

別添3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

「難治性腎障害に関する調査研究」

責任研究分担者

成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学・教授

研究分担者

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学・教授
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系 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 病態内科学講座腎臓内科・教授
横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授
旭 浩一 岩手医科大学医学部 内科学講座・教授
長田 道夫 筑波大学医学医療系 病理学・教授
安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部・病院教授
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学・教授
川村 哲也 東京慈恵会医科大学医学部 腎臓内科学・教授
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系 腎臓内科学・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎臓内科学・教授
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学・教授
中川 直樹 旭川医科大学医学部 内科学講座・講師
武藤 智 順天堂大学 医学研究科寄付講座遺伝子疾患先端情報学講座・
泌尿器科学・特任教授
望月 俊雄 東京女子医科大学医学部 多発性嚢胞腎病態研究部門・特任教授
服部 元史 東京女子医科大学医学部 腎臓小児科学・教授
岩野 正之 福井大学学術研究院医学系部門医学系領域 腎臓内科学・教授
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部 腎臓内科学・教授
安田 宜成 名古屋大学大学院医学系研究科循環器・腎臓・糖尿病（CKD）
先進診療システム学寄附講座・寄附講座准教授
藤元 昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座・腎臓内科学・教授
要 伸也 杏林大学医学部 医学部内科学（ ）腎臓・リウマチ膠原病
内科・教授
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学医学部 腎臓内科学・教授
土谷 健 東京女子医科大学医学部 血液浄化療法科・腎臓内科学・教授
金子 佳賢 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学・講師
悴田 亮平 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科学・助教

研究要旨

難治性腎障害 7 疾患（IgA腎症、紫斑病性腎炎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、多発性嚢胞腎）は、本調査研究班の活動により疾患概念が明らかになり難病に指定され、うち頻度の高い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。現在、全面改訂版の作成を行なっている。一方、ウェブを活用した腎疾患登録システム（J-RBR/J-KDR）を日本腎臓学会との連携で運用している。これに、腎生検病理組織のバーチャルスライドシステムが、2019年3月から稼働し、画像登録症例を増やしている。本システムとJ-RBRのデータを連結することにより、腎病理診断の標準化が進み、より正確な診断による指定難病制度の適切かつ公正な運用が可能となる。また腎疾患の実態調査・予後調査の検討に重要な腎生検組織の有効利用が行われることが期待されるとともに、機械学習を含めた2次研究への活用、人材育成にも有用である。また電子カルテデータを直接抽出する慢性腎臓病統合データベース事業（J-C KD-DB）が開始されており、本事業と連携してガイドラインが示す標準診療の遵守率等を、Quality indicator調査に活用する必要がある。本事業ではこれらの調査を進め、難治性腎障害の診断基準・重症度分類・治療指針の検証を行い、診療ガイドラインの改訂、治療法未確立の腎障害に対する普及・啓発、診療体制の整備に貢献する。現行の指定難病の判定・重症度分類、申請書類の様式について、医療提供者側の意見を取り入れつつ見直しと改訂を行う。全国の指定難病申請状況を調査し、データベース化を目指す。それを2次調査に活用する体制を構築するとともに、難病申請を促す普及・啓発活動を行う。他の公的研究（厚生労働科学研究、指定難病制度普及、腎疾患実用化研究事業、小児腎臓、血管炎研究班など）と密な連携を維持し、本事業がより効果的なものとなるよう運用する。日本小児腎臓病学会との連携により、小児期からの移行(Transition)医療に関する診療ガイドが作成されている。引き続き、調査研究対象とし、移行医療の啓発・普及活動を進める。

研究組織は、「研究代表者」が統括する「疾患登録・調査研究分科会」と「診療ガイドライン分科会」の2つの分科会、「研究管理推進委員会」「事務局」を合わせて研究班全体を統括する「研究運営委員会」で構成する。

A . 研究目的

本研究事業が重点的に対象としてきた7疾患(IgA腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎)は、エビデンスに基づく診療ガイドラインが発表されているが、その効果的な運用には課題が残るため、医療者・患者への周知と普及、腎予後、生命予後の改善に寄与する取り組みが必要である。腎疾患登録システム(J-RBR/J-KDR)、電子カルテからデータを抽出するJ-CKD-DBを活用し、医療水準の向上、医療提供体制の整備を進める。ガイドラインの普及とともに、エビデンスの蓄積、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、必要に応じた診療ガイドラインの改訂・更新が必要である。すべての難治性腎疾患に対し、普及・啓発、診療体制の整備をすすめ、医療水準向上を目指す必要がある。指定難病7疾患の診断・重症度分類の検証、申請書様式の見直し、申請書のデータベース化と2次利用、申請を促す啓発活動、診療体制の整備、巣状分節性糸球体硬化症などの指定拡大なども重要な課題である。

B . 研究方法

< 研究班の組織体制 >

研究組織は、「研究代表者」が統括する「疾患登録・調査研究分科会」と「診療ガイドライン分科会」の2つの分科会、「研究管理推進委員会」「事務局」を合わせて研究班全体を統括する「研究運営委員会」で構成する。指定難病における重症度の見直しを行い、疾患間での重症度分類の整合性をはかる。医療提供体制における問題点についても全体を総括しながら、検討する。

< 研究管理推進委員会 >

腎臓病領域の指定難病の普及・啓発

腎臓病領域を中心とした指定難病の最適な普及・啓発の推進、疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性を担保するための方策の検討などを目的とする。

腎臓病領域を中心とした指定難病の最適な普及・啓発の推進においては、電子カルテシステムおよび医事会計システムを改良することで指定難病の申請率の向上を目指す。システムの改

良にあたり、指定難病告示病名とMEDIS病名の紐付けなどの準備を行う。

疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性を担保するための方策の検討では、現在の診断基準および重症度分類を疾患群間で均一化するため、問題点の抽出を行う。疾患群の見直しを行う。その他、研究班ならびに日本腎臓学会を中心として情報収集、普及、啓発を進める。

日本腎臓学会とも連携して、腎臓病総合レジストリーならびにそれに立脚したそれぞれの疾患のデータベースへのデータ蓄積による病態解明や治療法開発等の推進を合わせて進める。

< 疾患登録・調査研究分科会 >

腎臓病総合レジストリー(腎生検例J-RBR/非腎生検例J-KDR)は世界最大級の腎疾患レジストリーである。10年間の運用により、我が国における腎疾患の実態を明らかにし、指定難病の選定に大きな貢献を成した。しかし、その過程でいくつかの課題も浮かび上がってきたため、J-RBR/J-KDRの改訂が行われ、2018年1月16日より新システムでの登録・運用が開始されている。新システム開始初年にあたり、運用上の問題点について継続して見直しと協議をおこない、J-RBR/J-KDRの修正を行った。さらに、新システムへの登録状況を確認するため、1年間のデータを用いてpreliminaryな解析を行った。J-RBR/J-KDRに2018年1月16日から2018年12月17日までに登録された2,500例から非腎生検例、腎移植および腎生検実施回数不明の302例を除く2,198例を初回腎生検確定例として解析した。

1.IgA腎症WG

- ① IgA腎症の腎病理初見と予後の関連に関する前向きコホート研究(J-IGACS)では、新たな予後分類(組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化)の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを図る。
- ② IgA腎症の治療法と予後に関する後方視的多施設大規模研究では、本邦初の多施設大規模後方視的観察研究により、治療法と腎予後、中でも扁桃と腎予後との関連性を検討する。
- ③ IgA腎症における病理組織分類(Oxford分類)を用いた予後予測モデルの構築~国際共同研究~では、Oxford分類を基にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行う。
- ④ Oxford分類2次研究: IgA血管炎(旧称:ヘノッホ・シェーンライン紫斑病)の腎予後予測モデル構築のための国際多施設共同研究で

は、IgA 腎症に関する腎予後予測モデルが IgA 血管炎患者にも適応拡大できるかを国際他施設共同研究で明らかにする。

統合型 IgA 腎症データベースの構築にむけた研究では、多施設共同研究のデータ（のべ 3,000 例）を基盤とし、観察項目、収集方法などを標準化し、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指す。

ERA-EDTA IWG と JSN の合同企画（ヨーロッパと本邦における IgA 腎症の臨床的特徴の比較調査研究）では、日本国内の医療施設から IgA 腎症患者の発症年齢、性別、血尿・蛋白尿の既往、eGFR、炎症性腸疾患・扁桃炎の合併や治療内容などの情報を収集し、本邦における IgA 腎症患者の臨床的背景を把握し、多施設共同研究を行うことで、施設ごとに見られる傾向も明らかにする。さらに、JSN（日本腎臓学会）と ERA-EDTA（欧州腎臓透析移植学会）との間で行われている joint program と連動する形で同様の調査をヨーロッパの多施設とも共同研究を行い、ヨーロッパと日本の IgA 腎症患者の臨床的背景を比較検証する。

2.急速進行性糸球体腎炎 WG

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

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

RPGN の全国疫学二次調査（継続）

臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査
上記について検討を行なっている。

3.ネフローゼ症候群 WG

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリ/腎生検レジストリを使用した中央登録による一次性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究として JNSCS を行った。また、JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリである J-RBR と比較検討を行った。JNSCS-Ex 研究として、さらに 5 年間延長の追跡期間を設け、計 10 年間の観察を行うこととした。

4.多発性嚢胞腎 WG

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): 前向きコホート研究

「患者さんご家族のための多発性嚢胞腎

(PKD) 療養ガイド」の作成

ADPKD の脳動脈瘤スクリーニング実態追跡調査

常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 多施設共同前向き観察研究

上記に対し、取り組みを行なっている。

5.移行(Transition)WG

2018 年 9~10 月に、日本腎臓学会評議員 613 名と日本小児腎臓病学会代議員 128 名を対象に、両学会のメーリングリストを利用して無記名アンケート調査を実施した。

本調査では、主に、IgA 腎症およびネフローゼ症候群に関する診療ガイドラインの認知度と思春期・若年成人患者（10 代後半~20 代）の診療で主に活用している診療ガイドラインについて調査した。

<診療ガイドライン分科会>

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。研究協力者として腎臓専門医に加え、各作成 WG には非専門家や患者などのパネリストを加え、必要最小限に厳選した PICO とクリニカルクエッション (CQ) を策定する。また SR に適さない CQ についてはテキスト形式による記述とする。

2016 年に改訂され、2017 年に出版された難治性腎疾患の診療ガイドラインの普及状況を調査し、ガイドラインの課題および取り上げるべきテーマを洗い出すため、腎臓専門医を対象とした WEB アンケートを実施する。

日本腎臓学会の協力のもとに、学術委員会の下部組織としてシステムティックレビュー (SR) チームを若手学会員より組織する。GRADE システムに関する勉強会を実施する。

SR チームを中心にまずはエビデンスの収集をハンドサーチにより実施する。別途、IT による半自動化 SR システムによるエビデンス収集結果と突合し、網羅的なリストとする。収集されたエビデンスを GRADE システムに沿って、SR を実施する。

(倫理面への配慮)

バーチャルスライドの管理については、J-RBR/J-KDR の研究の一環として、同研究の延長・改訂とともに、岡山大学の倫理委員会に申請され、日本腎臓学会の倫理委員会で承認を得ている。

他、各 WG での研究については、各 WG での報告書参照のこと。

C . 研究結果

< 研究管理推進委員会 >

腎臓病領域の指定難病の普及・啓発

指定難病の最適な普及・啓発の推進の検討においては、システムの改良にあたり、指定難病告示病名と MEDIS 病名の紐付けのために、MEDIS への病名登録を依頼した。腎臓病領域では、一次性ネフローゼ症候群や一次性膜性増殖性糸球体腎炎などが該当し、計 21 個の指定難病に対して MEDIS への登録依頼をした。これらの病名が登録されることで、今後のさらなる周知と申請率向上など患者の福音に向けた基盤が構築されると考える。

疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性を担保するための方策の検討においては、疾患群間の重症度分類を均一化するにあたり、疾患群の見直しを行い、新しい疾患群分類を作成した。新しい疾患群分類において、IgA 腎症、多発性嚢胞腎、非典型的溶血性尿毒症症候群など 14 疾患を腎臓病領域の疾患群に分類した。

その後、これらの新しい疾患群分類ごとに均霑化した重症度分類の整理を行った。腎臓病領域の疾患群では、基本的にはこれまで同様 CKD 重症度分類ヒートマップを使用する方針とした。一部、CKD 重症度分類ヒートマップのみでは評価が困難な疾患に対しては、追加の重症度の指標を用いることを検討している。今後は、本研究班で作成した重症度分類の素案を行政や各政策研究班と検討し最終的な重症度分類を作成する予定である。

その他、日本腎臓学会とも連携してそれぞれの疾患のデータベースへのデータ蓄積が進んでいる。このデータベースの解析による病態解明や治療法開発等の推進を合わせて進めていく。

< 疾患登録・調査研究分科会 >

J-RBR/J-KDR の修正においては、臨床情報登録画面と疾患パネルの改訂をおこなった。

腎臓病総合レジストリー(J-KDR/J-RBR) 新システムへの登録開始とデータ集計では 2198 例のうち、IgA 腎症、一次性ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎の登録は、それぞれ 625 例(28.4%)、283 例(12.9%)、187 例(8.5%)であった。また、一次性ネフローゼ症候群の内訳は微小変化型ネフローゼ症候群 152 例(53.7%)、膜性

腎症 96 例(33.9%)、巣状分節性糸球体硬化症 27 例(9.5%)、膜性増殖性糸球体腎炎 8 例(2.8%)であった。

腎生検病理組織のバーチャルスライドシステムが、J-RBR にリンクする形で、2019 年 3 月から稼働して、画像登録症例を増やしている。現在、101 症例のバーチャルスライドが閲覧可能となっている。

1.IgA 腎症 WG

新規の症例登録は平成 27 年 9 月に打ち切られ、最終的な症例登録施設は 44 施設、総登録症例数は 1,130 例であった。透析導入リスクの分類が可能であった 887 例のうち、追跡データが入手できた 848 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は、低リスク群 1.5%、中等リスク群で 3.3%、高リスク群で 10.0%、超高リスク群 44.1%であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 47.8 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50%増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。

収集された 1,174 例の内、臨床所見の明らかな 1,065 例(90.7%)が対象となった。eGFR は平均で約 75 ml/min/1.73m²、1 日尿蛋白量は中央値で約 0.7 g であった。1) 傾向スコアマッチング解析で扁摘は有意に良好な腎予後と関連した。2) コホート全体における多変量解析でも扁摘は良好な腎予後と関連した。3) 背景因子の層別解析で扁摘と腎予後との関連性において有意ある交互作用は認められなかった。

2015 年 10 月～2016 年 3 月末に計 7 施設から 636 例の登録があり、データスクリーニングは終了し、研究事務局への提出は完了している。予測モデル構築のコホートにおいて 20.5% (569 名) が本邦からの登録である。

日本からは計 76 例の成人 IgA 血管炎症例が登録され、現時点での症例登録、臨床 Data の送付が終了している。

メタ情報を含むデータを EDC システム上で構築しハンドリングすることで、DB の統合が容易となることが確認された。

ヨーロッパと日本の IgA 腎症患者の臨床的背景において、腎生検が施行されるまでの臨床経過や、腸管関連疾患の合併率、治療内容に相違がみられた。

2.急速進行性糸球体腎炎 WG

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳を明らかにした。

2007～2017 年に JKDR/JRBR で登録された患者の中で RPGN の占める割合を明らかにした。また、RPGN 症例を慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップに当てはめてみると、RPGN の 92.5% (1,949/2,108 例) は高リスク (赤ゾーン) 群に該当した。最後に、ANCA 陽性腎炎と pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 (ANCA 陰性を想定) の比較検討を行った。

年代とともに生命予後は有意に改善傾向にあるものの、腎予後は改善に乏しいことを示し、論文発表した (Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018 in press)。

成果報告時点で、臨床個人調査票の研究活用は今後の解析予定となっている。調査のための準備 (抽出項目、解析方法など) を行った。

3.ネフローゼ症候群 WG

J-RBR と JNSCS の比較 : J-RBR と JNSCS の診断名別の割合・患者背景を明らかにした。

免疫抑制療法の地域差

静注メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリピン、タクロリムス、リツキシマブの投与時期を明らかにした。

MCD, MN に対する静注メチルプレドニゾロンの使用には差がみられることを明らかにした。

上記の JNSCS の妥当性の検討ならびに免疫抑制療法の地域差については、Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study として、Clin Exp Nephrol 誌に投稿し、論文化された。

JNSCS のアウトカム : 5 年間のデータがほぼ固定され解析を進めている。現在論文作成準備中である。

JNSCS-Ex 研究 : 日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリ/腎生検レジストリを使用した中央登録による特発性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究として 5 年間の JNSCS 研究を行ったが、追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。

JNSCS-In 研究 : J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。

2018 年度中に limited 版をリリースする予定となっている。

希少疾患レジストリ(MPGN&C3 腎症) : J-RBR に登録された MPGN の臨床像の特徴については、Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015 として、Clin Exp Nephrol 誌に投稿し、論文化された。

さらに、原発性 MPGN の発症頻度を検討するとともに、日本腎臓学会、日本補体学会と連携し、MPGN/C3 腎症のデータベースを作成するため、研究協力施設の倫理委員会申請等を行っている。今後の予定としては、J-KDR から対象症例を抽出する (後向き) とともに、新規症例を組み込んだレジストリ (前向き) を作成し、補体関連 C3 腎症の発生頻度と補体異常から見た病型分類、補体関連 C3 腎症の診断補助ツールの開発、補体関連 C3 腎症の予後調査等を予定している。

新規ネフローゼ研究の立ち上げ : JNSCS データを用いた臨床研究の募集を行い、(1)日本膜性増殖性糸球体腎炎コホート研究、(2)巣状分節性糸球体硬化症の病理所見と治療反応性・予後との関連についての検討、(3)若年層ステロイド感受性 MCNS/FSGS に関するコホート研究、(4)ステロイド治療による糖尿病の新規発症ならびに遷延化に関する検討、(5)膜性腎症における寛解後のステロイド薬・免疫抑制薬による維持療法に関する検討、(6)正常血圧一次性ネフローゼ症候群における ACE 阻害薬 / ARB の処方実態と腎アウトカムとの関連性、(7)JRBR を利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症の variant の予後についての二次調査を行うこととした。

成人期発症の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性) 患者に対するリツキサンの有効性及び安全性を確認する臨床第 III 相試験 : 2017 年に成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与に関するアンケートを行ったが、その結果をもとに、成人期発症の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性) 患者に対するリツキサンの有効性及び安全性を確認する臨床第 III 相試験を計画している。PMDA と相談しながら試験のプロトコルを検討している。

AMED 研究「ネフローゼ症候群に関する新規バイオマーカー研究」との連携 : 今年度より、AMED 研究との連携を開始した。1.微小変化群/

巣状分節性糸球体硬化症、2.膜性腎症、3.C3 腎症/膜性増殖性糸球体腎炎、4.ループス腎炎の 4 つの代表的腎疾患の登録と検体収集を行い、各種バイオマーカーの測定法の確立と、4 つの代表的腎疾患の診断や病勢評価、予後予測の有用性について評価する。

4.多発性嚢胞腎 WG

339 例が登録された。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、eGFR は有意に低下したが、両側腎容積 (TKV; Total Kidney Volume) 身長補正腎容積 (htTKV; height adjusted TKV) は CKD stage が進行するほど有意に年間増大量が高かった。CKD G4 群において、有意に Δ TKV 5% 群の eGFR 年間変化量が多かった ($p=0.01$)。トルバプタンによる治療は 5 年目において 45 例 (13.3%) の症例に対して行われている。腎移植は登録時 1.5%、4.4% に対して行われた。また死亡例は計 3.2% に認められた。

全部で 55 個の Clinical Question を作成し、それに対する Answer を医療者作成委員が作成した。患者委員による修正も終了し、現在関連学会の査読を行っている。

回答いただいた施設の推定全患者数 5,282 人。85% の施設が全ての患者に対してスクリーニングを行っていたが、全く行っていない施設は 6% であった。患者全体では 12% の患者に脳動脈瘤を認め、そのうち 64% が集計施設のスクリーニングにより見つかった。脳出血・クモ膜下出血は 4% の患者に認め、そのうち 75% が集計施設初診前に見つかった。

FANLTC ($p=0.0499$)、FACT-Hep ($p<0.0001$) いずれも対象群 (肝嚢胞占拠割合 25% 以上) とコントロール群 (肝嚢胞占拠割合 25% 未満) の間で有意差を認めた。包括的 QOL の経年変化は、対象群が有意な QOL の低下を認めた。また、肝実質に対する嚢胞の割合が増大するにつれて包括的 QOL が有意に低下した。肝特異的 QOL も、対象群が有意な QOL 低下を認めた。肝嚢胞の割合により 4 群に分類して比較すると、肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的 QOL の低下を認めた。

5.移行(Transition)WG

1) 成人診療科と小児科で「小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版」および「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」の認知度が大きく異なっていた。

2) 思春期・若年成人 (10 代後半～20 代) の IgA 腎症の診療で最も活用している診療ガイドラインは、成人診療科では「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014 あるいは 2017」または「IgA 腎症診療指針 - 第 3 版 -」であるのに対し、小児科では「小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版」であった。

3) 思春期・若年成人 (10 代後半～20 代) のネフローゼ症候群の診療で最も活用している診療ガイドラインは、成人診療科では「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 あるいは 2017」であるのに対し、小児科では「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」であった。

<診療ガイドライン分科会>

各 WG のメンバーにより CQ が作成された。CQ 選定の際には臨床的な重要性に加え、SR 実施に値するエビデンス集積の有無を考慮した。重要な CQ で十分なエビデンスのないものについては、テキスト形式で対応することとし、各ガイドラインの章立てを策定した。また難病拠点病院への紹介基準案作成・提案を行う予定であるが、専門医の勤務先病院と難病拠点病院との違いを盛り込む予定である。

アンケート調査結果のまとめ

・成人ネフローゼ症候群の診療に関するアンケート調査では、診療パターンにばらつきが認められたものと認められなかったものがあった。ガイドラインの推奨とは異なる診療パターンもあった。腎臓専門医においても Guideline practice gap が存在した。(英文論文投稿中)
・IgA 腎症、RPGN、PKD の診療に関しては、回答者の 80% 以上が各 GL を時々以上の頻度で参考にしていて、エビデンスが不足しているために SR に値せず、テキスト形式で記載予定の CQ のための貴重な情報が得られた。

第 2 回目の SR チームの GRADE システム勉強会・IT による半自動化 SR システムの導入練習を平成 30 年 6 月 23 日に実施した。

平成 30 年 9 月 30 日までに発表されたエビデンスを用いた SR を開始した。まずはハンドサーチによる SR を実施し、IT による SR は検証に用いる予定である。

D. 考察

<研究管理推進委員会>

腎臓病領域の指定難病の普及・啓発

今後、「難病診療連携拠点病院」や都道府県の

枠を超えた早期に正しい診断を行うための全国的な支援ネットワークである「難病医療支援ネットワーク」の運用が開始され、各疾病の診療連携体制構築への貢献が期待される。さらに、臨床調査個人票に基づく指定難病データベースへの悉皆的なデータ蓄積の実現とともに、病態解明や治療法開発等の推進、普及・啓発が一層進むことが期待される。

< 疾患登録・調査研究分科会 >

今回の改訂では、病理診断は疾患パネルの中から最終診断をひとつのみ登録する事としており、病名の登録は再現性の高いものとなっていると考えられる。病因・病理亜型に関する情報の入力も新システムでは大幅に改善が認められている。

新システム開始初年にあたり、今回の改訂後の運用上の問題点について継続して見直しと協議をおこない、J-RBR/J-KDR の修正を行った。

新システムの開始にあたり大きなトラブルの報告はほとんどなく、概ねスムーズな移行が出来たものと考えられた。今後も J-RBR/J-KDR 登録に関する継続した協議を行うことで、これまでよりも精度の高い解析が可能となることが期待される。

バーチャルスライドの症例の蓄積が増え、今後、診断、予後に関するより詳細な検討が期待される。

1. IgA 腎症 WG

透析導入リスク、C-Grade、H-Grade の各分類は、腎予後を識別できる妥当な予後分類と考えられた。今後、症例の追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明確にできるものと思われる。

IgA 腎症に扁桃摘除の有用性を示唆した本研究は、既報と比べて、以下の特徴を有する。1つは、本邦初の大規模多施設観察研究であり、後方視的とはいえ 2002 年～2004 年の全例を調査対象としていることである。2つ目は、背景因子ごとの層別解析でも同様の結果が得られていることである。

Oxford 分類は再現性、外的妥当性が担保された国際的な病理組織分類であり、この分類を用いた予後予測スコアが開発されることは臨床的に意義深い。健診システムが整備された我が国における IgA 腎症は、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃摘出・ステロイドパルス療法などの治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは異なった背

景と特徴がある。このため、予測モデル構築のコホートにおいて本プロジェクトから 20.5% が登録されたことは予後予測スコアの本邦における有用性において大変意義深いと考えられた。今後、登録症例を用いた二次研究が行われる予定である。様々な人種や国家からの登録が行われている本コホートを用い、様々な検討を行っていきいたい。

なし

本研究の結果から、たとえ異なる目的で構築されたデータベースであっても、適切なメタ情報を定義することで、再入力などの手間をかけずにひとつのデータセットとして解析できる可能性が示唆された。一方、データベースの品質を保つためにはデータクリーニングを徹底的に行う必要があり、データの取得時から解析を意識した Case Report Form (症例報告書) を作成することが重要であると考えられた。今後は、標準項目の検討などを通して、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指す。

ヨーロッパでは腸管関連疾患の合併率が高く、一方で日本では、上気道炎後の血尿の頻度が高いことが示され、IgA 腎症の病態における扁桃あるいは腸管を主とする粘膜免疫応答異常に相違がみられる可能性が示唆された。現在ヨーロッパ、日本双方で登録数を増やしており、詳細な解析がまたれるところである。

2. 急速進行性糸球体腎炎 WG

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

RemIT-JAV-RPGN は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連 2 研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心の RPGN 側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA 関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する研究内容であり、現在複数の二次研究が進捗しており、ANCA 関連 RPGN の標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で

協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析の結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待される。今後は JKDR/JRBR の予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。

RPGN の全国疫学二次調査では、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることを示している。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、症例全体の高齢化がその背景にあると推察でき、RPGN 症例においても維持治療期の慢性腎臓病管理の重要さが浮き彫りとなったと同時に維持治療期の適切な管理法の開発が求められる。治療による改善が認められないとされる腎機能障害が進んだ ANCA 関連血管炎において、腎予後改善のための治療法の開発が必須である。このような腎予後改善を目的とした検討は今後のさらなる高齢化社会を迎えるにあたり、RPGN 研究における重要な課題としてあげられる。

最後に、この数年間に RPGN 診療に関する二つの大きな成果が得られている。一つ目として、平成 27 年に本 WG の対象疾患 RPGN、抗 GBM 抗体腎炎が指定難病に認定された。2 疾患の指定難病認定は、研究班が平成 8 年からの継続してきた研究の最大の成果である。今後、難病申請時に記載される臨床調査票を用いた疫学調査等への展開が期待される。二つ目として、各関連学会の協力、後押しのもとで、長年の課題であった血漿交換療法の保険収載に関して、平成 28 年度の抗 GBM 抗体型 RPGN に続き、本年度の改正により ANCA 関連 RPGN も保険適応を獲得した。RPGN 重症例(高度腎不全、肺胞出血合併)の治療選択を充実させることが可能となり、更なる生命予後・腎予後の改善が期待される。

3.ネフローゼ WG

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ていたことから、今回は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を開始した。成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキサン投与に関するアンケートを基に、成人期発症の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者に対するリツキサンの有効性及び安全性を確認する臨床第 III 相試験を計画している。今後は適応疾患に関する提言も行いたい。JNSCS データを用いた臨床研究の募集を行い、今後 7 研究を進める予定としている。

4.多発性嚢胞腎 WG

①JPKD コホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約 80% の症例では降圧剤が投与され、そのうち RA 系降圧薬は約 80% の症例に投与されていた。ADPKD では約半数の患者が末期腎不全にいたるとされているが、今回のコホートでは約 20% であった。ADPKD に対する根本的治療も開始されたことから、本邦の正確な疫学調査が必要と考えられた。現在、本邦の指定難病基準では年間 5% 以上の腎容積増大が求められているが、今回の検討では、腎容積の年間 5% 以上増大を重症度と規定する意義を見出すことはできなかった。

日本では患者向け嚢胞腎ガイドラインは存在しないが、海外では複数の患者向けガイドラインが存在し、ADPKD に対してトルバプタン治療が始まったことや、ゲノム診断の今後の進展から、本邦の患者の希望が増すことに対応する必要がある。

日本を含めたアジアやドイツ、ポーランドでは ADPKD の患者さんの脳動脈瘤合併頻度が高いとされ、国によって脳動脈瘤スクリーニングの意義は異なるとも考えられる。今回のアンケートでは、脳動脈瘤の約 60% が MRA によるスクリーニングで発見された。本邦のガイドラインで推奨する脳動脈瘤スクリーニングは多くの施設で行われ、実際多くの患者で動脈瘤を発見することができていた。

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

5.移行(Transition)WG

思春期・若年成人の IgA 腎症とネフローゼ症候群の診療において、成人診療科と小児科で認知・活用されている診療ガイドラインが大きく異なっていることが浮き彫りとなり、treatment gap の存在が確認された。

移行期医療においては治療の継続性と成人診療科での信頼関係の構築が重要であり、十分な説明のない急な治療方針の変更は患者の不安や不信感の原因となり、移行・転科の失敗につながる可能性がある。したがって、IgA 腎症とネフローゼ症候群の移行期医療において、両疾患の特徴を考慮した移行期医療支援ガイドや移行医療支援ツールの整備が急務と考えられた。

<診療ガイドライン分科会>

日本腎臓学会が本年度に上梓した 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 2017 年版の推奨内容に対するアンケートを実施し、Evidence-Practice Gap の実態が明らかとなった。2020 年版のガイドラインでは、標準治療の遵守を促進するための配慮が必要になると考えられる。また 2017 年版のガイドラインにおける SR に加え、海外ガイドライン、関連するコクランレビューや既存の SR 論文、これまでの主要な大規模臨床試験の資料を揃えた検討により、2020 年版のガイドラインで取り上げる CQ は上記のように厳選されたものとなった。ただし臨床現場で必要とされる CQ は多く残されており、それらについては既存のエビデンスに加えて、疫学分科会の最新の成果およびエキスパートオピニオンを適宜採用しつつ、テキスト部分に記載することとし、それらが網羅されるように章立てを作成した。次年度

には SR の結果を踏まえた推奨・解説の作成およびテキスト部分の執筆が行われる。今回、新たに難病拠点病院への紹介基準案を策定、記載することとなったが、腎臓専門医が勤務する施設との棲み分けなど、検討課題が多く残されている。

E . 結論

研究管理推進委員会では、腎臓病領域の指定難病の普及・啓発について検討を進めている。

疾患登録・調査研究分科会では、ウェブによる登録システム(J-RBR/J-KDR)は累計 38000 例を超え順調に進行している。このレジストリを利用し解析を進め、指定難病の対象疾患についてこの 10 年間の疾患発症推移を明らかにしている。この腎生検症例(J-RBR)にバーチャルスライドシステムがリンクして、さらに、有効性のあるレジストリシステムとなりうる。診断、予後に関するより詳細な検討が可能となると大きく期待されている。

各ワーキンググループは、IgA 腎症 WG、急速進行性糸球体腎炎 WG、ネフローゼ症候群 WG、多発性嚢胞腎 WG は、重点 4 疾患とともに指定難病 7 疾患 (IgA 腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎)を対象とし、これら疾患の診断基準・重症度分類・治療指針の検証を行っている。診療ガイドラインの改訂、治療法未確立の腎障害に対する普及・啓発、診療体制の整備に貢献するに資する充実した研究成果を挙げている。移行 WG は、移行医療の啓発・普及に対する取り組みを行なっている。

診療ガイドライン分科会は、2020 年度版ガイドライン作成を進めている。

本研究全体として、研究内容として充実しており、滞りなく成果が上がっている。今後、AMED との連携、指定難病 7 疾患 (IgA 腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎)の判定・重症度分類の検証、申請書様式の見直し、申請書のデータベース化と 2 次利用、申請を促す普及活動、診療体制の整備とバーチャルスライドの症例登録の充実、2020 年にむけたガイドライン改正を着実に履行していく必要がある。本研究は今までの積み上げられた研究内容を、踏襲しつつも新規性を取り入れている。本研究の成果として腎臓疾患の発症・増悪の抑制、腎代替療法を要する患者数の抑制に結びつく医療水準の向上

が期待される。

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表

1．論文発表

1.Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, et al. A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. Clin Exp Nephrol. 2018;22(4):743-51.

各分科会での成果は、各分科会の報告を参照のこと。

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1．特許取得

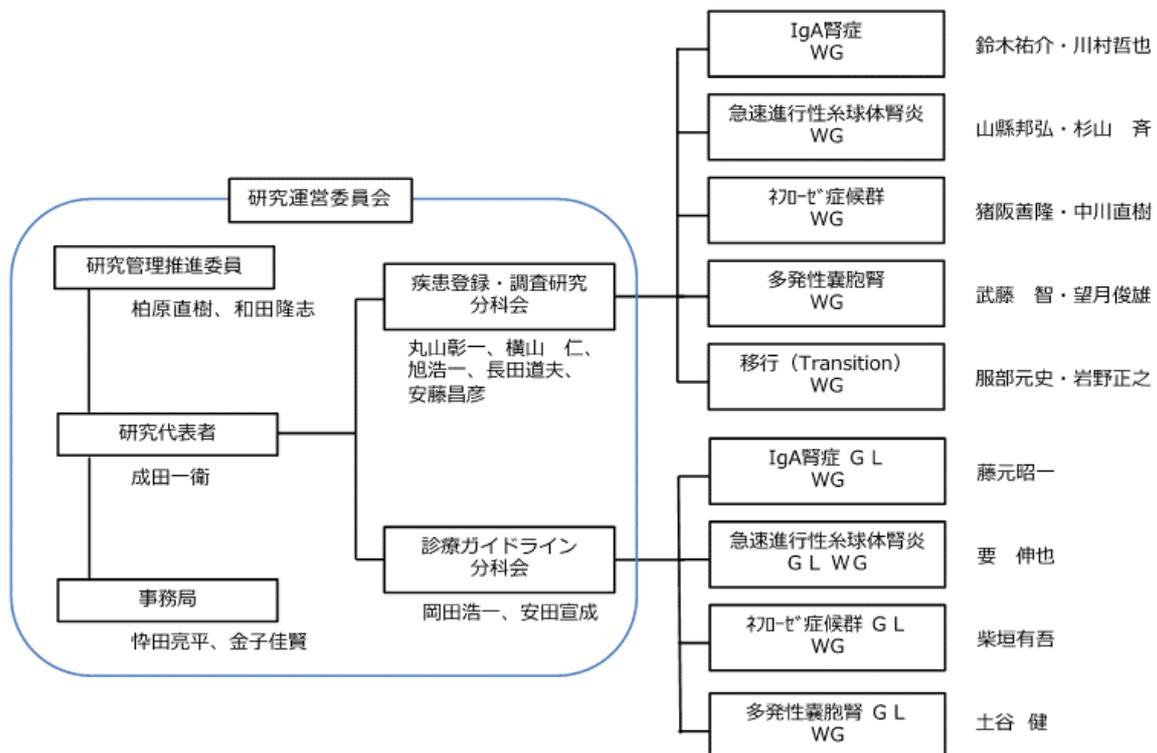
なし。

2．実用新案登録

なし。

3．その他

組織図



(資料)

図1. 市民公開講座

1. 「ストップ糖尿病性腎症！！ 糖尿病と腎臓の密接な関係」
2018年4月8日 新潟市民プラザ（新潟市）
2. 「もっと知りたい！腎臓のこと」～健康な毎日を過ごすために～
2018年6月10日 朱鷺メッセ展示ホールB（新潟市）
3. 「腎臓病・糖尿病に負けない生き方～2018～」
2018年10月6日 朝日ホール（名古屋市）

第21回日本腎臓学会学術総会 新潟サテライト 市民公開講演会

ストップ 糖尿病性腎症！！
糖尿病と腎臓の密接な関係

プログラム
開会の辞 荒川正昭 先生 (新潟大学名誉教授)

座長
成田一徳 先生 (新潟大学腎臓病内科教授)

講演1
糖尿病性腎症とは？
鈴木芳徳 先生 (新潟大学保健管理センター教授)

講演2
食事はどうしたらよいでしょうか？
細島康宏 先生 (新潟大学内形栄栄学特任教授)

座長
仲田亮平 先生 (新潟大学腎臓病内科助教授)

講演3
どのような運動がよいでしょうか？
蒲澤秀門 先生 (新潟大学内形栄栄学特任助教授)

講演4
どのような薬がよいでしょうか？
斎藤秀彦 先生 (新潟大学特任教授)

閉会の辞 下条文武 先生 (新潟大学名誉教授)

2018.4.8 (土) 13:30～16:15
新潟市民プラザ (NEXT21 6階)
新潟市中央区西通 6-856 NEXT21 6F

入場無料・事前申込不要
当日会場に直接お申し込みください

共催：厚生労働省科学研究費補助金（慢性疾患改善政策研究事業）「慢性腎臓病に関する調査研究」班

第61回日本腎臓学会学術総会 市民公開講座

もっと知りたい！腎臓のこと
～健康な毎日を過ごすために～

プログラム
開会の挨拶 成田一徳 (第61回日本腎臓学会学術総会 会長、新潟大学腎臓病センター長、新潟大学腎臓病内科教授)

成田一徳 (第61回日本腎臓学会学術総会 会長、新潟大学腎臓病センター長、新潟大学腎臓病内科教授)

腎臓を守って健康寿命を延ばそう
安田 雄哉 (新潟大学大学院医学系研究科腎臓病学専攻学術助教授、講師、指導員 (COPD)、新潟県立大学大学院学術助教授)

多発性嚢胞腎ってどんな病気？
土谷 賢 (東京女子医科大学山形分科教授)

美味しく、治す治療食～腎臓を守る食事とは～
細島 康宏 (新潟大学山形分科腎臓病学専攻学術助教授、慢性腎臓病)

もっと知ってほしい腎移植医療
田嶋 正行 (新潟大学大学院医学系研究科腎臓病学専攻学術助教授)

開会の挨拶 河内 裕 (新潟大学腎臓病センター分子腎臓学 教授)

日時 2018年6月10日 (日) 14:30～16:30 (※13:30～)
会場 朱鷺メッセ 展示ホールB
〒950-0078 新潟市中央区万代東1-1号

参加費 無料
事前申込 不要

株式会社メディアカル東友 コンベンション事業部
〒214-0012 神奈川県横浜市中区新港1-10-1 船方アーモリービル
TEL: 045-522-7722 FAX: 045-522-7723 E-MAIL: info@mcj.co.jp

事前申し込みは不要です。会場へ直接お申し込みください。
たくさんのお申込みを待ちます。

http://sri1.kumlin.jp/citizens.html ※第61回日本腎臓学会 市民公開講座 会場

主催 一般社団法人日本腎臓学会
共催 厚生労働省科学研究費補助金慢性疾患改善政策研究事業「慢性疾患改善政策研究」班「慢性腎臓病に関する調査研究」班
協賛 一般社団法人全国腎臓病協会 / NPO 法人日本腎臓病協会、新潟県医師会、新潟市医師会

市民公開講座
「腎臓病・糖尿病に負けない生き方」
～2018～

10/6 (土) 12:00開場 13:00開演 [15:25終了予定]

腎臓病の症状は悪くなくてもあまり自覚症状がなく見過ごされるケースが多々あります。腎臓病の早期発見と治療を呼びかける専門医による講演会を開催します。日常の注意点から治療方法まで、役立つ情報が満載です。

会場 朝日ホール
*地下鉄東山線・鶴舞線「伏見」駅下車
名古屋市中区栄1-3-3 朝日会館15階 *JR「名古屋」駅下車徒歩15分

350名様無料で招待！
その機会とぜひのご参加ください！

応募方法
郵便番号、住所、氏名、年齢、電話番号、参加希望人数 (5名様まで) を明記の上、往復はがき、FAX、e-mailのいずれかで下記のおて先までお送りください。
※往復はがきで応募の方は、返信用はがきにもあなたの郵便番号、住所、氏名を記入。

おて先
〒466-8550
名古屋昭和区鶴舞 65番地
名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科
「腎臓病・糖尿病セミナー」係

◎FAX 052-744-2209
◎e-mail jin-shogai@med.nagoya-u.ac.jp
※応募締め切り/9月28日(金) 必着
応募多数の場合は抽選となります。
※抽選の結果は抽選日の発表をもってさせていただきます。
※お送りいただきました個人情報は、名古屋大学でとりまとめ、実効性の発見および個人を特定しないデータとして利用させていただきます。

お問い合わせ先
名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科
TEL (052) 741-2111 (代表)
9:00～17:00 (土・日・祝を除く)

◎主催 厚生労働省科学研究費補助金慢性疾患改善政策研究事業「慢性疾患改善政策研究」班「慢性腎臓病に関する調査研究」班 / 日本腎臓病協会
◎共催 厚生労働省科学研究費補助金慢性疾患改善政策研究事業「慢性疾患改善政策研究」班「慢性腎臓病に関する調査研究」班 / 日本腎臓病協会
◎協賛 全国腎臓病協会 / NPO 法人日本腎臓病協会、新潟県医師会、新潟市医師会

◎後援 朝日新聞社メディアビジネス局

プログラム
講演1 ◎開会あいさつ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓病学 教授 丸山 彰一 先生
CKD(慢性腎臓病)について 「腎臓を守って長生きしよう」 (20分)

講演2 慢性腎臓病について 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓病学 教授 福熊 大城 先生
「糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう！」 (20分)

講演3 運動療法について 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓病学 准教授 古市 賢吾 先生
「はじめよう！かんたんエクササイズ」 (20分)
名古屋大学 医学部附属病院・リハビリテーション部 小林 聖典 先生
～ 休憩 (20分) ～

講演4 慢性腎臓病について 「腎臓の悪化ってなに？～ネフローゼ、多発性嚢胞腎ってどんな病気？～」 (20分)

講演5 治療法について 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓病学 教授 丸山 彰一 先生
「腎不全と言われたら」 (20分)

講演6 食事療法について 名古屋大学 医学部附属病院 腎臓内科 助教 斎藤 尚二 先生
「腎臓にやさしい食事」 (20分)
名古屋大学 医学部附属病院・栄養管理室 田中 文彦 先生

※プログラム及び講師につきましては変更する場合がございますので、あらかじめご了承ください。

図 2 . 医療者・患者向けホームページ
<http://jin-shogai>.

