

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
難治性腎障害に関する調査研究

岡田 浩一 埼玉医科大学・腎臓内科学
安田 宣成 名古屋大学・腎臓内科学
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/腎臓内科
要 伸也 杏林大学・第一内科学
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学・腎臓内科学
土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科学

研究要旨

2016年に改訂された難治性腎疾患（IgA腎症、急速進行性腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）の診療ガイドラインの普及および遵守状況と診療実態の標準化を評価しつつ、より効果的な運用方法を明らかとする。また最新エビデンスの収集、海外ガイドラインとの比較、日本人データの検証を通じてガイドライン改訂の準備を進める。

A．研究目的

本研究課題が重点的に対象としてきた4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）は、エビデンスに基づく診療ガイドラインが公表されているが、医療者・患者への周知と普及、腎予後、生命予後の改善に結びつく効果的な運用の実践には課題が残されている。腎疾患登録システム（J-RBR/J-KDR）、電子カルテから直接データを抽出するJ-CKD-DBを有効に活用し、この課題の解決を目指す。診療ガイドラインの普及を行い、エビデンスの蓄積とともに診断基準・重症度分類・治療指針の検証（日本人の臨床データの収集と諸外国のガイドラインとの比較を含む）を通じて、診療ガイドラインの改訂を行う。

B．研究方法

今までの4疾患に関するガイドラインを改訂するため、体制整備と情報収集を進める。なお下記の各疾患の担当者を研究分担者とする。IgA腎症（藤元昭一）RPGN（要伸也）ネフローゼ症候群（柴垣有吾）多発性嚢胞腎（土谷健）。各作成WGには非専門家や患者などのパネリスト

を加える。

J-CKD-DBを用いてガイドラインの推奨する標準治療の遵守率をQI調査にて明らかにする。

疾患毎に海外のガイドラインなどとの国際的な比較、他学会・領域ガイドラインとの整合性の検討、エビデンスレベルの低いクリニカルクエスチョン（CQ）、今まで取り上げていないが临床上重要なCQなど、今後の課題を明確化する。また各疾患ごとに疫学調査の分科会との協力のもと、各ワーキンググループの基盤を整備する。

新しいエビデンス収集～システマティックレビュー（SR）の効率化を目指し、研究協力者からなるSRチームを組織し、新たなITによる半自動化SRシステムを樹立する。

（倫理面への配慮）

既に公開もしくはDB収録されている論文やデータの調査であり、倫理面での問題はない。

C．研究結果

各ガイドラインごとに、統括委員会

とSRチーム(参照)の他に、腎臓専門医に加え、総合専門医・非専門医、看護師、薬剤師、患者からなるパネリストを含む作成WGを組織した。また日本腎臓学会のCKD診療ガイドライン2018の難病4疾患を扱う章の作成を担当し、ガイドライン作成のための定性的SR、推奨作成、解説執筆の実践的演習を行った。各WGのコアメンバー(腎臓専門医)は以下の通りである。

IgA腎症ワーキンググループ

研究分担者：藤元昭一(宮崎大学腎臓内科)

研究協力者：鈴木祐介、鈴木仁(順天堂大学腎臓内科)、小畑陽子(長崎大学腎臓内科)、小池健太郎、清水昭博(慈恵会医科大学腎・高血圧内科)、福田顕弘(大分大学腎臓内科)、市川大介(聖マリアンナ医科大学腎臓内科)、小松弘幸(宮崎大学腎臓内科)

急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

研究分担者：要伸也(杏林大学腎臓内科)

研究協力者：廣村桂樹(群馬大学腎臓・リウマチ内科)、臼井丈一(筑波大学腎臓内科)、尾田高志(東京医科大学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)、板橋美津世(東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科)、平橋淳一(慶應義塾大学血液浄化・透析センター)、川口隆久(慶應義塾大学腎臓・内分泌・代謝内科)、宮脇義亜(岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科)

ネフローゼ症候群ワーキンググループ

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)

研究協力者：和田健彦(東海大学腎代謝内科)、石本卓嗣(名古屋大学腎臓

内科)、栗田宜明(福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター)、清水さやか(京都大学医療疫学)、白井小百合(聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科)、中屋来哉(岩手県立中央病院腎臓内科)、新畑覚也(厚生労働省)西脇宏樹(昭和大学藤が丘病院腎臓内科)、長谷川みどり(藤田保健衛生大学腎臓内科)、横山仁(金沢医科大学腎臓内科)

多発性嚢胞腎ワーキンググループ

研究分担者：土谷建(東京女子医科大学腎臓内科)

研究協力者：西尾妙織、川島圭介(北海道大学病院内科)、石川英二(三重大学腎臓内科・血液浄化療法部)、金子佳賢(新潟大学腎・膠原病内科)、林宏樹(藤田保健衛生大学・腎内科学)、本田謙次郎、石本遊(東京大学腎臓内分泌内科)、三戸部倫大(竹田総合病院腎臓内科)、中西浩一(琉球大学育成医学(小児科))、市川大介(聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科)

J-CKD-DB ver.1を用いたQuality indicator(QI)調査

2014年版ガイドラインの代表的な推奨内容について、その遵守率を明らかにするために、全国10か所の大学病院からCKD患者9万人分のデータを収納したJ-CKD-DB ver.1を利用し、以下のQI調査を実施・解析中である。

IgA腎症：尿蛋白定性(2+)あるいはUp/Ucr1.0以上かつCKDステージG1~3bのIgA腎症患者のうち、RA系阻害薬投与なしの割合

RPGN：2014年6月1日以後にはじめて腎炎尿(蛋白尿/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-/±/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の率

ネフローゼ症候群:膜性腎症でLDL>140の患者のうち、スタチン使用なしの割合

PKD: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)

疫学分科会の各WGとの連携を深め、日本における難治性腎疾患の診療実態の調査結果を共有した。

日本腎臓学会学術委員会直轄のSR/CPGチームを各WGメンバーの若手・中堅より募り、組織した(計11名)。GRADEシステムに沿ったCPG作成、およびITシステムを用いたSR(研究協力者:神田英一郎(川崎医科大学))を導入すべく、講習会を開催した。

D. 考察

日本腎臓学会が2018年に上梓予定のCKD診療ガイドライン2018の難治性腎疾患の章を、本分科会のコアメンバーが作成担当した。このCKD診療ガイドライン2018は、専門医がいない地域の医師に対し、診療を支援することを目指して作成された。一方、当分科会が改訂に着手した難治性腎疾患の診療ガイドライン2020は、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するためのガイドラインであり、両者が補完することとなる。

本年度は改訂のための体制が整備され、疫学分科会との情報交換やCQの選定に前もって2014・2017年版の推奨内容に対するQI・アンケートを実施・準備している。今年度選出されたSRチームメンバーやパネ

リストを中心に、GRADE様式に則ったガイドラインの完全改訂版作成が今後進められていくと考えられる。また本分科会では新たにITによる半自動SRシステムを導入予定であり、成功すれば先駆的な試みとなる。

E. 結論

専門医および専門医不在の地域における非専門医による難治性腎疾患の診療をサポートするガイドラインの完全改訂版が作成される。その際、最新のエビデンスに加え、2014年および2017年版ガイドラインの普及・遵守状況および利用者の意見、海外ガイドラインとの比較および本疫学分科会の調査による日本の診療実態を反映させた改訂が行われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤元昭一: 扁摘+ステロイドパルス療法。IgA腎症 update. 腎と透析 2017, 82(4): 560-565.
2. 藤元昭一: 慢性腎炎症候群(無症候性蛋白尿・血尿を含む)。今日の診断指針 2017年版(Vol 59)、(福井次矢、高木誠、小室一成、編) 医学書院、東京、2017年、pp 573-576.
3. 藤元昭一: 13.2 慢性腎臓病(CKD)。IV腎・尿路系 内科学(矢崎義雄、総編集) 朝倉書店、東京、2017年、pp 1401-1403.
4. 佐藤祐二、藤元昭一: IgA腎症フォロ-中に浮腫が生じた63歳男性。New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 腎臓疾患 第3版(柏原直樹、編) 日本医事新報社、東京、2017年、pp30-35.
5. T. Katsuno, T. Ozaki, H. Kim, N. Kato, Y. Suzuki, S. Akiyama, T. Ishimoto, T. Kosugi, N. Tsuboi, Y. Ito and S. Maruyama. Single-dose Rituximab Therapy for Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-center Experience. Intern Med 56: 1679-1686, 2017
6. Y. Mori, T. Masuda, T. Kosugi, T. Yoshioka, M. Hori, H. Nagaya, K. Maeda, Y. Sato, H. Kojima, N. Kato, T. Ishimoto,

- T. Katsuno, Y. Yuzawa, K. Kadomatsu and S. Maruyama. The clinical relevance of plasma CD147/basigin in biopsy-proven kidney diseases. *Clin Exp Nephrol* doi: 10.1007/s10157-017-1518-2, 2017
7. Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Hoshino J, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Kohagura K, Ogawa D, Mise K, Shibagaki Y, Kimura K, Haneda M, et al. Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis. *Clin Exp Nephrol* doi: 10.1007/s10157-017-1496-4, 2017
8. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, et al. Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan nephrotic syndrome cohort study. *Clin Exp Nephrol* doi: 10.1007/s10157-018-1579-x, 2018
9. Furuichi K, Yuzawa Y, Shimizu M, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Kohagura K, Ogawa D, Mise K, Shibagaki Y, Kimura K, Haneda M, Makino H, et al. Nationwide multicentre kidney biopsy study of Japanese patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 33; 138-148, 2018
10. Hisamichi M, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Kimura K, Shibagaki Y. Role of bardoxolone methyl, a nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activator, in aldosterone- and salt-induced renal injury. *Hypertens Res* 41; 8-17, 2018
11. Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Hohino J, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Kohagura K, Ogawa D, Mise K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, et al. Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*doi: 10.1007/s10157-017-1485-7, 2017
12. Wada T, Muso E, Maruyama S, Hara A, Furuichi K, Yoshimura K, Miyazaki M, Sato E, Abe M, Shibagaki Y, Narita I, Yokoyama H, Mori N, Yuzawa Y, Matsubara T, Tsukamoto T, Wada J, Ito T, Masutani K, Tsuruya K, Fujimoto S, Tsuda A, et al. Rationale and study design of a clinical trial to assess the effects of LDL apheresis on proteinuria in diabetic patients with severe proteinuria and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol* doi: 10.1007/s10157-017-1488-4, 2017
13. Ohata K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hibi C, Nakamura T, Murase T, Oikawa T, Hoshino S, Katayama K, Asano J, Kimura K, Shibagaki Y. Renoprotective effect of the xanthine oxidoreductase inhibitor Topiroxostat under decreased angiotensin II type 1(a) receptor expression. *Eur J Pharmacol* 815; 88-97, 2017
14. Fukuoka K, Sato Y, Sakurai H, Kawashima S, Kaname S, Arimura Y: A dialysis patient with hyperphosphatemia, hyperkalemia, and azotemia without an excessive intake. *Kidney Int Rep* 2:770-773, 2017.
15. Tsukada H, Shimizu H, Kaname S: Bilateral nephromegaly due to isolated renal sarcoidosis. *Clin Exp Nephrol* 21:169-170, 2017.
16. Higashihara E, Horie S, Kinoshita M, Harris PC, Okegawa T, Tanbo M, Hara H, Yamaguchi T, Shigemori K, Kawano H, Miyazaki I, Kaname S, Nutahara K: A

potentially crucial role of the PKD1 C-terminal tail in renal prognosis. Clin Exp Nephrol 22:395-404, 2018.

17. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, Tsunoda R, Imai E, Kai H, Morito N, Saito C, Nagata M, Yamagata K. Anemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. BMC Nephrol 18: 337, 2017

18. 要 伸也：顕微鏡的多発血管炎．血管炎の臨床 UPDATE. 医学のあゆみ 262:505-510, 2017.

19. 高橋孝幸, 要 伸也：急性腎不全における凝固・線溶系異常．腎臓内科・泌尿器科 6:300-305, 2017.

20. 要 伸也：膠原病と血管炎における腎障害の診方．日本内科学会雑誌 106:2018-2027, 2017.

21. 要 伸也：慢性腎臓病（CKD）に対する療養指導-腎臓病療養指導士について-．日本医師会雑誌 146:2526-2527, 2018.

22. 要 伸也：急速進行性腎炎症候群ガイドライン（ANCA 関連腎炎を含む）．炎症と免疫 26:51-55, 2018.

23. 要 伸也：免疫抑制剤(含ステロイド)．高齢者の腎不全対策，治療薬解説．カレントセラピー36:81-85.2018.

2 . 学会発表

1. Komatsu H, Fujimoto S, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H: Prognosis of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis among Adult and Elderly Patients: Nationwide Cohort Study Based on the Japan Renal Biopsy Registry. The American Society of Nephrology 50th Annual Meeting 2017.11 (New Orleans, LA)

2. 後藤眞, 塚口裕康, 渡辺博文, 土田雅史, 福田顕弘, 藤元昭一, 成田一衛：家族性 IgA 腎症候補遺伝子を対象としたレアバリアント関連解析．第 60 回日本腎臓学会

学術総会 2017.5 (仙台市)

3. 石崎友梨, 落合彰子, 山下理沙, 皆川明大, 岩切太幹志, 西園隆三, 菊池正雄, 中川秀人, 佐藤祐二, 藤元昭一：IgA 腎症の経過中、皮膚感染を契機に急性糸球体腎炎を合併した一例．第 47 回日本腎臓学会西部学術大会 2017.10 (岡山)

4. 岡田浩一、Organization and Application of J-CKD-DB、口頭、第 60 回日本腎臓学会学術総会、2017/5/26、国内

5. 岡田浩一、ビッグデータベース構築の試み：J-CKD-DB から、口頭、第 60 回日本腎臓学会学術総会、2017/5/26、国内

6. 岡田浩一、CKD 診療ガイドライン・ガイド 2018 にむけて、口頭、第 47 回日本腎臓学会西部学術集会、2017/10/13、国内

7. 要 伸也：膠原病と血管炎における腎障害の診方．教育講演．第 114 回日本内科学会講演会，東京，2017 年 4 月 16 日．

8. 要 伸也：血管炎治療のガイドラインを考える：パネルディスカッション～腎臓の立場から～，難治性血管炎に関する調査研究班合同シンポジウム，第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会，福岡，2017 年 4 月 20 日．

9. 要 伸也：リウマチ医のための腎合併症の見方．教育研修講演．第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会，福岡，2017 年 4 月 21 日．

10. 要 伸也：よくわかるシリーズ 5「免疫抑制薬の作用機序と使い方」，第 60 回日本腎臓学会総会，仙台，2017 年 5 月 26 日．

11. 要 伸也：大学病院における IPW の現状，シンポジウム 透析医療における多職種医療連携 IPW．第 62 回日本透析医学会総会，横浜，2017 年 6 月 18 日．

12. 要 伸也：aHUS の疾患概念と治療の実際．第 47 回日本腎臓学会東部学術大会，トワイライトセミナー，東京，2017 年 10 月 28 日．

13. 要 伸也：腎臓病療養指導士聖堂について．シンポジウム CKD の療養指導とチーム医療，第 47 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，2017 年 10 月 29 日．

14. 要 伸也：ANCA 関連血管炎の診断と治療。厚生労働科学研究費補助金事業 難治性血管炎に関する調査研究班主催 市民公開講座，難治性血管炎診療の最新情報，大阪，2018年1月14日。

15. Kaname S: The Certified Kidney Disease Educator system, International Society of Nephrology (ISN) Frontiers, Panel discussion: A multidisciplinary CKD team care and expectations for the Certified Kidney Disease Educator in Japan, Tokyo, February 25, 2018.

16. 要 伸也：腎臓病療養指導士について。平成 29 年度慢性腎臓病（CKD）シンポジウム，厚生労働省主催，東京，2018年3月8日。

17. 西久保愛里、角田亮也、植田敦志、斎藤知栄、臼井丈一、山縣邦弘：透析離脱し得た抗 GBM 抗体腎炎の一例、第 62 回日本透析医学会学術集会・総会、横浜、2017年6月

18. 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 1 血管炎に対するアフェレシス療法、抗糸球体基底膜腎炎に対するアフェレーシス療法、第 38 回日本アフェレシス学会学術大会、浦安、2017年10月

19. 金子修三、河村哲也、臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 2 アフェレシス療法の腎臓病への新たな視点、我が国における RPGN への血漿交換療法、第 38 回日本アフェレシス学会学術大会、浦安、2017年10月

20. 三木康祐、河村哲也、臼井丈一、永井恵、藤田亜紀子、金子修三、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、山縣邦弘：ANCA 関連腎炎初期治療におけるシクロホスファミド併用の生命予後への寄与、第 47 回日本腎臓学会東部学術大会、横浜、2017年10月

21. Kawamura T, Miki K, Usui J, Nagai K, Fujita A, Kaneko S, Kai H, Morito N, Saito C, Yamagata K: Comparison of initial therapy in patients with ANCA-associated renal vasculitis: A single center retrospective cohort. ISN Frontiers

meetings, Tokyo, 2018 Feb

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし