録】

##### 腎移植後透析再導入の実態調査

腎移植臨床登録集計報告「2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果（移植 Vol. 51, No. 2・3）」によると、現在約 15,000 人の症例が腎移植後生着状態であると計算される。一方、この統計資料によると 2001 年から 2009 年までの間に全国で 1109 例の腎移植患者が腎機能廃絶に至り透析再導入となっている。

腎移植後透析再導入患者に関しては、日本透析医学会の透析導入ガイドラインにおいても対象症例から除外されている。透析再導入患者が複雑な問題を抱えており、通常の透析導入基準が適応できないと考えられているのが理由の一つである。

そこで、2016 年 9 月から 10 月にかけて、腎移植後透析再導入症例の実態調査アンケートを実施した。日本腎臓学会の教育施設あるは教育関連施設など 611 施設にアンケートを郵送し、腎移植から透析再導入となった症例の経験を問い、160 施設（26.0%）から回答を得た。過去 5 年間で 1～5 例の再導入経験が 118 施設、5～10 例が 28 施設、10～20 例が 2 施設、20 例以上が 3 施設で、多くの施設が年間 1 例程度経験している状況であった。

透析導入時期に関しては、通常の透析導入と変わらないとする回答が最も多く 44% を占めた。逆に導入時期が異なると感じている医師が半数強いた。eGFR からみた導入時期は、半数の回答が一般的な末期腎不全症例と変わらないとする回答であった。一方で 20% 前後の回答は eGFR が一般的な末期腎不全症例と比較して、それぞれより低いあるいはより高いレベルであるとの判断であった。

透析再導入時の合併症として、栄養状態が低下しているとの回答が 25.2%、Hb 値の低い症例が多いとする回答が 36.5% を占め、これらの回答率が高かった。また、透析再導入時に最も困る事態は免疫抑制薬の管理であり、回答の 40.9% を占めた。

腎移植後の透析再導入時には、栄養状態、貧血の管理などが特に難しいことが想定された。また、一般透析導入と比較して、免疫抑制薬の管理が問題であることも分かった。今後は、この一次アンケートの結果を基に、腎移植後透析再導入患者の臨床データ解析を二次アンケート調査として実施する予定である。そして解析結果を土台に実情に合った腎移植患者の透析再導入基準の作成にも発展させたい。

## AMED 山縣班

### 「慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究」

#### 保存期腎不全・透析・腎移植連携分科会

### 「NDB を活用した末期腎不全患者調査の現状と課題」の状況報告

【研究分担者】九州大学病院・メディカルインフォメーションセンター 中島直樹

【研究協力者】医療経済研究機構 満武巨裕

#### 【発表抄録】

平成 28 年 8 月 6 日の山縣班会議では、厚生労働省戦略研究・満武班とタイアップした試験的抽出データとして平成 22 年度 1 年間の NDB を用いて傷病名及び処置コードをキーに透析症例の抽出結果を提示した。その結果、透析者推計数は 220,497 人であり、日本透析学会の同じ年の推計 289,449 人よりも少ない数であった。また、腎移植者数の把握のために、傷病名をキーとして抽出したところ、5,150 人と、やはり日本臨床腎移植学会の調査値約 12000 人（平成 22 年度）よりも大きく下回る結果であった。

これらについて考察し、今後の対策について検討した。

#### 1. 透析者数の齟齬について

日本透析学会の推計と試験的抽出データの齟齬については、

- ・ NDB は 100% 公費症例（医療扶助、被爆者手帳を有する症例など）を含まない
- ・ 透析患者のレセプトには「透析」という傷病名は必ずしも入っていない（材料などで透析に必要なダイアライザ、PD 液として請求。処置や加算も検討）
- ・ 規模の小さい透析施設では、紙レセプトが使用されている
- ・ 腹膜透析病名を使用しない症例や、非コード化病名を用いている症例がある等が原因と考えられた。

これらにより、実際の慢性透析数よりも少なめに見積もられてしまったと推測される。

一方で、試験的抽出データには、一過性透析の症例数も入っており、これは学会推計よりも上振れする方向で齟齬の原因となっていると考えられる。また、名寄せの精度も悪ければ症例数の上振れとして影響するが、大きな影響を及ぼしているとは言えない。

平成 24、25 年度の NDB のデータ（部分公費症例含む）を 12 月までに入手した。今後の対策として、これを用いて、傷病名だけではなく透析材料まで入れた抽出、腹膜透析症例等を含め、100%公費症例以外の透析者数を推定する。一過性透析の影響をなくするために、透析回数あるいは期間で抽出する（3 か月以上継続）等の抽出ロジックを改訂する。なお、死亡者数は、被保険者データ（資格喪失データ含む）を持つ三重国保の別データを利用することで NDB 上での推計も検討する。また、100%公費症例分については、NDB としての提供の用途はついておらず、厚生労働省の医療扶助実態調査から、その透析数を NDB 上の数値と突き合わせて推定する。また、沖縄における井関邦敏先生の調査研究からも推定方法を得たい。

なお、厚生労働省が行う名寄せの精度向上については、平成 27 年度の初回試験的抽

出では、名前のみを基に名寄せを行ったが、今回提供された抽出データは名前に加えて、保険者番号・生年月日・性別を併せて名寄せしており精度の向上が期待される。

今年度中に満武班は、平成 21 年度から平成 26 年度までの 6 年分の NDB データを入手する予定である。これを用いて、上記を反映することにより、透析患者の全体的な数値を精緻化するとともに、性別、年齢別、市町村別の症例数、医療費、医療機関の規模（例：ベッド数階層別）などを検索する。

## 2. 腎移植者数の齟齬について

腎移植者数の日本臨床腎移植学会の推計と試験的抽出データの齟齬は、

- ・ NDB は 100% 公費症例（医療扶助、被爆者手帳を有する症例など）を含まない
- ・ 保険請求には、ドナーとレシピエント両方で成功することが条件なので、紙レセプト処理をしていることが多い
- ・ 上記以外でもそもそもレセプトの電子化対応をしていない施設がある
- ・ 非コード化病名が多い

等が原因と考えられた。

現在のところ、腎移植手術については紙レセプトが多いことが最大の課題であり、つまり、腎移植手術数の把握は困難である。処置・加算などの項目名と、免疫抑制剤の使用で、腎移植後経過中の症例の把握（継続的透析なしの場合「生着例」、ありの場合「非生着例」）を行うしかない。非コード化病名はテキストデータから推定できるか否かを検証する。また、100%公費症例は、厚生労働省の医療扶助実態調査から推定する。

## 3. 死亡症例の推定について

個々の症例の死亡の推定は、一定期間（「3 か月以上」など）医療レセプトが停止した末期腎不全症例を「死亡」とみなす、などのロジックを用いる。名寄せ精度が低い場合、保険者が変わった際などに「死亡」とされる可能性がある。厚生労働省の名寄せ精度が向上したため、この懸念は解消した可能性はあるが、医療 ID が活用されると名寄せはほぼ 100% 正確になると期待される。

集団での死亡の評価は、三重国保データなど、資格喪失データを有するデータベースを利用して推計を行うことも可能である。

## AMED 山縣班

### 「慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究」 保存期腎不全・透析・腎移植連携分科会

#### 【研究分担者・研究協力者】

横山 仁、佐藤 博、杉山 斉、古市賢吾

#### 【発表抄録】

【目的】 J-RBR/J-KDR における 2007 - 2016 年登録データより、保存期慢性腎不全患者背景因子（原疾患、年齢構成などの経年変化）の調査解析を行う。

【方法】 腎臓病総合レジストリーに 2007 年 7 月より 2016 年 6 月までに登録された 33,960 例（JRBR 31,409 例；JKDR 1,711 例；糖尿病，JDMCS 535 例；慢性腎臓病 / 保存期腎不全；CKD/CRF304 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 33,412 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と登録時の慢性腎臓病（CKD）・病診連携紹介基準による検出率を検討した。

【成績】 解析対象 33,383 例中 10,474 例（31.4%）が保存期 CGA 分類 G3b-5 であり、CGA 分類高リスク（赤）は、全年齢層 33,383 例中 13,386 例（40.1%）および 20 歳以上 28,852 例中 13,111 例（45.4%）であった。登録カテゴリー別において保存期 CGA 分類 G3b-5 および高リスク（赤）は JRBR 31,179 例中 30.2%と 39.5%、JKDR 1,691 例中 45.4%と 45.2%、JDMCS 393 例中 47.8%と 47.6%、CKD/CRF 148 例中 81.8%と 87.2%であった。主な臨床診断は、JRBR では慢性腎炎、ネフローゼ症候群と急速進行性腎炎が約 2/3 を占めたが、JKDR では高血圧性腎硬化症と代謝性疾患が増加し、CKD/CRF ではこの 2 疾患が約半数を示した。これらの病診連携紹介基準の①蛋白クレアチニン比  $\geq 0.5$  もしくは尿蛋白定性  $\geq 2+$ 、②尿蛋白定性数値化  $\geq 1+$  かつ尿潜血定性  $\geq 1+$ 、③ 40 歳未満 eGFR $<60$  もしくは 40 ~ 79 歳未満・eGFR $<50$  もしくは年齢 70 歳以上・eGFR $<40$  および 3 要件のいずれかを満たす例数をみると、CGA 分類 G3b-G5 では① 97.9%、② 58.0%、③ 100%であったが、CGA 分類高リスク（赤）では、① 99.5%、② 64.5%、③ 84.7%であり、①~③のいずれかにおいて 100%であった。

【総括】日本人の CKD 保存期 CGA 分類 G3b-5 および高リスク（赤）において、基礎疾患は、糸球体腎炎にくわえて、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症が主であった。いずれも血清クレアチニン測定、検尿と尿蛋白定量に基づく病診連携基準で全例が抽出可能であり、この基準による CKD の早期発見・治療を念頭に置いた検診・診療連携の強化が重要と考えられた。

## 慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究

### 研究代表者

山縣 邦弘

### 研究分担者

和田隆志、柏原直樹、岡田浩一、長田 太助、四方 賢一、深川 雅史、旭 浩一、成田 一衛、鶴屋和彦、藤元昭一、柴垣有吾、西 慎一、仲谷達也、横山 仁、鶴岡 秀一、近藤 正英、中島直樹、斎藤知栄、杉山 斉、祖父江 理、丸山彰一、玉垣圭一、小林修三

### 研究協力者

長谷部直幸、菅野義彦、要伸也、中山昌明、鈴木祐介、安田宜成、渡辺毅、笠原正登、井関邦敏、今田恒夫、守山敏樹、小寺亮、宮本聡、大野岩男、馬場園哲也、佐藤稔、渡辺 裕輔、友利浩司、長沼俊秀、風間順一郎、常喜信彦、藤野貴行、中井健太郎、藤井秀毅、酒井行直、佐藤博、古市賢吾、寺脇博之、谷澤雅彦、原章規、清水美保、佐藤祐二、麻生暁、甲斐平康、五所正彦、岡田昌史、花房規男、今澤俊之、星野純一、永井恵、大久保麗子、南学正臣、柳田素子、若杉三奈子、平山智也、近藤尚哉、木村兌弘、田所正人、山下裕、松隈英樹、佐藤英一、中村司、杉浦章、川上貴久、原澤信介、菅憲広、辻本吉広、富樫信彦、長澤将、椎貝達夫、長澤正樹、穴山万里子、植木嘉衛、吉川賢、山崎肇、宮崎良一、徳山清之、長洲一、桑原篤憲、渋谷祐子、米倉由利子、多川齊、安田隆、中井千草、山口圭子、三木かおり、伊藤光代

CKD は一般国民、非腎臓専門医を含むすべての医療従事者に向けて腎臓病の啓発を主目的として普及してきた。本研究では、中でも末期慢性腎不全（ESKD）への進展や心臓血管病発症の危険性の高い、CKD 重症例を対象として以下の検討を行う。①腎臓専門医が主として診療にあたる CKD ステージ 3b 以降の患者に対してのエビデンスに基づいた治療法、管理法に関する腎専門医のための CKD 診療ガイドラインの作成、改定を基盤に、②特定検診受診者約 80 万人の横断、縦断解析に加え国保データベース（KDB）による特定健診と診療レセプト情報を組み合わせたビックデータの解析。③全診療レセプトを集積したレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を利用して、わが国の腎移植レシピエント患者を加えた全 ESKD 患者数の把握や JKDR、JRBR とも連動しての CKD 進行例の実態調査。④ CKD 進行例の進行経過解析、特に FROM-J 研究とその後のフォローアップと医療経済的分析。⑤ CKD 進行例の前向き国際比較研究（REACH 1-J-CKD コホート研究ならびに CKDopps 研究）を通して、CKD 進行例の患者ならびに診療にあたる医療従事者の診療内容や経過の詳細を調査し、日米欧の国際比較、医療経済的解析を通し、理想的な CKD 進行例の診療法を検討する。これらの成果・エビデンスに加え、CKD 診療に関わる関連各学会の協力も得て、腎専門医のための CKD 診療指針の完成度を向上させ、その結果として CKD 進行例の予後改善、透析導入患者数の減少を目指す。

## AMED 山縣班

### 「慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究」 保存期腎不全・透析・腎移植連携分科会

#### 【研究分担者・研究協力者】

CKD 臨床研究関連事業分科会

鶴岡秀一、近藤正英、斎藤知栄、花房規男、酒井行直、甲斐平康、岡田昌史、  
今澤俊之、大久保麗子

#### 【発表抄録】

腎疾患重症化予防のための戦略研究「FROM-J 研究」3.5 年間の成果をまとめた基礎論文が平成 28 年 3 月に発表された。FROM-J 研究 5 年後の予後について SAF データを完成させ、論文作成・発表を進めている。今後は 10 年後の長期予後調査を行うことにより、489 施設の参加医療機関における 2136 人の参加者の透析導入や心血管イベントの発生頻度がより明らかになり、腎予後や生命予後に最適な介入方法の証明が可能となるため、予後調査に向けた準備を行っている。

医療経済学的見地からの CKD 診療の問題点に関する研究開発では、プラクティス・パターンの経済分析として、マイルストーン、FROM-J 研究の予後調査・医療経済調査と論文作成に取り組んだ。FROM-J 研究のデータに関しては、標準解析ファイルの作成が進捗しており、その作成において、資源配分の観点から着目できる処方プラクティスに関連した薬剤データの整備に参画した。同時に、プラクティス・パターンの経済分析の方法の検討を進めた。プラクティス・パターンへの経済学からのアプローチとして生産理論を応用することにした。生産理論の計量経済学的分析手法として、生産関数及び費用関数の推定や、効率性の測定を検討した。結果、まず、FROM-J がアウトカムを比較するクラスター・ランダム化比較試験であるので、経済分析としては投入と産出からなる効率性を比較することを計画した。具体的には、DEA(Data Envelopment Analysis: 包絡分析法)を用いる。これによって、クラスター等のプラクティス・パターンごとに効率性改善のポイントが示唆されることが期待される。また、薬剤データに着目した処方プラクティス・パターンの生産関数の推定も計画した。



## AMED 山縣班

### 「慢性腎臓病（CKD）進行性の実態把握と透析導入回避のための 有効な指針の作成に関する研究」

CKD 疫学調査分科会：REACH-J-CKD コホート研究 ～ CKDopps との国際連携～

#### 【研究分担者・研究協力者】

和田隆志、成田一衛、旭 浩一、齋藤知栄、甲斐平康、星野純一、永井 恵

#### 【発表抄録】

CKDopps は、2014 年に始まった、CKD の日常診療パターンと予後に関する国際共同前向きコホート調査である。その目的は（1）腎性貧血、CKD-MBD、透析導入などの CKD 保存期合併症管理の相違と患者予後の関連性の検討、（2）患者満足度向上のための診療の検討、（3）費用対効果も含めた患者予後向上のためのベストプラクティスの検討など、多岐にわたる。対象は、CKD G3～G5 の外来患者で、各国間の国際比較を可能にするため地域性や施設規模のバランスを考慮して抽出された腎臓診療施設から選ばれる。CKDopps 参加国は現在米国、ブラジル、フランス、ドイツ、日本による5か国共同研究へと発展し(Mariani L, et al. Am j Kidney Dis 2016)、今後さらに参加国は増加する予定である。2016 年 11 月の段階で、合計登録患者が 8,000 名を超えたことが報告された。調査項目は細部に及び、患者背景調査、血液生化学検査、治療薬、患者予後調査のほかに、患者および施設へのアンケート調査が経年的に行われる。また、透析導入などのイベント到達後も半年間継続フォローが行われる。一方、各国の調査内容とフォローアップ方法はそれぞれの裁量に委ねられており、各国独自の調査内容を解析する自由は担保されている。

わが国では、2015 年度 AMED 山縣班研究 CKD 疫学調査分科会の一環として CKD コホートの形成を開始した。まず腎臓専門医在籍施設へのアンケート調査(REACH-J survey)を行い、その結果に基づき、CKD 進行例の診療実態の把握、患者病態に応じた適切な治療法の検討などの臨床課題に対し、国際共通プラットフォーム(CKDopps)を用いて国際比較を行う REACH-J-CKD 研究計画を作成した。REACH-J survey より腎臓専門医が CKDG3b-5 患者を 3 か月で 80 名以上診療している医療機関を対象に、地域性・施設規模を考慮した施設リクルートを行い、全国より 30 施設の参加協力同意を得た。現在登録患者数は 1428 名で、データ収集などの実運用段階に入っている。今年度は REACH-J-CKD 研究のデータの更なる集積と患者背景の解析作業を進めていく。

## 指定難病制度の普及・啓発状況の把握および普及・啓発のための方法論の開発

金沢大学大学院腎臓内科学

和田 隆志

平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)に基づき、指定難病患者への医療費助成や、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業等が実施されており、平成 29 年 4 月(予定)から 330 疾病となる見込みである。難治性疾患政策研究班において普及・啓発を進めているが、指定難病の申請率が想定を下回っている等、必ずしも十分とはいえない。

本研究班において、指定難病および小児慢性特定疾病制度の普及・啓発状況の実態調査をおこない、疾病(群)ごとに最適な普及・啓発方法を検討・開発し、実際にそれらの方法を用いて推進することを目的とする。

(非) 難病指定医、学会事務局、各研究班に対する普及啓発に関するアンケートなどを通じて、**普及・啓発の現状把握**を行う。そのうえで、**普及・啓発を促進させ**、指定難病の申請率向上により、対象患者が必要な医療費助成をうけることが可能になるようになることを目指す。ことに関連学会、研究班と連携をして、その普及・啓発に努める。

本研究班の活動を通じて、

1. 指定難病の申請率向上により、対象患者に対する必要な医療費助成が可能になる。
2. 病態解明や治療法開発等がより推進される。
3. 平成 30 年度より稼働予定の「難病診療連携拠点病院」や、「難病医療支援ネットワーク」の効率的な運用等、各疾病(群)の診療連携体制構築に貢献する。
4. 難病情報センターや小慢情報センター HP と連携をする。
5. 難病指定医研修のための内容や開催方法、指定難病テキストの効果的・効率的な普及方法を提供できる、などの効果をもたらすことを目指している。

## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
全体研究：尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

## 【研究協力者】

清水美保（金沢大学附属病院 腎臓内科）

## 【発表抄録】

〈目的・方法〉 糖尿病性腎症の克服に向けて、疫学、治療、および予後を把握する必要がある。本研究班は、2009年より開始された「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study（JDN-CS））」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会・腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、長期に利用可能なデータベースとして整備した。本レジストリーは、幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。このデータベースならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。

〈結果〉 日本腎臓学会倫理委員会の承認を得て、本レジストリーの症例登録期間は2017年12月末、観察期間は2018年3月末まで延長された。2016年10月末時点で20施設より639例が登録され、前向き調査の継続により557例の追跡データも登録されている。腎生検施行は62例、尿検体収集は438例であった。登録時データは、病期の進行に伴って、血糖指標の改善、血圧・血清脂質・貧血の増悪を認め、糖尿病治療薬使用例の割合は低下し、降圧薬使用例の割合は増加していた。イベント発生数は、透析導入79例、心血管イベント発症54例、総死亡28例であった。登録時データとの関連は、透析導入について「[A3]区分・[G3a～G5]区分・レニン-アンジオテンシン系阻害薬未投与・男性・脂質異常症・高血圧症・ヘモグロビン低値・若年齢」、心血管イベント発症について「男性・脂質異常症」、総死亡について「[A3]区分・高年齢」が抽出された。追跡データの解析により、GFR区分の変化は、進展を[G1～G4]区分393例のうち137例（34.9%）、改善を[G2～G5]区分388例のうち32例（8.2%）に認めた。登録時より1年間または2年間で30%ならびに40%の推算GFR低下は、[A3]例で透析導入リスクの増加と関連していた。蛋白尿区分の変化は、進展を[A1]区分151例のうち34例（22.5%）、[A2]区分79例のうち15例（19.0%）に認め、改善を[A2]区分79例のうち19例（24.1%）、[A3]区分132例のうち20例（22.2%）に認めた。登録時より5年間の蛋白尿区分変化（進展・改善）と透析導入リスクとの関連は、認めなかった。

〈結論〉 本研究の取り組みにより、尿検体の保存を含み、長期経過観察が可能な、本邦の糖尿病性腎症レジストリーが構築・拡充された。腎生検例を含めて幅広い病期の糖尿病性腎症例が登録され、尿検体の保存も進められた。本レジストリーの取り組みにより、病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築に繋がる可能性がある。今後も症例登録ならびに追跡データの収集を継続し、日本腎臓学会や関連学会

と密接に連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う。さらに、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、既知および新規バイオマーカー候補の検証も進行している。

## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類－病理－バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

## 【研究分担者】

柏原直樹（川崎医科大学 腎臓・高血圧内科）

## 【研究協力者】

桑原篤憲（川崎医科大学 腎臓・高血圧内科）

## 【発表抄録】

J-CKD-DB の活用と JDN-CS との連携法の構築

### 1. J-CKD-DB 事業

#### 【概要】

日本腎臓学会は 26 年度厚生労働省臨床効果データベース事業実施団体に採択され、日本医療情報学会と共同して新規全国規模の包括的 CKD 臨床効果情報データベース (J-CKD-DB) の構築に着手した。平成 28 年度から厚生労働科学研究費補助金臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業に採択され、「腎臓病データベースの拡充・連携強化と包括的データベースの構築（主任研究者柏原直樹）」として DB の拡充・連携事業を推進している。

SS-MIX2 を活用し、電子カルテ情報から CKD 該当例のデータ（患者基本情報、処方、検査値等）を自動抽出し DB 化するものである。既存の J-RBR 等との連結方法を確立し、包括的かつ重層的な本邦発初の全国規模の DB 構築も目標とする。和田班と連携し糖尿病性腎症レジストリー (Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: JDN-CS) と J-CKD-DB との連結法を開発する。

#### 【標準化ストレージ SS-MIX2 の活用】

各医療機関ではオーダエントリシステム・電子カルテシステムを中心として、様々な部門システムが稼働している。異なる施設間で統合された DB を構築するためには、特定のベンダーの技術や製品に依存しない「標準化」が必要となる。厚生労働省事業として開発されたのが、SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information eXchange) である。SS-MIX では、複数ベンダー間・複数システム間の相互運用性を高めることを目的として「標準化ストレージ」に標準化された形式で格納・蓄積し、標準的な形式の情報出力を可能にする仕様を策定している。

#### ①登録基準

2014 年 1 月 1 日以降来院 18 歳以上 尿蛋白1+以上 又は eGFR 60ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満

推算 GFR (ml/分/1.73 m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> (男性) [× 0.739 (女性)]

②収集項目：臨床検査値、処方薬、診断名、患者基本情報、診療科名、入院日等

③データセンター

各施設で匿名化処理を行い、セキュリティー環境の整備された中央データセンターへVPN回線を介してデータを収集する。

## 2. 本研究班における活動報告

1) 平成28年12月までに8大学病院（東京大学、名古屋大学、川崎医科大学、香川大学、旭川医科大学、高知大学、九州大学、岡山大学）からのデータ抽出終了

20－30万人規模のCKD-DBを構築予定

2) 糖尿病有病率15.5%と推計（26年国民健康・栄養調査）すると31000～46500人の糖尿病患者を含むと想定され、糖尿病性腎症（3期以降）11%と推計すると3410～5115人の糖尿病腎症（DN＋DKD）コホートの構築が可能と想定される。

3) 糖尿病、糖尿病性腎症の診療実態（アルブミン尿測定頻度、血糖管理状況、標準治療実施率QI調査等）が可能となる

4) JDN-CSとJ-CKD-DBとの連携：JDN-CS参加施設へのJ-CKD-DB環境の整備

① 金沢大学：28年度内開始

② その他施設：

## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：臨床病期と連関する腎病理の確立と国際比較

## 【研究分担者】

古市賢吾（金沢大学附属病院血液浄化療法部）

## 【発表抄録】

【目的】糖尿病性腎症の腎機能低下スピードは症例により異なる事が報告されている。その中でも、急激な腎機能低下を認める rapid decliner は、予後不良の症例群として注目されている。くわえて、近年 2 年間に於ける推算 GFR 30%あるいは40%減を代替エンドポイントとする可能性についても議論されている。今回腎生検で得られた糖尿病性腎症症例のデータを用いて、腎機能低下スピードおよびその病理学的特徴を検討した。

【方法】はじめに、登録時、1年、3年、5年の得録データを用いて年率の推算 GFR 低下スピードを算出した。基礎値の推算 GFR と年率の低下より 2 年間に 30%あるいは、40%低下したか否かを判定した。その上で、これら代替エンドポイントの腎死に対する予測およびその病理学的特徴を評価した。

【結果】解析可能であった症例は、全体で 385 例（糖尿病性腎症病期分類 1、2、3、4 期それぞれ 25、47、249、70 例）であった。推算 GFR 低下スピードの中央値は、 $-5.90 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$  であった。病期別に見ると、1、2、3、4 期ではそれぞれ 2.87、 $-2.64$ 、 $-7.91$ 、 $-4.66$   $-5.90 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$  であった。また登録時を基準とした場合の推算 GFR の低下率は、全体で 24.9%、1、2、3、4 期ではそれぞれ  $-8.5$ 、 $10.3$ 、 $30.9$ 、 $42.2\%$  であった。2 年 30%のイベント達成率は、全体で 44%、1、2、3、4 期それぞれ 0、6、52、60% であった。また、2 年 40%のイベント達成率は、全体で 35%、1、2、3、4 期それぞれ 0、2、41、51% であった。これら代替エンドポイント陽性例の腎死に対するハザード比は、全症例における解析において 2 年 30%で 23.4、および 2 年 40%で 17.3 であった。3 期における解析においては、2 年 30%で 34.0、および 2 年 40%で 17.8、4 期における解析においては、2 年 30%で 3.5、および 2 年 40%で 5.0 であった。病理学的検討では、2 年 30%以上のスピードで進行する症例の病理学的特徴は、3 期でびまん性病変、結節性病変、基底膜二重化、滲出性病変、メサンギウム融解、IFTA、および細動脈硝子化が進行している点であった。4 期においては、結節性病変、および基底膜二重化が進行している点であった。2 年 40%以上のスピードで進行する症例の病理学的特徴もほぼ同様であった。

【結論】糖尿病性腎症の腎機能低下スピードの不均一性と病理学的特徴を示すことができた。

【今後の予定】CKD 病期分類での検討も行う。また、腎硬化症との比較も行う予定である。

## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会； 臨床病期と連関する腎病理の確立と国際比較

## 【研究分担者・研究協力者】

星野純一、古市賢吾、三瀬広記、清水美保、大橋健一、乳原善文、和田隆志

## 【発表抄録】

腎予後からみた糖尿病性腎症病理評価基準の有用性の検討：国際比較を通じて

背景：昨年、わが国における糖尿病性腎症 (DN) の病理評価項目が定義化された。今回、同評価基準 (以下日本分類) と、米国で提唱されている Tervaert 分類 (以下 T 分類) を腎予後の面から比較検討し、日本分類の有用性を検証した。

方法：対象は、2 型糖尿病を有し、金沢大学および虎の門病院で腎生検にて DN と診断され、日本分類と T 分類双方の病理評価を行った 300 例。透析導入または eGFR50% 減少をアウトカムとし、腎生検時の臨床因子 (年齢・性・eGFR・血圧・BMI・HbA1c・糖尿病性網膜症・尿アルブミン・尿潜血) にて補正した後、各病理因子が腎予後に与える影響を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。

結果：はじめに日本分類独自の項目である①基底膜二重化②メサンギウム融解・小血管瘤 (M-lysis) ③糸球体門部小血管増生 (Pvas) ④糸球体肥大 (Gmega) の有用性を検討した。基底膜二重化 grade1,2,3 の補正ハザード比 (HR) は、grade0 を基準としてそれぞれ 1.40(95% CI 0.91-2.15), 1.79 (1.04-3.07), 5.03 (2.37-10.68) であった。同様に M-lysis、Pvas、Gmega の HR はそれぞれ 2.84 (1.90-4.23)、1.66(1.09-2.53)、1.18(0.82-1.69) であり、GBM 二重化、M-lysis、Pvas は有意な腎予後関連因子と考えられた。次に日本分類で 4 段階化されたメサンギウム拡大、間質細胞浸潤、細動脈硝子化 (T 分類では 3 段階) に関して検討した。メサンギウム拡大 grade3 を基準とし、grade0、1、2 の HR はそれぞれ 0.09(0.02-0.35)、0.34(0.17-0.67)、0.94(0.62-1.42) であり、grade2 と 3 の HR は同等であった。間質細胞浸潤と細動脈硝子化についても同様の検討も行ったが、いずれも腎予後に対する 4 段階化の有意性は認められなかった。

結語：日本分類独自の項目である基底膜二重化、M-lysis、Pvas は腎予後判定に重要な因子であると考えられた。一方、日本分類で 3 → 4 段階に細分化された、メサンギウム拡大、間質細胞浸潤、細動脈硬化については、腎予後の面からは細分化する意義に乏しかった。



## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会； 臨床病期と連関する腎病理の確立と国際比較

## 【研究分担者・研究協力者】

三瀬広記<sup>1</sup>、星野純一<sup>2</sup>、山内真之<sup>2</sup>、乳原善文<sup>2</sup>

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<sup>1</sup>  
虎の門病院分院 腎センター<sup>2</sup>

## 【発表抄録】

腎生検で診断された糖尿病性腎症の年代別解析  
～ Heterogeneity の観点から～

【背景】近年における Multifactorial therapy によって糖尿病性腎症の腎・心・生命予後が改善してきたことが報告されているが、腎生検で診断された糖尿病性腎症の腎予後が年代とともにどう変わってきているかという十分な検討はなされていない。

〈検討 1〉

【方法】Registry 登録症例 443 例中除外基準を満たさなかった 405 例が解析対象。エンドポイント (Outcome) は① ESRD による透析導入② sCr doubling ③ eGFR 50% decline のいずれかに到達した時点と定義した。腎生検の施行日に応じて 3 群に層別化し各群での主要臨床因子や腎病理所見を比較検討した。また、各群における腎生存曲線を作製することで年代別の腎予後を比較した。次に multiple imputation による臨床因子の補完後に、Cox 回帰分析によって腎生検時の主要な臨床パラメータで補正した時の‘年代’という因子が腎予後に与える影響に関して検討した。

【結果】腎生検時の eGFR:  $52.8 \pm 24.7$  (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)、UAE: 1.2 (IQR: 0.4-2.7) (g/day) であった。腎生検後の観察期間の中央値は 2.9 (IQR: 1.0-5.0) 年で観察期間中に 213 例 (53%) で outcome の発生がみられた。

腎生存曲線により、現在に近い年代の群ほど腎生存率が有意に悪くなっていた (P for trend < 0.001)。また、腎生検時の eGFR や CKD heat map によって層別化した時も、概ね同様の傾向がみられた。

多変量 Cox 回帰分析では、腎生検時の eGFR や UAE などで補正した時、最も初期の症例群 (腎生検日: 1983-1997 年) に対する中間群 (腎生検日: 1997-2006 年)、近代群 (腎生検日: 2006-2014 年) の outcome に対する HR はそれぞれ 1.15 (95% CI: 0.80-1.65)、1.54 (95% CI: 1.04-2.29) であった。

また、3 群間における各腎病理所見の相関係数を比べた時、びまん性病変 (Diffuse lesion) に対する IFTA・血管病変の score、UAE は近代になるにつれ相関係数が小さくなっていった。同様に、IFTA score に対する血管病変の score や eGFR は近代になるにつれて相関係数が小さくなっていった。

〈検討 2〉

【方法】

このように近代になるにつれてより腎病理所見の Heterogeneity が強くなっている可能性があると思われ、今回 Mauer らの推奨する Heterogeneity に応じたカテゴリー分類 (Diabetologia 2008; 51:1347-1355) によせた分類を試みた。

このカテゴリー分類は

Category I(C1: normal/near normal diabetic lesions)、

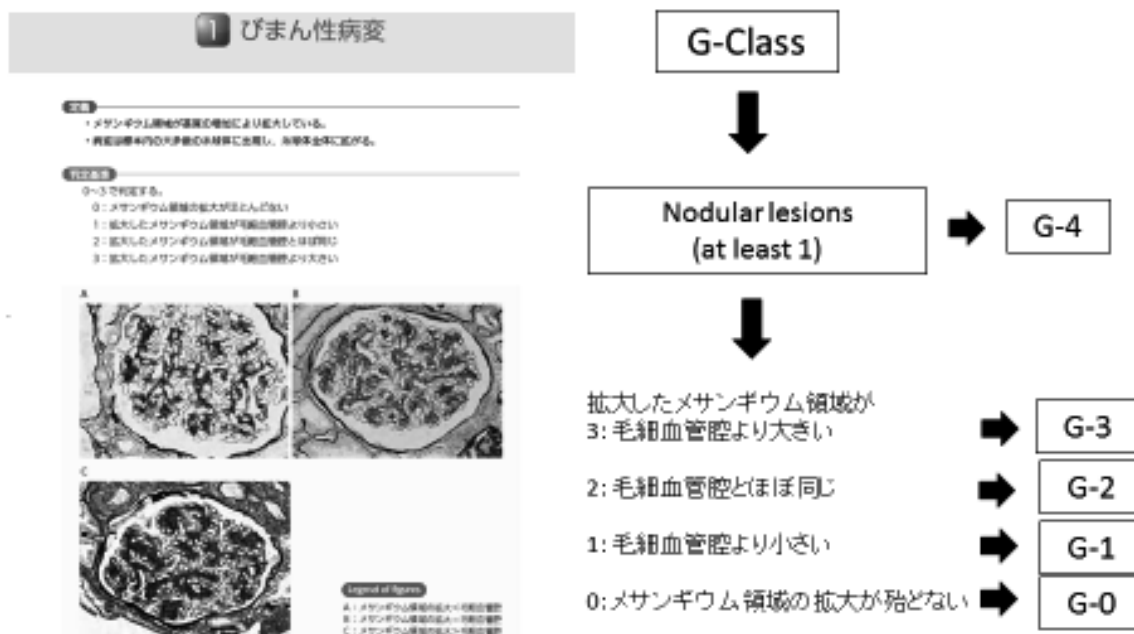
Category II(C2: Typical DN, balanced severity of glomerular, tubule-nterstitial, arteriolar changes)、

Category III(C3: Atypical DN, relatively mild glomerular change+disproportionately severe changes in other renal structures)

に分けられるが、今回 Category III の他に Category IV として non/mild tubulo-interstitial lesion+ disproportionately severe diabetic glomerular lesions を定めて、III+IV の群なども含めて年代別のこれらのカテゴリーの内訳やこれらカテゴリー別の予後解析などを行った。

今回、カテゴライズを簡便にするため、予後へ与える影響や一般的な病変の評価を考慮し、糸球体病変と尿細管間質病変のみを用いて C1-4 の分類を試みた。具体的には糸球体病変としては下図の 5 分類、尿細管間質病変は国際分類・日本分類同様の 4 分類に分けてこれらに従って C1-3/4 に分類した。

### 糸球体 : 5 Grades



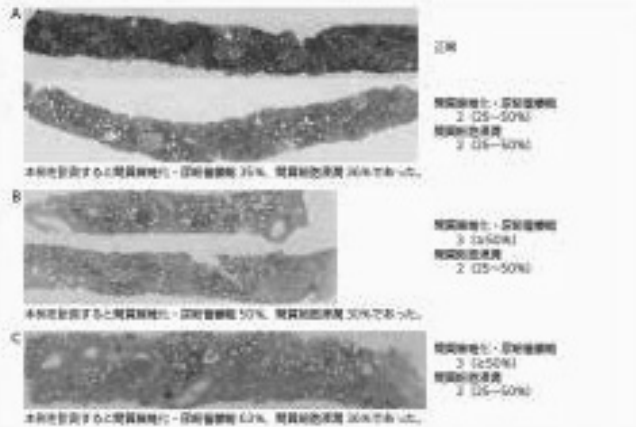
# 尿細管間質: 4 Grades

## 1 間質線維化・尿細管萎縮

【注意】

間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)

腎生体線維化全体の0% 腎生体線維化全体の25~50% 2  
腎生体線維化全体の<25% 腎生体線維化全体の>50% 3



Lesion	Criteria	Score
Interstitial lesions		
IFTA	No IFTA	0
腎臓の線維化・尿細管の萎縮	<25%	1
	25% to 50%	2
	>50%	3

【結果】

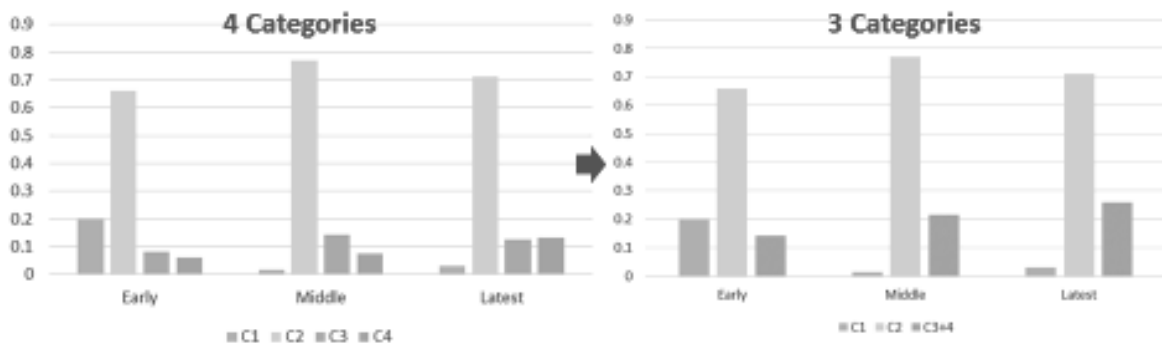
	C1 (Normal/near normal)	C2 (Typical DN)	C3 (Atypical DN 1)	(C4) (Atypical DN 2)	
	IFTA 0	IFTA 1	IFTA 2	IFTA 3	Total
<b>G-0</b> (mesangial expansion<3L)	14	5	2	3	24
<b>G-1</b> (mesangial expansion<capillary)	19	37	15	9	80
<b>G-2</b> (mesangial expansion=capillary)	8	22	29	13	72
<b>G-3</b> (mesangial expansion>capillary)	2	16	33	28	79
<b>G-4</b> (Nodular lesion)	2	32	51	61	146
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>112</b>	<b>130</b>	<b>114</b>	<b>401</b>

Spearman's correlation: 0.43, G-class=0.61xIFTA score+0.15 (By linear regression formula)

\*Nodular lesion未評価のためG-class判定不能: 4例

## 各年代におけるCategoryの分布

	Early (1983-1997)	Middle (1997-2006)	Latest (2006-2014)	Total
C-1 (normal/near normal)	27 (20%)	2 (1%)	4 (3%)	33 (8%)
C-2 (Typical DN)	89 (66%)	104 (77%)	96 (71%)	289 (71%)
C-3 (Atypical DN 1) #FTA > G-class	11 (8%)	19 (14%)	17 (13%)	47 (12%)
C-4 (Atypical DN 2) G-class > IFTA	8 (6%)	10 (7%)	18 (13%)	36 (9%)
Total	135	135	135	405



より近代の群になるほど C3+4 または C4 の割合が有意に増える傾向にあった。

C1-4 別の腎予後に関しては、C1 のみ他群に比して腎生存率は有意に良い結果になっていたが、C2-4の間では有意な差は認めなかった。この結果はよりベースラインの腎機能の保たれた集団での C1-3 に分類した予後解析結果 (BMJ Open Diabetes Res Care. 2014 Aug 8;2(1):e000029) と異なるものであった。

### 【結論】

近代の群ほど、糸球体病変と尿細管間質病変の重症度に乖離がある症例の割合が多くなる傾向にあった。これは近代になるにつれて様々な治療による修飾や腎生検の適応の変化を反映した結果の Heterogeneity を表している可能性があると考えられた。血管病変や糸球体での多病変も含めたより詳細な解析や Heterogeneity を示す適切な分類定義を確立することが必要であると考えられる。

## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：臨床病期と連関する腎病理の確立と国際比較

## 【研究協力者】

上杉憲子（筑波大学医学医療科腎血管病理）

## 【発表抄録】

糖尿病性腎症 DMN では、細動脈硝子化や糸球体門部に輸出細動脈が増加する polar vasculosis が特徴的である。これらは腎症の早期から出現すると報告され、本研究班の解析でも同様の結果が得られている。最近 Tsuda らはヒト糖尿病 (DM) で、腎臓の輸出動脈の血管抵抗の増加を証明し、輸出動脈障害は DM には特徴的で、polar vasculosis は糸球体内圧を下げるために発生した余剰の輸出血管ではないかと推論している。

DM では腎症発生前から細小動脈には障害が生じている可能性があることが報告されているが、系統だった報告はない。今回、我々は、腎癌非癌部の病理標本を用い、糖尿病性腎症発生前の輸入・輸出動脈の障害を形態学的に検討した。輸入動脈は門部周囲で平滑筋が明瞭な細動脈、輸出動脈は、それが不明瞭なものとし、硝子化をそれぞれ検討した。Vasculosis は出現数と硝子化の有無を検討した。糸球体硬化や腎内の動脈硬化の検討も行った。

対照は高血圧がない 8 例 (64 才、S-Cre0.7mg/dl)、DM は、12 例 (69 才 S-Cre 0.8.)。観察糸球体数、糸球体硬化率、観察輸入動脈数、観察輸出動脈数は、対照では、501 (380-750)、10% (1 - 19)、71 (62 - 144)、40 (15 - 63)、DM では、535 (326 - 824)、13% (1 - 36)、99 (62 - 159)、73 (34 - 132) で、輸入動脈硝子化率は、対照 25% (9 - 69%)、DM 31% (4 - 82%) で、有意差はなかった。腎内動脈は、大きさにわけ、内膜/中膜比を検討したが (< 200um, 200-400um, >400um)、いずれも、対照と DM では有意差はなかった。対照のうち 40 - 50 歳の女性では、糸球体硬化、輸出動脈の硝子化、腎内動脈硬化は非常に少なかった。輸出動脈の観察率は DM では 13%、対照は 9% であった。そのうち、余剰血管として同定したものは、DM 47% (8 - 87)、対照 17% (3 - 82) で、有意に DM で多かった。このうち硝子化があるものは、DM では 23% (6 - 56%) みられたが、対照では観察されなかった。輸出動脈の polar vasculosis は、糸球体硬化、輸入動脈硝子化、動脈硬化との相関はなかった。

糖尿病では輸入動脈だけでなく、輸出動脈障害が腎症発症前から発現し、腎症発症前から腎臓には何らかの障害があることが示唆された。年齢と性は、細動脈障害の発症に大きな factor であることが示唆され、今後の解析に留意する必要がある。

早期糖尿病性腎症、腎症発症前の  
細動脈病変の検討  
とくに輸出動脈について

方法

- 腎癌非癌部の標本(PAS, PAM, MT, EVG, HE染色)をバーチャルスライドにとりこむ
- 糸球体(14周以上をカウント)全てカウント
  - %非硬化糸球体
- 門部周囲の血管
  - 輸入動脈:平滑筋が明瞭で太いもの  
硝子化あり,なし
  - 輸出動脈:平滑筋が少ないもの  
硝子化あり,なし
  - 門部に複数あり→”余剰”血管, polar vasculosis  
硝子化あり,なし
- 小葉間,弓状,葉間動脈
  - 内膜 中膜比:血管径ごとに計測  
<200um 200-400um 400-800um

臨床所見と動脈硬化 (コントロール)

Case	年齢 (y.o)	性	S-Cre (mg/dl)	糸球体数	%硬化糸球体	内膜中膜比		
						動脈径		
						100≥>200μm	200≥>400 μm	≥400μm
1	78	M	1.0	351	8	1.4 ±0.9	1.1 ±1.2	0.6 ±0.5
2	64	F	0.9	777	3	1.3 ±1.3	1.7 ±0.8	1.8 ±0.3
3	56	F	0.5	737	2	0.5 ±1	0.6 ±0.4	0.4 ±0.3
4	62	F	0.7	500	1	1.1 ±0.5	1.1 ±0.3	0.9 ±0.3
5	64	M	0.7	319	20	ND	ND	ND
6	41	F	0.6	465	6	0.7 ±0.6	0.4 ±0.4	0.1 ±1.3
7	76	F	0.7	311	19	1.7 ±1.6	1.6 ±0.7	1.6 ±1.1
8	75	M	1.0	549	18	1.4 ±0.8	2.7 ±1.5	2.6 ±1.1
Ave± SD	64 12		0.8 0.2	501 180	10 8	1.1 1.1	1.2 2.0	0.8 0.8

ND; Not done

臨床所見と動脈硬化 (糖尿病)

Case	年齢 (y.o)	性	S-Cre (mg/dl)	糸球体数	%硬化糸球体	内膜中膜比		
						動脈径		
						100≥>200μm	200≥>400 μm	≥400μm
1	79	M	0.9	622	9	1.1 ±1.0	1.3 ±1.5	1.4 ±0.4
2	65	M	0.5	404	13	0.4 ±0.2	0.4 ±0.2	0.5 ±0.1
3	75	F	0.5	611	6	1.1 ±1.0	1.5 ±0.6	2.6 ±2.2
4	70	F	1	392	13	1.3 ±0.5	1.8 ±1.0	ND ±1.0
5	46	F	0.5	428	1	0.6 ±0.6	1.7 ±2.0	1.7 ±3.0
6	57	M	0.7	824	8	0.9 ±0.7	1.5 ±0.7	1.1 ±0.5
7	83	F	0.5	326	6	0.5 ±0.4	1.5 ±0.8	0.9 ±0.6
8	77	M	1.6	436	36	0.7 ±0.5	1.5 ±0.7	1.4 ±1.1
9	64	M	1	717	30	0.5 ±0.5	1.5 ±0.7	0.7 ±0.3
10	63	M	1	546	9	ND	ND	ND
11	72	M	0.5	569	13	ND	ND	ND
12	80	F	0.5	550	15	ND	ND	ND
Ave± SD	69 11		0.8 0.3	535 146	13 10	0.9 0.9	1.4 0.8	1.4 1.2

Control

Case	年齢 (y.o)	性	糸球体数	%硬化糸球体	輸入細動脈		輸出細動脈	
					観察数	%硝子化	観察数	硝子化
1	78	M	351	8	44	9	35	1
2	64	F	777	3	72	14	42	6
3	56	F	737	2	81	17	44	1
4	62	F	500	1	30	13	15	2
5	64	M	319	20	59	44	43	4
6	41	F	465	6	144	15	63	4
7	76	F	311	19	62	69	22	18
8	75	M	549	18	82	21	59	2
Ave± SD	64 12		501 180	10 8	71 34	25 21	40 18	5 6

Diabetes

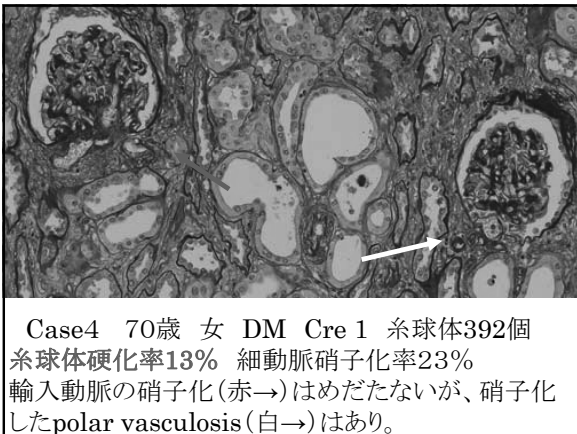
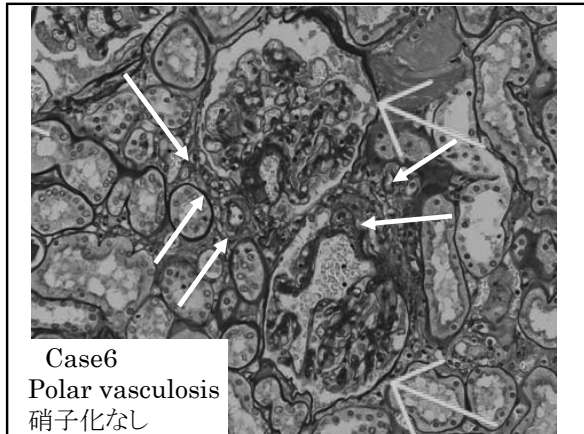
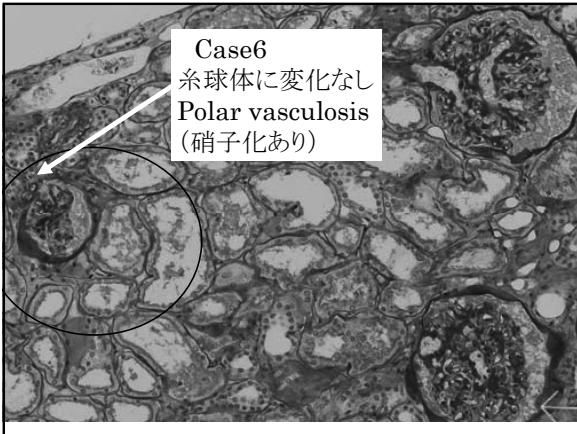
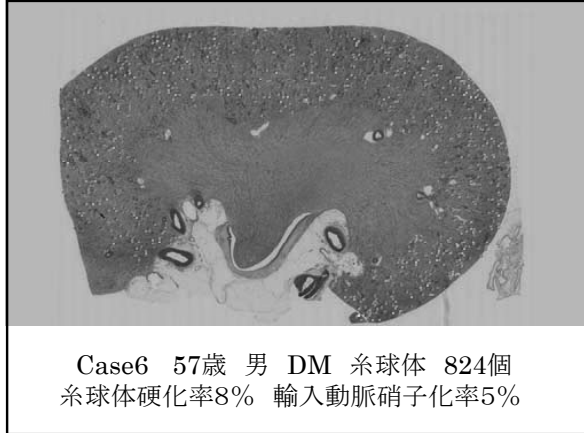
Case	年齢 (y.o)	性	糸球体数	%硬化糸球体	輸入細動脈		輸出細動脈	
					観察数	%硝子化	観察数	%硝子化
1	79	M	622	9	159	33	88	73
2	65	M	404	13	96	26	34	6
3	75	F	611	6	121	4	40	3
4	70	F	392	13	91	23	47	26
5	46	F	428	1	106	82	68	39
6	57	M	824	8	93	45	101	75
7	83	F	326	6	58	5	59	8
8	77	M	824	36	93	45	91	75
9	64	M	717	30	131	11	132	99
10	63	M	546	9	80	34	33	5
11	72	M	569	13	92	21	126	90
12	80	F	550	15	62	45	57	12
Ave± SD	69 11		568 164	13 10	99 28	31 22	73* 34	43* 37

\* p<0.05 vs control

**2群間に、差はないもの(t検定)**  
 臨床所見  
 - 年齢  
 - 腎機能(Cre)  
 組織所見  
 - 糸球体硬化率  
 - 動脈の内膜/中膜比  
 - 輸入動脈 観察率、硝子化率  
 - 輸出動脈 観察率

**2群間に、差があるもの(P<0.05)**  
 輸出動脈: 余剰輸出動脈数(Polar vasculosis)  
 余剰輸出動脈硝子化: コントロールにはなし。

**DMの輸出動脈硝子化と他の組織因子の相関はない。**  
 糸球体硬化率、大型の動脈の内膜/中膜比  
 輸入動脈の硝子化



**結論**  
 糖尿病のpolar vasculosisは、非腎症の時期から観察され、他の組織因子と相関がない独立した糖尿病の組織障害因子である。

### 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類－病理－バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発

### 【研究分担者】

湯澤由紀夫（藤田保健衛生大学医学部腎内科学）

### 【発表抄録】

バイオマーカー開発と臨床応用

【背景】血中・尿中代謝物の一斉解析（メタボローム解析）技術を駆使して、糖尿病性腎症の早期診断、特異診断、予後診断のバイオマーカーシーズを探索し、その意義を検討している。キヌレニン代謝酵素と尿蛋白との関係を報告した Korstanje et al. (JASN 2016) の論文と、過去に我々が同定した糖尿病性腎症の病期を鑑別する血中の 19 代謝物バイオマーカー候補分子の中にキヌレニンが含まれていたことに着想を得て、糖尿病性腎症の進行過程におけるトリプトファン－キヌレニン代謝経路の活性変化に着目して解析を進めている。今回、尿中メタボローム解析を行い、病理組織像と関連する代謝物の同定を試みた。

【方法】腎生検を施行した糖尿病性腎症患者 30 名（藤田保健衛生大学 23 名、金沢大学 7 例）を対象とし、尿メタボローム解析をキャピラリー電気泳動－飛行時間型質量分析装置（CE-TOFMS）にて行い、臨床情報および腎病理所見との相関関係について検討を行った。

【結果】糸球体病変、尿細管間質病変、血管病変に関連する代謝物を複数同定した。一部の代謝物は病変スコアとの関連を認めた。

【結論】糖尿病性腎症の腎病理所見と関連する尿中バイオマーカー探索において、尿メタボローム解析は有用である。同定された代謝物とトリプトファン－キヌレニン代謝経路との関連やその臨床的意義については今後の検討を要する。



### 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発

### 【研究分担者】

柴垣有吾（聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科）

湯澤由紀夫（藤田保健衛生大学病院 腎内科学）

### 【研究協力者】

永井義夫（聖マリアンナ医科大学 糖尿病・代謝内科）

高橋和男（藤田保健衛生大学病院 腎内科学）

田中逸（聖マリアンナ医科大学 糖尿病・代謝内科）

池森敦子、菅谷健、市川大介、鈴木智、久道三佳子（聖マリアンナ医科大学  
腎臓・高血圧内科）

### 【発表抄録】

糖尿病患者における腎生検組織と尿マーカーの関係

尿 L-FABP は 2011 年に保険収載された日本発の尿細管機能障害のマーカーであり、腎疾患の進行予測や心血管疾患発症予測に有用であることが臨床研究で明らかにされている (Clin Exp Nephrol 2016; 20: 195-203)。尿 L-FABP の特許および臨床性能試験はすでに施行済みである。

私たちは、顕性蛋白尿を有する患者の腎生検組織において、尿細管間質障害の程度と尿中 L-FABP は有意に相関を認めたことを過去に報告しているが (Nephron Clin Pract. 2009; 112: c148-56.)、詳細な腎組織変化と尿中 L-FABP の関係の検討は十分されていない。そこで、藤田保健衛生大学病院の腎内科と共同研究を行い、腎生検で糖尿病性腎症と診断された患者 (n=20) の尿中 L-FABP と腎病理所見との関係を検討した。その結果、尿中 L-FABP の高値群 (8.4 □ g/g cr 以上) は、低値群より有意に間質細胞浸潤および間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA) が高度であった。また、尿中 L-FABP と糸球体変化や血管病変との関係は認められなかった。

また、当院の糖尿病代謝内科のデータベースを使用し、2012 年から糖尿病代謝内科でフォローされ、かつ 2016 年 4-9 月に尿アルブミンおよび尿 L-FABP を測定しえた糖尿病患者 (n=49) を対象に 4 年間の腎機能低下度 (eGFR 低下度) と尿マーカー (アルブミンと L-FABP) の関係を retrospective に検討した。その結果、尿アルブミンおよび尿 L-FABP がともに異常高値である患者は、ともに正常値である患者と比較して、有意に腎機能低下が速いことが示された。なお、2012 年の eGFR は、3 群で同定度であった。尿アルブミンに加え、尿 L-FABP を測定することで、腎症進行高危険群を判別できる可能性がある。さらに症例を増やし検討していく。

### 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発

### 【研究分担者】

安部 秀斉（徳島大学大学院 医歯薬学研究部 腎臓内科学分野）

### 【発表抄録】

バイオマーカー開発と臨床応用

尿中エクソソームの解析により、ポドサイト由来の podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs) および関連したエクソソーム内 microRNA を候補分子として同定している。

糖尿病性腎症における不可逆的腎機能低下の予後予測マーカーとして、WT1 の定量システムの開発を行っている。少量の尿サンプルにおける定量のために、nanoLC-MS/MS による直接定量にむけた、サンプル前処理法を含めた基礎技術開発を進めている。一方で、いまだ、どの分野においてもエクソソーム由来タンパク質の定量法が確立されていないことを鑑み、平行して、WT1 の発現制御 microRNA による surrogate marker の定量法の樹立を進めている。重症患者尿においては、1ml の尿から microRNA 等を抽出する条件を見い出しており、さらに軽症患者尿や健常者尿においても採取できるような条件を探っている。

### 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発

### 【研究分担者】

原 章規（金沢大学附属病院 腎臓内科）

### 【発表抄録】

【目的】 抗エリスロポエチン (EPO) 受容体抗体は、主として腎症 2 期以降において、腎間質炎症への関与を通じて腎予後と関連する可能性があることを示してきた (in submission)。今年度は、抗 EPO 受容体抗体の現行測定系である ELISA について、測定性能の維持・向上および迅速化のための検討を行った。

【方法】 1) 抗体希釈バッファーおよび抗体反応時間・温度の至適条件を検討した上で、2) 当該至適条件下において、二次抗体の最適な濃度についても検討した。これまでに測定した抗体陽性および陰性サンプルを用いた。3) 今後の抗体濃度の測定を可能とするため、抗体の標準曲線の作成について検討した。探索的にマウス抗ヒト EPO 受容体抗体を一次抗体として使用した。

【結果】 抗体希釈バッファーに関する改良系のうち、二次抗体の希釈バッファーを変更する方法の測り分け性能が従来法に比較して同等以上であった。また、この条件から得られた吸光度より算出した抗体量は、従来法で得られた抗体量と高い相関性がみられた ( $r=0.901$ )。続いて、本改良条件下で反応時間・温度をそれぞれ 2 時間・室温として従来法との比較試験を行ったところ、抗体量に高い相関性がみられた ( $r=0.945$ )。二次抗体濃度の検討では、2000 倍、5000 倍および 10000 倍のうち、2000 倍希釈時に最も測定感度が高く、図り分け性能も良好となった。標準曲線の作成について、マウス抗ヒト EPO 受容体抗体濃度を 0 から 200ng/mL までの 8 段階に振り分けて 450nm の吸光度を測定した結果、測定範囲で良好な曲線が得られた。

【結論】 抗 EPO 受容体抗体測定の迅速化とともに、標準曲線を作成することによる測定性能の維持・向上が可能となることが示唆された。

【今後の予定】 上記標準曲線の作成に用いた測定系をヒト抗 EPO 受容体抗体の測定系にも適用することにより、その臨床応用の可能性について検討を進める。合わせて、メーカーとのフィジビリティ研究に向けた準備を行う。

## 【研究班名】

糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類 - 病理 - バイオマーカーを統合した診断法の開発  
分科会：早期診断と進展予防のためのバイオマーカー開発

## 【研究協力者】

斎藤亮彦（新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座）

## 【発表抄録】

2 型糖尿病患者における尿中メガリンの腎予後予測能

## 【背景】

近位尿細管細胞の管腔側膜に発現するメガリンは、様々な低分子量蛋白やアルブミンなどのエンドサイトーシス受容体として機能している。メガリンは細胞外領域型 (A-メガリン) と全長型 (C-メガリン) の 2 種類の様式で尿中に排泄され、これらが新規バイオマーカーになる可能性が横断的研究により示されてきた。今回は 2 型糖尿病患者において、縦断的解析により、これらの尿中メガリンの腎予後予測能について検討を行った。

## 【方法】

新潟大学医歯学総合病院腎・膠原病内科に通院する 175 名（男性 103 名、年齢中央値 68 歳、平均 eGFR  $68.3 \pm 20.8$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>、観察期間中央値 3.96 年を追跡した。調査開始時の尿中各メガリンを尿中クレアチニンで補正した値により 2 群に分け、上位群の下位群に対する GFR 低下（調査開始時と比較して 20% 以上低下）、もしくはアルブミン尿区分の進展（A1 から A2、A2 から A3）のリスクを、性別、年齢、BMI、eGFR、HbA1c、 $\beta_2$ MG、NAG、ACR で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

## 【結果】

- ① 腎症 1 期かつ eGFR  $\geq 60$  (62 例) で、C-メガリン高値群は低値群と比較し、A2 進展のリスクが 2.45 倍 (95% CI, 1.02-5.86) であった。
- ② 腎症 2 期の症例 (69 例) では、A-メガリン高値群は低値群と比較して eGFR 低下のリスクが 5.73 倍 (95% CI, 1.16-28.24)、A3 進展のリスクが 9.71 倍 (95% CI, 1.34-70.67) であった。また C-メガリン高値群は低値群と比較して eGFR 低下のリスクが 5.87 倍 (95% CI, 1.09-31.75) であった。
- ③ 腎症病期によらず、eGFR  $\geq 60$  の患者 (120 例) においては、A-メガリン高値群は低値群と比較して GFR 低下のリスクが 6.31 倍 (95% CI 1.48-26.82) であった。
- ④ 同様の解析の結果、 $\beta_2$ MG、NAG、ACR では有意なハザード比は得られなかった。

## 【結論】

尿中 A-メガリン、C-メガリンは糖尿病性腎症の進行の予測マーカーとなる可能性があり、特に C-メガリンは早期の、A-メガリンはある程度進んだ腎症の予後予測に有用である。

AMED 腎疾患実用化研究事業  
「メガリンを標的とした腎機能温存・再生療法の開発」

**【研究開発代表者】**

齋藤 亮彦（新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座）

**【研究開発分担者】**

桑原 頌治（新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座）

細島 康宏（新潟大学大学院医歯学総合研究科 病態栄養学講座）

悴田 亮平（新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科）

成田 一衛（新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科）

田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 感染症管理部）

各務 博（埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科）

上田 隆宏（新潟大学医歯学総合病院 ちけんセンター）

田中 崇裕（新潟大学医歯学総合病院 プロトコールドータセンター）

平山 吉朗（デンカ株式会社 ライフイノベーション研究所）

**【発表抄録】**

糖尿病性腎症をはじめとする CKD と薬剤性腎症などの AKI に対する対策は、透析導入予防と生命予後の改善にとって重要な課題である。メガリンは近位尿細管腔側膜に発現し、糸球体を濾過する様々なタンパク質や薬剤の再吸収・代謝に関わるエンドサイトーシス受容体である。私たちは、メガリンの機能や動態を CKD・AKI の診断・予防・治療に応用するトランスレーショナルリサーチに取り組んでいる。

私たちは既にヒト尿中メガリン測定法を開発しているが (*Diabetes Care* 2012、特許取得)、その測定が糖尿病性腎症の病態に基づく発症・進展予測マーカーになる可能性を明らかにした (論文準備・リバイス中)。さらに、メタボリックシンドローム型糖尿病モデルである高脂肪食負荷マウスにおいて、メガリンが脂肪酸高含有タンパク質などの腎毒性物質を取り込むことを起点として腎障害が進展する機序を明らかにし (*JASN* 2016)、「メガリン抑制薬」が糖尿病性腎症の予防・治療に役立つ展望を拓いた。

また、バンコマイシン、コリスチン、シスプラチンなどの腎毒性薬剤がメガリンに結合して腎に取り込まれ、腎症を惹起すること、さらに、その結合を阻害するシラスタチン (ジヒドロペプチダーゼ I 阻害薬として、イミペネムとの合剤として使用) に、薬剤性腎症の予防効果があることを明らかにした (*JASN*, in press)。シラスタチンについては新たに「メガリン拮抗薬」として国際特許を出願中であり (drug repositioning)、薬剤性腎症の予防を目的とした医師主導治験への展開を目指している。また、尿中メガリン測定はシスプラチン腎症の発症予測にも有用であることが示唆されている (論文投稿中)。

このように、CKD・AKI において、メガリンが腎障害性物質の「入り口」を司る分子であることが明らかになってきた。メガリンの尿中排泄動態をコンパニオン診断に活かしながら、「メガリン抑制薬」(Nrf2 活性化薬バルドキシロンメチルなども候補) や「メガリン拮抗薬」(シラスタチン) を用いて、腎障害の予防や治療 (病的ネフロン再生) に役立てる新しい方法を開発するため、現在、基礎的・臨床的研究を進めている。

日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業  
「消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立」

**【研究班名】**

伊藤班

班長 伊藤 裕

**【研究分担者・研究協力者】**

脇野 修

中谷英章

徳山博文

**【発表抄録】**

国民医療費の増加の一因である慢性腎臓病 (CKD) に対し新たな病態の解明と治療戦略の構築が必要である。我々はエネルギー代謝異常という独自の視点から、CKD の新たな病態として腎性インスリン抵抗性症候群 (RIRS) の概念を提唱した。この RIRS はミトコンドリア機能障害とエネルギーの利用障害を引き起こす。さらに CKD では尿毒素蓄積による食思不振が重積し、エネルギー消耗状態である protein-energy wasting syndrome (PEW) に陥り、PEW は CKD 進展に寄与する。この RIRS から PEW そして CKD の進展に至る病態に対する治療法として消化管ペプチド、グレリンに注目した。我々はグレリンが腎障害を改善させることを動物実験で明らかにし、グレリンを新規 CKD 治療法へと臨床応用させ透析進行を予防することを目的とした研究を進めた。Phase I 試験として非透析 CKD 患者 6 症例で安全性を確認した。グレリン持続点滴投与を行い血中濃度は腎機能に影響されないこと、有害事象も消化管の運動亢進症状以外認められないことを明らかとした。さらに腎不全モデルラットを用いたグレリンの非臨床試験を施行した。SD ラットに 5/6 腎摘を施行し腎不全ラットを作成し、グレリン投与群 (G 群 n=6) ではグレリン 1mg/kg 体重を 1 ヶ月間投与し、安全性を確認した。その結果 G 群はグレリン非投与群 (C 群 n=6) と比べ死亡率に差はなく、体重増加、活動度に有意差は認めなかった。G 群において積極的な摂餌行動の 3 分以上の継続が 14 日後より認められ、グレリンの薬理作用が認められた。尿所見、血液学的検査、腎機能所見、臓器重量について 2 群間に差は認められなかった。以上より腎不全においてもグレリンの毒性は低く安全に投与できることが示された。今後投与用量調節の Phase II 試験、有効性確認の Phase III 試験を施行する予定である。腎臓という臓器を目標とした治療から本治療法の如く慢性腎臓病という全身疾患を標的とした治療への転換は CKD 治療のパラダイムシフトであり他に競合製品はない。しかもわが国で発見されたペプチドによる研究であり国際展開も有利である。

## 新規バイオマーカーを用いたスコア法による IgA 腎症早期発見・早期診断を 介した透析移行ゼロ化に向けた試み

### 【研究分担者・研究協力者】

主任研究者

鈴木 祐介

研究分担者

鈴木 仁

川村 哲也

藤元 昭一

井関 邦敏

古波蔵 健太郎

城 謙輔

片渕 律子

松崎 慶一

松岡 淨

### 【発表抄録】

本研究の目的は、IgA 腎症を疾患特異的バイオマーカーによるスコア法で早期スクリーニング・早期診断することで、透析移行をゼロ化するために実用可能なスクリーニングと診断の高精度スコア法を確立することである。本研究により、腎生検によることなく、血清・尿を使用し侵襲のない方法で IgA 腎症を発見・診断できる可能性があり、先行研究では、このスクリーニングスコア法により潜在的 IgA 腎症患者の要フォロー群を絞り込める可能性がすでに示されている。スコア法の精度向上に向け、1) 血尿陽性者に対する長期フォローアップによる臨床転帰に基づく IgA 腎症早期スクリーニング法のブラッシュアップ、2) 尿中バイオマーカーを加えた新規 IgA 腎症診断スコア法の確立と治療介入におけるバイオマーカーの応用、の2点において研究開発を進めている。本研究で用いる血清バイオマーカーである糖鎖異常 IgA1 測定キットの製品化が完成し、共同研究ベースで国内・国外での販売が開始されている。並行し、我々の基礎検討データと血清用キットの基礎データを基にした免疫複合体および尿中糖鎖異常 IgA1 安定測定系は、現在プロトモデルの作成が進行中である。

**腎疾患実用化研究事業**  
**「霊長類を用いた再生腎臓による実践的前臨床試験」**

**【研究班名】**

横尾班

班長 横尾隆

**【研究分担者・研究協力者】**

長嶋比呂志（明治大学農学部 教授）

小林英司（慶應大学臓器再生医学寄附講座 教授）

岡野ジェイムス洋尚（慈恵医大再生医学研究部 教授）

松島雅人（慈恵医大臨床疫学研究部 教授）

**【発表抄録】**

我々はこれまで「患者由来細胞から機能を持った再生腎臓を樹立し透析に変わる治療法とする」という究極の目標に向け、自己細胞を異種胎仔の腎臓発生環境（ニッチ）で腎臓系譜に分化誘導し、再び生体内に戻して成熟腎臓を再生するという「胎生臓器ニッチ法」を開発し、臨床応用に向けて研究を進めてきた。これまでに①腎臓前駆細胞樹立、②臓器への分化、③腎機能獲得、④安全性向上、⑤産業化とステップを定め、それぞれの工程を別の実験系、動物を用いて行ってきた。そこで、これまで報告した全工程を完遂し、ヒト腎臓に発生過程・構造の近い霊長類（マーモセット）の自己細胞から腎臓を再生し、「腎臓再生の proof of concept を取得」することが本研究の目的である。

初年度である本年はまず、子宮内で発育中のブタ胎仔の腎臓発生ニッチにエコー下で細胞注入を試みた。しかし胎生 30 日以前のブタ胎仔は非常に脆弱であり、的確に細胞注入するのはかなり難しいことが明らかとなった。一方胎生 40 日以降のブタ胎仔の nephrogenic zone にエコー下でアクセスすることは容易であることが確認された。そこで胎生 30 日のブタ胎仔に細胞を注入するシステムの構築は継続しながら、これがうまくいかなかった場合を考え、細胞注入の time window を広げるシステムの開発を新たに開始した。まずマウスにおいて nephrogenic zone に腎臓前駆細胞を注入して native に統合されるか検討したところ、腎臓前駆細胞は in vivo でネフロンに分化するものの統合はされないことが明らかとなった。これは nephrogenic zone には native の腎臓前駆細胞で占拠されているため外来の細胞がニッチに入り込めないためと想像した。このため遺伝子改変モデルを用いて timely にニッチを開けるシステムを開発し同様の実験を行なったところ、効率良く外来の腎臓前駆細胞によるネフロンを構築することに成功した。これにより腎臓再生の time window を開くことに成功したためより簡便な腎臓再生のシステム開発が可能と判断し大型動物での検証を開始した。



# かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準(案)

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)			正常 (-)	軽度蛋白尿 (+)	高度蛋白尿 (+～)
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90		血尿+なら紹介*2	紹介
	G2	正常または軽度低下	60～89		血尿+なら紹介*2	紹介
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	40歳未満は紹介*1	紹介	紹介
	G3b	中等度～高度低下	30～44	紹介	紹介	紹介
	G4	高度低下	15～29	紹介	紹介	紹介
	G5	末期腎不全	<15	紹介	紹介	紹介

\*1 40歳以上は保健指導へ

\*2 蛋白尿のみならば保健指導へ

## 尿蛋白に関するフィードバック文例集

※血清クレアチンを測定していない場合に使用してください。

## 【健診判定と対応の分類】

健診判定		対応
異常 ↑ ↓ 正常	尿蛋白 陽性(1+/2+/3+)	① 医療機関の受診を
	尿蛋白 弱陽性(±)	② 生活習慣の改善を
	尿蛋白 陰性(-)	③ 今後も継続して健診受診を

## 尿蛋白及び血清クレアチンに関するフィードバック文例集

※血清クレアチンを測定している場合に使用してください。

## 【健診判定と対応の分類】

健診判定 (eGFR の単位 : ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		尿蛋白(-)	尿蛋白 (±)	尿蛋白(1+)以上
異常 ↑ ↓ 正常	eGFR < 45	① すぐに医療機関の受診を		
	45 ≤ eGFR < 60	③ 生活習慣の改善を	② 生活習慣の改善を	
	60 ≤ eGFR	④ 今後も継続して健診受診を		