

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
(H26-難治等(難)-一般-042)

平成 26 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 松尾 清一

平成 27 (2015) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

難治性腎疾患に関する調査研究	1
----------------------	---

II. 分担研究報告書

1. 疾患登録・調査研究分科会	14
2. 疾患登録・調査研究分科会（重点疾患 2013 年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討）	28
3. 疾患登録・調査研究分科会・IgA 腎症ワーキンググループ	38
4. 疾患登録・調査研究分科会・急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ	51
5. 疾患登録・調査研究分科会・ネフローゼ症候群ワーキンググループ	60
6. 疾患登録・調査研究分科会・多発性嚢胞腎ワーキンググループ	70
7. 疾患登録・調査研究分科会・Transition ワーキンググループ	75
8. 診療ガイドライン分科会	79
9. 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言（案）	97

III. 総括研究報告書

研究成果の刊行に関する一覧表	108
----------------------	-----

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

「難治性腎疾患に関する調査研究」

責任研究分担者

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学・腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授
長田 道夫 筑波大学医学医療系・腎・血管病理学・教授
安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院・先端医療・臨床研究支援センター・准教授
服部 元史 東京女子医科大学・腎臓小児科・教授
川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属病院・臨床研修センター・教授
鈴木 祐介 順天堂大学医学部・腎臓内科・准教授
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系・臨床医学域腎臓内科学・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授
武藤 智 帝京大学医学部・泌尿器科・准教授
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科学講座・教授
岩野 正之 福井大学医学部・腎臓病態内科学・教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部・腎臓内科・教授
本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター・院長
藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科・血液・血管先端医療学講座・教授
要 伸也 杏林大学医学部・第一内科・教授
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科・准教授
望月 俊雄 東京女子医科大学・第四内科・講師
佐藤 和一 藤田保健衛生大学医学部・腎臓内科学・准教授

研究要旨

種々の腎疾患のうちで本研究課題が対象とする4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）は、これまで進行性腎障害調査研究班の活動により疾患概念が明確にされてきたが、依然として治療法は確立されておらず、腎予後・生命予後は良好とは言えない。これまでの研究班の成果として、本年度事実上わが国で初めてとなるエビデンスに基づく診療ガイドラインを公表した。今後、この診療ガイドラインの普及と診断基準・重症度分類・治療指針の検証（日本人の臨床データの収集と諸外国のガイドラインとの比較を含む）を通じた診療ガイドラインの改訂は、疾患のアウトカム改善のために極めて重要な課題である。また、我々はウェブを活用した腎疾患登録システムを日本腎臓学会との連携で立ち上げてきたが、これまで予後の追跡は必ずしも十分ではなかった。今回は、より正確に予後調査ができるようレジストリーシステムの改良、レジストリーから希少疾患を拾い上げ解析するシステムの構築を計画した。並行して、従来進めているDPCデータベースを活用した実態把握も行った。さらに日本小児腎臓病学会とも連携し、小児期からの移行(Transition)症例についても調査研究対象とし、移行(Transition)に関

する診療ガイドラインの新規作成を目指した。本研究は、研究目標を達成するために効率的な研究組織を構築して研究を進め、その成果を政策提言や双方向的な情報発信を行い、その成果を社会に還元しようとするものである。このような取り組みは世界的にも例がなく、本研究は極めて独創性の高い研究である。

A . 研究目的

対象重点4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）について、これまでの研究で確立したウェブ疾患登録のシステム改良による予後追跡、Mindsの作成手順に則った形ですでに作成した診療ガイドラインの臨床現場への普及、同ガイドラインの検証と改訂、疾患ごとのコホート（二次研究）の推進、小児期からの移行(Transition)の調査研究および診療ガイドラインの作成、研究成果を、社会・患者と双方向的に共有するための啓発活動（ホームページの充実など）。さらに3年間の研究から得られた研究成果をもとにリサーチクエスションの立案と政策提言。以上を研究目的とした。

B . 研究方法

< 研究班全体組織図の設立 >

研究組織は、研究班全体を統括する「研究管理推進委員会」のもとに「疾患登録・調査研究分科会」と「診療ガイドライン分科会」の2つの分科会を置き、それぞれに分科会責任者を定めた。「疾患登録・調査研究分科会」はさらに疾患登録・調査研究分科会および重点4疾患（IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）の各ワーキンググループ(WG)に、「診療ガイドライン分科会」も同じく重点4疾患ガイドラインワーキンググループ(GL-WG)に細分化され、それぞれ責任研究分担者のもとに研究分担者、協力者による研究グループを組織した。移行医療に関しては疾患登録・調査協力、診療ガイドライン両分科会の下にWG、GL-WGを設置した。（研究組織図）

「研究管理推進委員会」は研究代表者が委員長を務め、委員は各分科会責任分担研究者・臨床疫学者・事務局で組織され、予め定めた研究計画の進捗状況のチェックと分科会へのサポートを行うとともに、社会への情報発信についても事務局を通じてこれを企画・実行した。疫学者による臨床研究プロトコルの確認ならびに研究支援のもと遂行された研究成果進捗状況は、年3回分担研究者全員による会議の場において逐一報告された。また、本研究班で明確にできなかった課題を班内外の専門家の意見を広く聴取しリサーチクエスションとして抽出した。

< 疾患登録・調査研究分科会 >

「日本における難治性腎疾患の実態解明: 腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」では腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）およびアンケートを用い、その臨床病理学的背景と疫学が調査され、高齢者（65歳以上）および非高齢者成人（20歳-65歳未満）の疾病構成とCGA分類におけるリスク比較が行われた。一方「重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」では日本腎臓学会指定研修施設（日腎研修施設）日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する診療科、日本小児腎臓病学会評議員が在籍する診療科など、わが国の腎疾患診療の基幹診療科1733診療科を対象にアンケート調査が実施され、各診療科における重点疾患の2013年度新規受療者数ならびに腎生検年間実施状況等を調査することで、稀少疾患の把握、疾患別新規受療者数の推定と過年度調査との比較検討が行われた。

1. IgA 腎症WG

「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)」
腎生検で新たに IgA 腎症と確定診断された患者を対象に、各種臨床病理所見と腎予後および治療に対する反応性との関係を可能な限り長期間 (10 年以上) の前向き研究で解析し、透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性を検証した。「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」では、全国 49 施設の登録データ約千症例で、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例を臨床的重症度毎に解析した。また後ろ向き研究で得られた組織学的重症度分類を前向きコホートにおいて検証すること、Oxford 国際分類ならびに我が国の組織学的重症度分類 (日本分類) の 2 重の基準をどのように扱うか、それぞれの分類の特徴に関するエビデンスを出すことを目的に IgA 腎症分科会病理班が設置された。さらに、上記の 2 つ分類と分類を構成する病変に関して、病理医間の診断の再現性、病変と臨床データとの相関性、病変の治療による反応性に関するエビデンスも同時に求めた。

2. 急速進行性糸球体腎炎WG

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」難治性腎疾患研究班、難治性血管炎研究班に所属する全国 48 施設で、250 例目標に症例登録を進めた。

「RPGN アンケート調査」21-23 年度の新規受療した RPGN 症例報告施設を対象に、郵送でのアンケート調査を実施した。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」平成 19~26 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」指定難病の申請に向け、過去の診療指針で発表されていた診断基準、重症度分類の見直し作業を行った。

3. ネフローゼ症候群WG

厚生労働省平成 22 年度進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) を計画した。作成された前向きコホートでは原疾患、ステロイドを始めとする免疫抑制療法の内容、死亡率および死亡原因、腎予後、原因疾患毎の完全寛解率、微笑変化型ネフローゼでの急性腎障害が完全寛解に及ぼす影響について詳細な疫学的検討を行った。

4. 多発性嚢胞腎WG

前向きコホート研究として「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) 多施設共同前向き観察研究として「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」を計画、遂行した。

5. 移行(Transition)WG

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施設・診療科に対し、後方視的に全国アンケート調査を行った。調査項目は、移行できた症例と移行できなかった症例の概数、移行時の年齢や移行の契機、移行に関連する要因 (年齢や原疾患など) 移行できなかった理由、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などを調査した。

<診療ガイドライン分科会>

平成 26 年度は、ガイドライン評価・改訂の体制を構築した。各疾患 (多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、トランジション) で決定された担当研究分担者とコアメンバーで、日本医療機能評価機構が運営する標準的なガイドラインの作成・評価を提供する Minds の、新指針の講習会を開催し、ガイドライン作成方法の基本を学習した。今後、クリニカルクエスチョン (CQ)、リサーチクエスチョン (RQ) を作成する。現行ガイドラインの評価については、国際比較、他学会ガイドラ

インとの比較、臨床的有用性の測定方法について検討した。

重点4疾患と小児-成人トランジションについて、責任者と各疾患のコアメンバーを決定した。ガイドライン作成のMindsの新指針、AGREEIIによる評価、臨床的な質の評価(Quality Indicator, QI)について、講演会、勉強会を通算4回開催し、それぞれのメンバー間での意思統一を図った。

日本腎臓学会CKDガイドライン改訂委員会との共同で、腎疾患関連の既報の診療ガイド、ガイドラインの臨床での普及率、使用実態を調査するためのアンケートを行った。また、QI評価への影響をはかるため、4つの既報腎疾患ガイドラインの中から推奨度が高くかつ測定が容易な数項目を選び、それらの遵守率を測定することとした。現在各疾患のCQ, RQ案は決定過程である。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日、文部科学省・厚生労働省、平成20年12月1日一部改正)に沿って、倫理的配慮のもとに研究を行った。

研究課題毎に当該研究機関において、必要な倫理上の手続き(倫理委員会への申請、承認)、臨床治験委員会(IRB)への申請・承認を得ることを研究開始の条件とした。研究の過程でプロトコル変更などがあった場合も、同様の手続きをおこなうことにした。これらのチェックは、組織図で記載した、「研究管理推進委員会」で事前に確認することとした。

個人情報の保護に関する法律等を踏まえ、疫学研究の実施に当たり、個人の尊厳及び人権の尊重、個人情報の保護その他の倫理的観点並びに科学的観点に基づき、研究対象者に対して説明し、同意を得るなど個人情報の保護のもと、連結不可能匿名化されている情報のみを用いた。

C. 研究結果

< 疾患登録・調査研究分科会 >

「日本における難治性腎疾患の実態解明：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」

高齢者は、全体の24.1%を占め、その主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群1,693例(33.7%)と急速進行性腎炎症候群709例(14.1%)であった。CGA分類解析可能16,294例中46.0%が高リスクであった。IgA腎症では、年齢層が進むほど蛋白尿が増加し、31.9%が高リスクであった。また、ネフローゼ症候群全体の54.2%、一次性の43.2%が高リスクであり、組織型別では、膜性腎症35.0%、微小変化型33.4%、巣状分節性糸球体硬化症61.5%、膜性増殖性腎炎72.8%であった。急速進行性腎炎症候群では、高齢者が60.3%を占めており、全体の92.4%が高リスクを示し、関連する基礎疾患では、抗糸球体基底膜抗体陽性例90.9%、MPO-ANCA陽性例81.1%、PR3-ANCA陽性例67.3%であった。

「高齢者ネフローゼ症候群の予後調査」

高齢者のネフローゼ症候群では、完全寛解39例(72.2%)、不完全寛解型42例(77.8%)と良好である一方、死亡2例(3.7%)、重症感染症4例(7.4%)、新規糖尿病薬使用等の合併症を認めた。「重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」では、2014年12月までに486診療科(内科190科、小児科68科、泌尿器科224科、その他4科)から回答を得た(回収率28.0%)。アンケート回答診療科における2013年度の重点疾患新規受療者は、IgA腎症(IgAN)2085例、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)928例(MPO-ANCA型51%、PR3-ANCA型3%、抗GBM抗体型6%)、難治性ネフローゼ症候群(NS)297例(MCNS20%、MN38%、FSGS21%)、多発性嚢胞腎(PKD)1047例、腎生検施行数は8814例であった。抗GBM抗体型RPGNは58例が新規に把握された。日腎研修施設におけるアンケート回収率(31.3%)、病床数カバー率(34.6%)より推計した2013年度の日腎研修施設全体における新規受療者はそれぞれIgAN約5300-5900例、RPGN約2400-2700例、難治性NS約800例、PKD約2000-2200例、腎生検施行数は約20000-22000例と推算された。

1. IgA腎症WG

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」

透析導入リスクの分類が可能であった 431 例のうち、追跡データが入手できた 370 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 138 例中 2 例 (1.4%)、中等リスク群で 128 例中 3 例 (2.3%)、高リスク群で 75 例中 7 例 (9.3%)、超高リスク群 29 例中 9 例 (31.0%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 38~42 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唆された。

「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」

全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1,088 症例を解析した。観察期間の中央値は 6.6 年であった。血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、臨床的重症度 C-Grade I 群で 12 例 (3.0%)、C-Grade II で 37 例 (9.1%)、C-Grade III で 82 例 (33.1%) であり、累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた。さらに、C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例 (31.8%) と未満の C-Grade Ib 群 65 例 (6.2%) の 2 群に細分化した 4 群での予後比較でも、C-Grade Ib 群では C-Grade Ia 群に比して有意な累積イベント発生率の増加が見られた。

「IgA 腎症 WG 病理班」

前向きコホート研究に登録された 411 症例の検討を行った。Oxford 研究のコホートと比較して、追跡期間が短く、臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多かった。エンドポイントを、腎機能予後に関する Cox 比例ハザードモデルを用いた検討では、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測については、JHG 分類 (Lumped system) が Oxford 分類 (split system) を凌駕していた。JHG 分類 (Lumped system) は grade III 以上が強い予後予測性を示し、コホートの多様性に対応した。活動性半月体は分節性硬化

に進展する前段階の前向きコホートでは独立した予後予測因子にならなかった。5 名の病理医間での再現性では、Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定した日本分類は Oxford 分類より再現性が高かった。臨床病理相関に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサングウム細胞増多スコア (MS)、SS、EX に軽度の相関があった。蛋白尿は、MS、管内性細胞増多 (EN)、EX、GS、SS、T に弱い相関が認められた。病変の治療反応性に関する研究では、非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変 >10%、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値であると思われる。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade, M, T に関係なくみられた。

2. 急速進行性糸球体腎炎 WG

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

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了した 321 例の ANCA 関連血管炎の内訳は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 198 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 28 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 53 例、分類不能型 42 例であった。また、53% が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 73% と高頻度であり、続いて GPA 36%、分類不能型 19% であり、RPGN を呈した EGPA は報告されなかった。RPGN 129 例の RPGN 臨床重症度は、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。

「RPGN アンケート調査」

回答のあった 110 診療科 (38.1%) のうち 98 診療科より RPGN 症例が報告され、1,021 例のアンケートを回収した。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆していた。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 63.8% と大半を占め、二番目はその他の RPGN 26.6% であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 4.8%、PR3-ANCA 陽性 RPGN 2.2%、

ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 1.9%、両 ANCA 陽性 RPGN 0.7%であった。また、臨床重症度は Grade I 31.2%、Grade II 51.8%、Grade III 14.7%、Grade IV 2.3%であり、平成 14-18 年の登録症例と比較し、Grade I 症例が増加傾向にあった。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

登録患者の中で RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.5% の頻度を占め、RPGN の 51.3% を MPO-ANCA 陽性腎炎、64.4% が半月体壊死性糸球体腎炎であった。疾患別分類では、大半が半月体形成性 GN であり、抗 GBM 抗体型腎炎は他腎炎と比較し腎機能低下、大量蛋白尿を呈する傾向にあった。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 91.7% は高リスク群に該当した。

「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」

「RPGN の診療指針初版」「RPGN の診療指針第二版」の診断指針、臨床重症度、CKD の CGA 分類ヒートマップを基本とし、RPGN の診断基準、重症度分類を再設定した。同時に RPGN の寛解、再発の定義づけを検討した。

3. ネフローゼ症候群 WG

「日本ネフローゼ症候群コホート研究：JNSCS」

計 380 名の一次性ネフローゼ症候群が対象となりその内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群 41.3% と膜性腎症 40.0% の頻度が高く、次に巣状分節性糸球体硬化症 10.0% であり、上記三疾患が全体の 90% 以上を占めた。副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 90.5% と諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率が高かった。観察期間中 23 例の死亡が観察され、うち 52.2% は感染症死であった。免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。末期腎不全の発症率は 3.7% であった。観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 94.8%、膜性腎症 66.4%、巣状分節性糸球体硬化症 70.3%、

その他 60.6% であった。また、1 年経過時における完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97、膜性腎症 0.60、巣状分節性糸球体硬化症 0.77、その他 0.64 であった。微小変化型ネフローゼ症候群では、血清 Cre の上昇 (Δ SCr) が大きい群では寛解しにくいという結果が得られた。多変量解析でも、 Δ SCr のみが寛解予測因子として同定された。

4. 多発性嚢胞腎 WG

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」

271 例の登録症例で検討が行われた。男性 35%、女性 65%、平均年齢 52.4 歳であった。合併症では肝嚢胞は 85%、脳動脈瘤 17%、心臓弁膜症 23% を認めた。降圧療法は 80% に対して行われ、RAA 系阻害薬は 76% に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。

「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」

対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点)、FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p = 0.0499$)、FACT-Hep ($p < 0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を 1 年後 ($n = 101$)、2 年後 ($n = 53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0191$ と肝嚢胞が

大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p < 0.001$) に不良であった。

5. 移行(Transition)WG

全国 357 施設のうち 180 施設 (50.4%) より一次調査票の回答が得られ、合計 2737 例の二次調査票が回収された (平成 27 年 1 月 21 日現在)。小児医療施設から成人医療施設へ移行できた症例と移行できていない症例の臨床的背景の差異、成人医療施設からみた移行の実態、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などについて現在解析を進めている。

<診療ガイドライン分科会>

エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン 2014 ダイジェスト版、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、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、エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014、エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014 を日本腎臓学会誌 56(1), 2014. 上で公表し、東京医学社より書籍出版より出版した。また、日本発の重点 4 疾患診療ガイドラインを世界に発信するための英語版が作成された。平成 27 年度当初に出版達成見込みである。小児から成人への移行(トランジション)については、ステートメントを発表した。

D . 考察

<疾患登録・調査研究分科会>

「日本における難治性腎疾患の実態解明：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査」

重点疾患 (IgA 腎症, RPGN, ネフローゼ症候群) 特に高齢者は、より重度の難治性状態で登録されており、今後、その早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。さらに、疫学調査から示唆された RPGN の増加傾向といった患者数動向とその要因を J-RBR/ J-KDR、DPC 等の

調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

「重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

新規受療者数の 2007 年度からの経年的推移は RPGN で増加傾向が明瞭であり、2011 年度以降東日本でその傾向がより大きい状況が持続していることが示唆された

J-RBR/J-KDR への参加登録済の診療科における、重点疾患の病因・病型分類の構成比は全回答診療科ならびに日腎研修施設教育責任者在籍診療科のそれと概ね一致していた。

1. IgA 腎症WG

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」

透析導入リスク、C-Grade、H-Grade の各分類は、短期的経過観察であっても、ある程度予後を識別できる妥当な予後分類と考えられた。今後、症例の追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明らかにできるものと思われる。

「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」

登録された症例における各治療法の治療時期ならびに治療内容は様々であり、治療法による予後の比較には、治療法の合理的な選択基準を設けるべきだと考えられた。また、臨床的重症度の最も低い C-Grade 1a 群では他の群に比して観察期間が有意に短いことより、経過の良い症例では経過観察が十分になされていない可能性が示唆された。しかしながら、本研究でも臨床的重症度分類は予後を識別できる妥当な重症度分類であると考えられた。さらには C-Grade 1 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² で 2 群に分けたほうが、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。今後、現在行われている前向き研究とあわせ、臨床的重症度分類の妥当性を検討する必要があると考えられた。

「IgA 腎症病理班」

前向き研究の長期予後 (腎機能と蛋白尿寛解) 検討の必要性、コホート毎の腎機能と蛋白尿寛解に影響をもたらす病変相違に関する JHG 分類の安全性が確認されるとともに、日本分類の改訂の課題も示された。

2. 急速進行性糸球体腎炎WG

本研究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た。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、など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。平成8年のRPGN分科会設立当初から継続的に実施してきたRPGNアンケート調査を経年的に比較したところ、近年、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示された。平成19年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されているJKDR/JRBRに登録されたRPGN症例の臨床病理所見結果からJ-RBR臨床診断にRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ3番目の頻度を占め、MPO-ANCA陽性腎炎で約半数を占めることが示された。さらにRPGNの頻度、半月体形成性腎炎の頻度も高く、慢性腎臓病のCGA分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実があらためて浮き彫りとなった。これらの結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待された。

並行して行われた、RPGNの診断基準、重症度分類、寛解・再発の定義の再検討成果案を元に、現在、RPGN、抗GBM抗体腎炎の指定難病申請作業が進められている。

3. ネフローゼWG

「日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)」

有効症例数、観察年数において世界的にみて

も有数の前向きコホートである。本年度の原因疾患解析では、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症の三疾患が全体の90%以上を占めた。また治療としては副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が90.5%と諸外国と比較して免疫抑制薬が投与される症例が多いという実態が明らかになった。さらに、会議の討議の中で、免疫抑制療法の方法に地域差、施設差、さらには医師間の個人差が大きいことが判明した。ネフローゼ症候群においては、死亡も大きな課題であることが明らかになった。特に感染症対策は重要な課題であると考えられた。注意すべきは膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い点である。つまり、従来予後良好と考えられていた微小変化型ネフローゼ症候群は特に高齢者においては生命予後不良な疾患と位置づけられた。観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群94.8%、膜性腎症66.4%、巣状分節性糸球体硬化症70.3%、その他60.6%と、蛋白尿に関し、治療反応性は比較的良好と言えた。また、今回急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価したところ、急性腎障害の存在は完全寛解になりにくさを予測する因子であることがわかった。

4. 多発性嚢胞腎WG

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」

CKD stage IIIの症例が最も多かった。また、登録時eGFRは腹囲、両腎容積、収縮期血圧、血清尿酸値と有意に逆相関し、血清Hb値、血清Hct値、血清alb値と有意に相関した。経年変化では腎機能、腎容積が有意な低下を認めた。今後、最終解析にむけて登録を継続する。「常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関するQOL調査」ではFANLTC、FACT-Hepの2つのQOL指標において年齢およびCKDステージ間で包括的および肝特異的QOLに差を認めない。肝嚢胞の占拠率が高いとQOLが低い。包括的および肝特異的QOLは

経年変化でも、肝嚢胞が大きいほど有意に悪いことが示された。

5. 移行(Transition)WG

本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドの両者を対象とした世界で初めての大規模な「移行(transition)」に関する実態調査研究である。本調査により、わが国の小児腎臓病患者の移行医療の実情や問題点が明らかとなり、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待された。

<診療ガイドライン分科会>

本年度発表された重点4疾患に対するエビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドラインは、本邦における今後の腎臓内科診療の礎となる大きな成果である。今後はさらなる改定や当ガイドラインの評価が重要な課題である。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。今回行った普及率や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と考える。

E . 結論

本研究で取り組んでき腎臓疾患レジストリーは順調に登録数の伸びを見た。特に重点4疾患(IgA腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎)を対象とした二次研究においては、本邦における疫学的あるいは今後の治療指針の礎となる数多くの知見が得られた。

本年度に当研究班が発表した、わが国で初となる「エビデンスに基づく診療ガイドライン」は、本邦での今後の腎臓診療の標準化に大きく寄与するものと期待できる。今後は、ガイドラインの運用状況の調査に基づき、診療ガイドラインの普及と診断基準・重症度分類・治療指針の再検証を通じた、さらなる診療ガイドラインの改訂が、疾患のアウトカム改善のために極めて重要な課題となると考えられる。その第一歩

として、CIを定めて遵守率を調査していく必要がある。

また小児腎疾患の成人医療への移行に関しては、当研究で小児科医と内科医双方による、強固な協力体制のもと、本年度ステートメントを発表したが、これは世界でも例をみない試みである。今後は腎疾患診療ガイドラインへの移行に関する追加を目標としたエビデンスの集積や、実際の診療現場で移行システム構築が課題としてあげられる。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 2) Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. Clin Exp Nephrol 2014 Jun 11. [Epub ahead of print]
- 3) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, et al. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014;18(3):475-80.
- 4) Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. Clin Exp Nephrol [Epub ahead of print]

- 5) Ito T, Watanabe S, Tsuruga K, Aizawa T, Hirono K, Joh K, Ito E, Tanaka H. Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen. *Pediatrics International* [Epub ahead of print]
- 6) Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* Epub 2015 Jan 22
- 7) Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Nov 21. [Epub ahead of print]
- 8) Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Exp Nephrol* 2015 Feb 27 [Epub ahead of print].
- 9) Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue S, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S. Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT). *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 10) Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Dec 28. [Epub ahead of print]
- 11) Muto S, Horie S. [The cutting-edge of medicine; the pathology and new treatment of ADPKD]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2014 Apr 10;103(4):978-82
- 12) 白井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、日本内科学会雑誌、第103巻、10号、2587-2593頁、2014年10月
- 13) 白井丈一、山縣邦弘：日本のガイドラインと世界のガイドライン(3)：急速進行性糸球体腎炎の治療、医学のあゆみ、第249巻、第9号、812-816頁、2014年5月
- 14)
- ## 2. 学会発表
- 1) 杉山齊,他：腎臓病総合レジストリーの2013年次報告 第57回日本腎臓学会学術総会(横浜,2014.7),日本腎臓学会誌,56:248,2014.
- 2) 川村哲也、鈴木祐介、城謙輔ら．IgA腎症前向きコホート研究による我が国の予後分類の検証．第57回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014年7月
- 3) Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. Interim Analysis of The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
- 4) Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
- 5) 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら．機能の比較的維持されたIgA腎症における蛋白尿の差異による治療効果．第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、日本．
- 6) 橋口明典、城 謙輔、久野 敏、清水 章、片渕律子、川村哲也．臨床情報との関連から見た日本分類とOxford分類の比較：前向き研究411例の検証．日本腎臓学会学術総会(第57回),2014.7.
- 7) Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T. Clinicopathological comparison between histological grade classification and Oxford Classification: prospective study on 411 Japanese IgA nephropathy patients. 1st Oxford conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
- 8) Hashiguchi A. The Japanese Classification 2013. 1st Oxford Conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
- 9) Joh K, Nakamura Y, Kurosu A, Hotta O. Renal histology and a grade of proteinuria predict proteinuric remission for the patients with tonsillectomy and steroid pulse therapy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology.東京,2014.5.
- 10) 清水章,鎌野千佐子,久野敏,片渕律子,橋口明典,川村哲也,城謙輔.厚労省研究

- 班 IgA 腎症前向きコホート研究：臨床病理相関に関する横断的研究．日本腎臓学会学術総会（第 57 回），2014.7.
- 11) 片淵律子，橋口明典，久野敏，清水章，永田雅治，川村哲也，城謙輔，松尾清一．厚労省研究班前向きコホート研究病理解析：尿蛋白寛解に関する病変と治療反応性の関係．第 38 回 IgA 腎症研究会．2015. 1.
 - 12) Katafuchi R, Kawamura T, Hashiguti A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Joh K, Matuo S. IgA nephropathy clinical symposium. Additional comment. Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, Japan. 2014.6.
 - 13) 片淵律子、川村哲也、橋口明典ら．IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験：病理学的サブ解析第二報；尿蛋白寛解に関する治療反応性と病変の関係．第 38 回 IgA 腎症研究会．2015.1
 - 14) 甲斐平康、臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ 6 急速進行性糸球体腎炎、第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014 年 10 月 24 日 口演
 - 15) 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ 6 RPGN と血漿交換 日本の現況を含めて、第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014 年 9 月 28 日 口演
 - 16) 平山浩一、小林正貴、臼井丈一、有村義宏、杉山斉、新田孝作、武曾恵理、和田隆志、山縣邦弘：ANCA 型 RPGN における肺病変の検討、第 57 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014 年 7 月 5 日 口演
 - 17) 臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ 22 ANCA 関連血管炎、第 57 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014 年 7 月 6 日 口演
 - 18) 臼井丈一、山縣邦弘、平山浩一、杉山斉、松尾清一：抗 GBM 抗体型 RPGN に対する apheresis 療法の有効性の検討．第 59 回日本透析医学会学術集会・総会．神戸．2014 年 6 月 14 日 口演
 - 19) Shoichi Maruyama, Ryohei Yamamoto, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (J N S C S) : A nationwide Prospective Cohort Study of Primary Nephrotic Syndrome in Japan. The Sun Yat-sen International Forum on Clinivaki Research and Translational. 2014 年 5 月 23 日 (China)
 - 20) Maruyama S, Yamamoto R, Yokoyama H, Isaka Y, Kosaku Nitta4, Muso E, Uchida S, Matsuo S and Imai E. OUTCOMES OF PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN JAPAN: JAPAN NEPHROTIC SYNDROME COHORT STUDY (JNSCS). World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015 年 3 月 15 日 (Capetown)
 - 21) Muto S, Isotani S, Shimoyama H, Kawano H, Masumoto J, Kotera K, Kitamura K, Kimura M, Saito K, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. Novel approach to estimate kidney volumes using computer-assisted segmentation tools in ADPKD. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12-Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
 - 22) Muto S, Ando M, Nishio S, Narita I, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Tsuruya K, Ubara Y, Nutahara K, Horie S. The relationship between liver cyst volume and QOL in ADPKD. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 - 23) 4. Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Kamura K, Narita I, Nutahara K, Horie S. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 - 24) 磯谷周治，下山博史，古謝将之，堀内 明，常盤紫野，北村香介，斎藤恵介，知名俊幸，久未伸一，井手久満，武藤 智，山口雷蔵，堀江重郎．腎手術後の腎機能における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作成．第 44 回日本腎臓学会東部学術大会．東京．2014/10/24,25
 - 25) 武藤 智．多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014．シンポジウム 3「PKD～発症機序解明・新規治療開発からガイドラインへ～」．第 57 回日本腎臓学会学術総会．横浜．2014/7/4-6
 - 26) 21.武藤 智，望月俊雄，土谷 健，西尾妙織，花岡一成，鶴屋和彦，石村栄治，成田一衛，乳原善文，奴田原紀久雄，堀江重郎．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）；中間報告．第 57 回日本腎臓学会学術総会．横浜．2014/7/4-6
 - 27) 下山博史，磯谷周治，井手久満，武藤 智，山口雷蔵，堀江重郎．マルチスライス CT (MDCT) High-resolution Volume data を用い

た、腎手術における腎実質、腎皮質、腫瘍体積の測定方法の比較検討．第 102 回日本泌尿器科学会総会．神戸．2014/4/24-27

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。

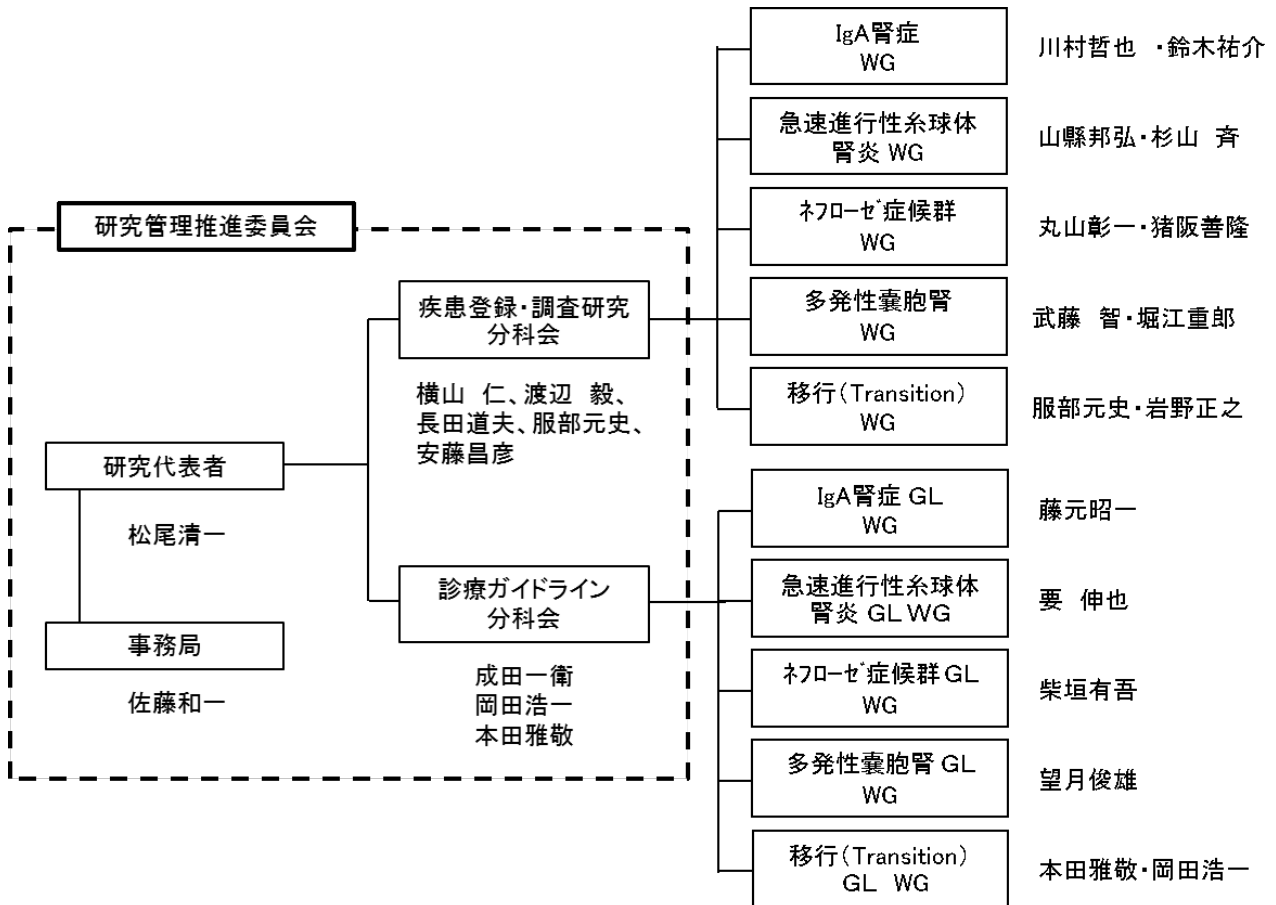
2．実用新案登録

なし。

3．その他

なし。

組織図



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

疾患登録・調査研究分科会

【研究課題名】

日本における難治性腎疾患の実態解明：腎生検レジストリーを用いた検討及び疫学調査

【研究分担者・研究協力者】

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・教授
長田道夫 筑波大学医学医療系生命医科学域病理学・教授
服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科・教授
安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授

研究協力者

佐藤 博 東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授
西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター・特命教授
川端雅彦 富山県立中央病院内科（腎臓・高血圧）・内科部長
武田朝美 名古屋第二赤十字病院 第一腎臓内科・部長
佐々木環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学・教授
鶴屋和彦 九州大学大学院 包括的腎不全治療学・准教授
江田幸政 仁誠会クリニック光の森・院長
上條祐司 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科・准教授
清元秀泰 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構統合遠隔腎臓学分野・教授
香美祥二 徳島大学医学部 小児科・教授
幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科・医長
吉川徳茂 和歌山県立医科大学 小児科・教授
深澤雄一郎 市立札幌病院 病理診断科・部長
岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・部長
上田善彦 獨協医科大学越谷病院 病理診断科・教授
北村博司 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター・部長
清水 章 日本医科大学 解析人体病理学・教授
笹富佳江 福岡大学病院 腎臓・膠原病内科・准教授
後藤 眞 新潟大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科・講師
中川直樹 旭川医科大学・内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野・助教
伊藤孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科・診療教授
内田俊也 帝京大学医学部・内科・教授
古市賢吾 金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）・准教授
中屋来哉 岩手県立中央病院・腎臓内科・医長
廣村桂樹 群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学・准教授
平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部／腎臓・高血圧内科・准教授
重松 隆 和歌山県立医科大学 腎臓内科学・教授
深川雅史 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科・教授
梅村 敏 横浜市立大学大学院医学研究科・病態制御内科学・教授
平松 信 岡山済生会総合病院 腎臓病・糖尿病総合医療センター・院長代理
上村 治 あいち小児保健医療総合センター・腎臓科・副センター長
山村 剛 国立病院機構北海道医療センター 腎臓内科・臨床教育研修部・医長/副部長
荻野大助 山形大学医学部 小児科・助教
黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・兼任講師

森 泰清 大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科・部長
満生浩司 福岡赤十字病院 血液浄化療法内科・部長
寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学・教授
旭 浩一 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学・講師
井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部・部長

研究要旨

わが国における難治性腎疾患の実態は未だ不明な点が多く、特に高齢者の増加とともに難治性腎臓病の増加が予測される。腎臓病総合レジストリー（以下、J-RBR/J-KDR）およびアンケートを用いて、その臨床病理学的背景と疫学を調査した。20,913例を対象に、高齢者（65歳以上）および非高齢者成人（20歳-65歳未満）の疾病構成とCGA分類におけるリスクを比較した。高齢者は、全体の24.1%を占め、その主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群1,693例（33.7%）と急速進行性腎炎症候群709例（14.1%）であった。CGA分類解析可能16,294例中46.0%が高リスクであった。IgA腎症では、年齢層が進むほど蛋白尿が増加し、31.9%が高リスクであった。また、ネフローゼ症候群全体の54.2%、一次性の43.2%が高リスクであり、組織型別では、膜性腎症35.0%、微小変化型33.4%、巣状分節性糸球体硬化症61.5%、膜性増殖性腎炎72.8%であった。急速進行性腎炎症候群では、高齢者が60.3%を占めており、全体の92.4%が高リスクを示し、関連する基礎疾患では、抗糸球体基底膜抗体陽性例90.9%、MPO-ANCA陽性例81.1%、PR3-ANCA陽性例67.3%であった。

高齢者ネフローゼ症候群の予後調査では、完全寛解39例（72.2%）、不完全寛解型42例（77.8%）と良好である一方、死亡2例（3.7%）、重症感染症4例（7.4%）、新規糖尿病薬使用等の合併症を認めた。

重点疾患では、より重度の難治性状態で登録されており、今後、その早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針を検討する必要があるものと考えられる。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

腎臓病総合レジストリーに2007年より2014年12月までに登録された27,457件よりデータクレンジングされた20,913例を抽出し、高齢者（65歳以上）および年齢層別（20歳未満、20歳-65歳未満）の疾病構成とその臨床指標を検討した（図1）。さらに登録における臨床病理学所見によるCGA分類リスクを評価するとともに重点疾患の疫学調査を実施した。

（倫理面への配慮）

レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

C. 研究結果

・レジストリー登録例の検討

年齢層別内訳および腎生検実施率をみると若年2,851例（腎生検施行89.6%）、非高齢成人13,030例（腎生検施行91.9%）、高齢者5,023例（腎生検施行88.2%）と高齢者は全体の24.1%を占めるとともに腎生検実施率が低かった。

登録例全体の臨床診断における主な臨床症候群の内訳は、慢性腎炎症候群9,648例（47.8%）、ネフローゼ症候群4,648例（23.0%）、急速進行性腎炎症候群1,176例（5.8%）、良性血尿症候群578例（2.9%）、急性腎炎症候群308例（1.5%）であり、病理診断においてIgA腎症が5,678例（28.1%）であった。重点疾患が登録例の約57%を占めた。さらに、高齢者では、ネフローゼ症候群1,693例（33.7%）と急速進行性腎炎症候群709例（14.1%）が半数を占めた（表1）。

・重点疾患の検討：腎生検実施例における年齢層別分類（表2）

1) IgA腎症5,678例：若年912例、非高齢者成人4,269例、高齢者497例が登録されており、各年齢層における比率はそれぞれ35.7%、35.7%、11.2%であった（表2）。臨床指標では、年齢層が進むほど腎機能低下とともに尿蛋白の増加と血清アルブミン値の低下が示された（表3）。

2) 急速進行性腎炎症候群1,092例：高齢者が645例（60.7%）であり、各年齢層における比率はそれぞれ0.6%、3.6%、14.5%であった（表2）。

3) ネフローゼ症候群 4,159 例：各年齢層における比率はそれぞれ 23.8%, 17.0%, 34.2%であった(表 2)。

組織診断された病型は、膜性腎症 1,441 例 (34.6%), 微小変化型ネフローゼ症候群 1,234 例 (29.7%), 巣状分節性糸球体硬化症 657 例 (15.8%), 膜性増殖性糸球体腎炎 217 例 (5.2%) であり、それぞれの病型で高齢者は、膜性腎症の 52.9%, 微小変化型の 18.6%, 巣状分節性糸球体硬化症の 24.2%, 膜性増殖性糸球体腎炎の 46.1%と免疫複合体型腎疾患である膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎で高率であった。

CGA 分類における高リスク例の解析

- 1) CGA 分類におけるリスク評価が可能であった 16,294 例中 46.0%が高リスクであった(表 4-1)。
- 2) IgA 腎症では、蛋白尿 (A3) によるリスクが増加し、31.9%が高リスクであった(表 3, 4-2)。
- 3) ネフローゼ症候群では、高リスク例は全体 4,478 例中 2,478 例 (54.2%), とくに高齢者において 1,239 例中 844 例 (68.1%) と腎機能低下による増加が認められた(表 4-3, 4)。一方、一次性ネフローゼ症候群についてみると 2,284 例中 986 例 (43.2%) と高リスクの比率は低下したが、高齢者は、641 例中 382 例 (59.6%) と増加が認められた(表 4-5, 6) 組織型別では、膜性腎症 35.0%, 微小変化型 33.4%, 巣状分節性糸球体硬化症 61.5%, 膜性増殖性腎炎 72.8%であった(表 4-7~10)。
- 4) 急速進行性腎炎症候群では、高齢者が 60.3% を占めており、一次性 1,065 例中 984 例 (92.4%) が高リスクを示した(表 5-1)。関連する基礎疾患では、抗糸球体基底膜抗体陽性例で 90.9%, MPO-ANCA 陽性例で 81.1%, PR3-ANCA 陽性例で 67.3%が高リスクであった(表 5-2~4)。

疾病	総数	高リスク例	%
登録全体	16294	7499	46.0%
ネフローゼ症候群	4478	2428	54.2%
一次性	2284	986	43.2%
微小変化型	530	177	33.4%
膜性腎症	864	302	35.0%
巣状分節性	156	96	61.5%
膜性増殖性腎炎	173	126	72.8%
一次性 RPGN	1065	984	92.4%
抗 GBM 抗体陽性	55	50	90.9%
MPO-ANCA 陽性	684	555	81.1%
PR3-ANCA 陽性	52	35	67.3%
IgA 腎症	4497	1435	31.9%

高齢者ネフローゼ症候群の予後調査：

平成 19~22 年度に登録された 65 歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群 438 例の後ろ向き調査により、回答が得られた 61 例(回収率 13.9%)について主要 3 疾患 54 例(膜性腎症 29 例, 微小変化型ネフローゼ症候群 19 例, 巣状分節性糸球体硬化症 6 例)を解析した。その予後は、完全寛解 39 例(72.2%), 不完全寛解型 42 例(77.8%)と良好であった。とくに微小変化型ネフローゼ症候群では全例が完全寛解し、巣状分節性糸球体硬化症 5 例(83.3%)が不完全寛解型へと改善した。一方、死亡 2 例(3.7%), 入院を必要とする感染症 4 例(7.4%), 新規糖尿病薬 10 例(18.5%), 悪性腫瘍 2 例(3.7%)を認めた(表 6)。

病理診断標準化の問題点：

腎病理診断調査からは高齢者に高頻度にみられる腎硬化症は、原発性あるいは続発性腎疾患に併発することが多く、現在のレジストリシステムではその頻度が必ずしも正確には把握できない。今後は、腎硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、病型診断、病因診断の区分けについて再度検討する必要があると考えられた。そのための登録診断・病名(案)を示す(図 2)。

重点疾患の疫学アンケート調査：

日本腎臓学会研修施設における 2007-2013 年度の新規受療患者推計数の比較では RPGN において経年的な増加傾向を認めた(別添報告参照)。

D. 考察

今回の検討では、重点疾患を中心とする腎臓病における CGA 分類の高リスクを評価したが、重点疾患はより重度の状態を示すことが明らかとなった。一方、RPGN およびネフローゼ症候群で登録されている非腎生検例では、腎機能低下がより進行した状態で登録されていた。とくに高齢者では、各施設の腎生検適応など種々のバイアスがあり、その解釈に注意を要するが、この傾向が強かった。高齢者ネフローゼ症候群において、1) いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示した。2) 治療反応性は保たれていたが、寛解の遅延とともに感染症などの合併症に留意する必要がある。

以上より重点疾患 (IgA 腎症, RPGN, ネフローゼ症候群), 特に高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態をより詳細に把握する事により、高リスク腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。さらに、疫学調査から示唆された RPGN の増加傾向といった患者数動向とその要因を J-RBR/ J-KDR, DPC 等の調査手法により相互補充

しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

E . 結論

重点疾患では、CGA 分類高リスク例が高率であり、さらに高齢者では、より進行した状態で登録されていた。今後、重点疾患における予後調査を含む検討が必要と考えられた。

また、腎病理診断調査からは高齢者に高頻度に見られる腎硬化症・分節性硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、これに対応したレジストリシステムを検討する必要があると考えられた。さらに、疫学調査から示唆された患者数動向とその要因を J-RBR/J-KDR、DPC 等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 2) Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 13. [Epub ahead of print]
- 3) Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. Clin Exp Nephrol 2014 Jun 11. [Epub ahead of print]
- 4) Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) -related membranous nephropathy in Japanese. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]

2 . 学会発表

- 1) 杉山 齊, 他: 腎臓病総合レジストリーの 2013 年次報告 第 57 回日本腎臓学会学術総会 (横浜, 2014.7), 日本腎臓学会誌, 56:248, 2014 .
- 2) 横山 仁: ワークショップ「ネフローゼ症候群を呈する疾患の最新の診断・治療」: 日本におけるネフローゼ症候群の現状 第 44 回日本腎臓学会西部学術大会 (神戸, 2014.10), 日本腎臓学会誌, 56:675, 2014 .
- 3) 横山 仁, 成田 一衛: ワークショップ「薬剤性腎障害」・日本腎臓病総合レジストリーにおける薬剤性腎障害の実際 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会 (東京, 2014.10), 日本腎臓学会誌, 56:809, 2014 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

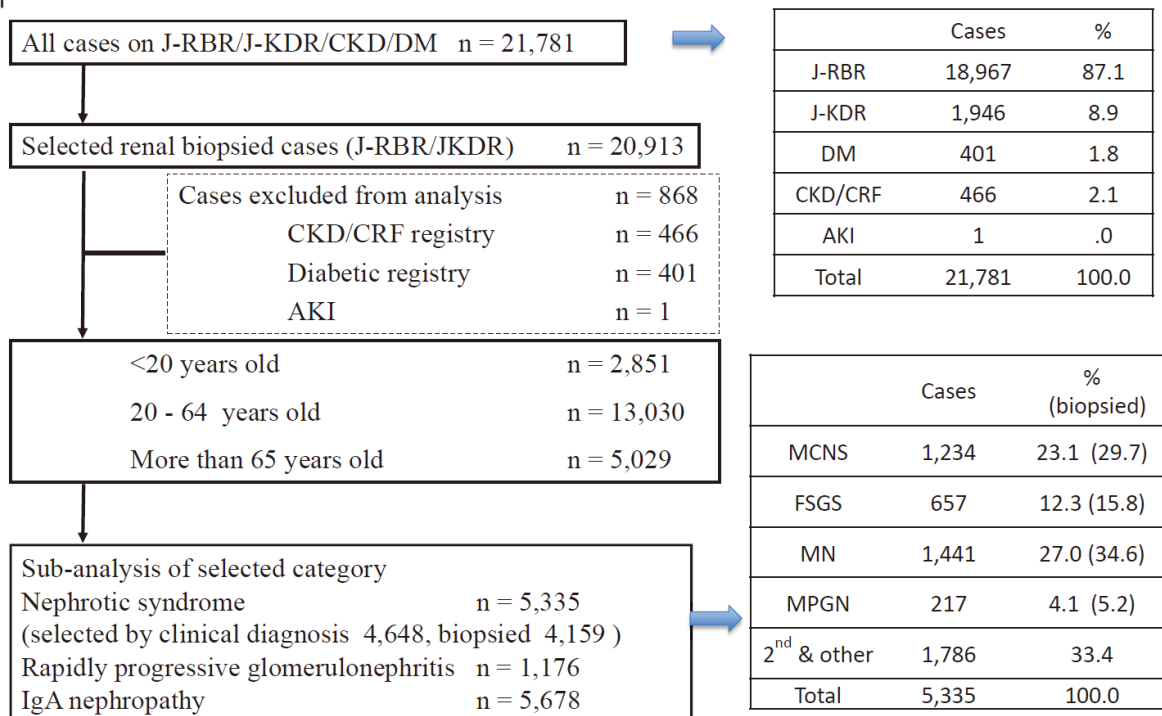
2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

図1



難治性腎疾患の実態調査：年齢層別の解析対象

表1：全登録における臨床症候群

年齢層		慢性腎炎 症候群	ネフローゼ 症候群	急速進行 性腎炎 症候群	良性血尿 症候群	急性腎炎 症候群	IgA腎症 (参考値)
< 20	例数	1463	764	19	120	49	912
	2,851	51.3%	26.8%	0.7%	4.2%	1.7%	32.0%
20 - 64	例数	6729	2191	448	400	193	4269
	13,030	51.6%	16.8%	3.4%	3.1%	1.5%	32.8%
65+	例数	1456	1693	709	58	66	497
	5,029	29.0%	33.7%	14.1%	1.2%	1.3%	9.9%
総計	例数	9648	4648	1176	578	308	5678
	20,910	47.8%	23.0%	5.8%	2.9%	1.5%	28.1%

表2: 重点疾患: 腎生検実施例における年齢層別分類

年齢層		ネフローゼ症候群	急速進行性腎炎 症候群	IgA腎症
< 20	例数	608	16	912
	2,554	23.8%	0.6%	<u>35.7%</u>
20 - 64	例数	2032	431	4269
	11,973	17.0%	3.6%	<u>35.7%</u>
65+	例数	1519	645	497
	4,438	<u>34.2%</u>	<u>14.5%</u>	11.2%
総計	例数	4159	1092	5678
	18,965	21.9%	5.8%	29.9%

表3: IgA腎症における年齢層別臨床指標

IgA腎症	< 20			20 - 64			65+			p値
	例数	平均 値	SD	例数	平均 値	SD	例数	平均 値	SD	
血清Cr(mg/dl)	907	0.66	.75	4260	1.01	.77	496	1.39	1.05	.000
eGFR 18歳以上	230	$\frac{109.0}{7}$	22.16	4258	<u>71.54</u>	25.77	496	<u>46.82</u>	19.73	.000
血清総蛋白(g/dl)	910	6.88	.66	4245	6.87	.67	492	6.72	.87	.013
血清Alb(g/dl)	900	<u>4.14</u>	.55	4223	<u>3.99</u>	.52	492	<u>3.57</u>	.67	.000
尿蛋白定量(g/日)	533	<u>0.68</u>	1.46	3145	<u>1.08</u>	1.37	354	<u>1.67</u>	1.88	.000
尿蛋白/Cr比	494	<u>0.79</u>	1.32	2723	<u>1.31</u>	1.67	296	<u>2.70</u>	4.52	.000

表4-1: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	459(2.8%)	641(3.9%)	1583(9.7%)	2683(16.5%)
G2	520(3.2%)	941(5.8%)	3606(22.1%)	5067(31.1%)
G3a	306(1.9%)	440(2.7%)	2168(13.3%)	2914(17.9%)
G3b	299(1.8%)	366(2.2%)	1808(11.1%)	2473(15.2%)
G4	109(0.7%)	250(1.5%)	1458(8.9%)	1817(11.2%)
G5	27(0.2%)	126(0.8%)	1187(7.3%)	1340(8.2%)
Subtotal	1720 (10.6%)	2764 (17.0%)	11810 (72.5%)	<u>7499</u> /16294 (<u>46.0%</u> /100.0%)

表4-2: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類): IgA腎症

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	205(4.6%)	383(8.5%)	494(11.0%)	1082(24.1%)
G2	190(4.2%)	453(10.1%)	1122(24.9%)	1765(39.2%)
G3a	51(1.1%)	140(3.1%)	626(13.9%)	817(18.2%)
G3b	24(0.5%)	68(1.5%)	413(9.2%)	505(11.2%)
G4	7(0.2%)	24(0.5%)	220(4.9%)	251(5.6%)
G5	0(0.0%)	6(0.1%)	71(1.6%)	77(1.7%)
Subtotal	477 (10.6%)	1074 (23.9%)	2946 (65.5%)	<u>1435</u> /4497 (<u>31.9%</u> /100.0%)

表4-3: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類): ネフローゼ症候群

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	33(0.7%)	12(0.3%)	537(12.0%)	582(13.0%)
G2	12(0.3%)	21(0.5%)	1417(31.6%)	1450(32.4%)
G3a	3(0.1%)	13(0.3%)	843(18.8%)	859(19.2%)
G3b	2(0.0%)	9(0.2%)	691(15.4%)	702(15.7%)
G4	1(0.0%)	3(0.1%)	538(12.0%)	542(12.1%)
G5	0(0.0%)	1(0.0%)	342(7.6%)	343(7.7%)
Subtotal	51 (1.1%)	59 (1.3%)	4368 (97.5%)	<u>2428</u> /4478 (<u>54.2%</u> /100.0%)

表4-4: 腎臓病総合レジストリー登録65歳以上 (CGA分類): ネフローゼ症候群

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	0(0.0%)	1(0.1%)	43(3.5%)	44(3.6%)
G2	0(0.0%)	5(0.4%)	344(27.8%)	349(28.2%)
G3a	0(0.0%)	2(0.3%)	263(21.2%)	265(21.4%)
G3b	0(0.0%)	5(0.4%)	253(20.4%)	258(20.8%)
G4	0(0.0%)	1(0.1%)	193(15.6%)	194(15.7%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	129(10.4%)	129(10.4%)
Subtotal	0 (0.0%)	14 (1.1%)	1225 (98.9%)	<u>844</u> /1239 (<u>68.1%</u> /100.0%)

表4-5: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類): 一次性ネフローゼ

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	24(1.1%)	8(0.4%)	335(14.7%)	367(16.1%)
G2	9(0.4%)	9(0.4%)	903(39.5%)	921(40.3%)
G3a	1(0.0%)	7(0.3%)	459(20.1%)	467(20.4%)
G3b	2(0.1%)	4(0.2%)	272(11.9%)	278(12.2%)
G4	1(0.0%)	0(0.0%)	187(8.2%)	188(8.2%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	63(2.8%)	63(2.8%)
Subtotal	37 (1.6%)	28 (1.2%)	2219 (97.2%)	<u>986</u> /2284 (<u>43.2%</u> /100.0%)

表4-6: 腎臓病総合レジストリー登録65歳以上(CGA分類): 一次性ネフローゼ

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	0(0.0%)	0(0.0%)	23(3.6%)	23(3.6%)
G2	0(0.0%)	2(0.3%)	233(36.3%)	235(36.7%)
G3a	0(0.0%)	1(0.2%)	156(24.3%)	157(24.5%)
G3b	0(0.0%)	2(0.3%)	117(18.3%)	119(18.6%)
G4	0(0.0%)	0(0.0%)	81(12.6%)	81(12.6%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	26(4.1%)	26(4.1%)
Subtotal	0 (0.0%)	5 (0.8%)	636 (99.2%)	<u>382</u> /641 (<u>59.6%</u> /100.0%)

表4-7: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類): 膜性腎症

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	0(0.0%)	6(0.7%)	124(13.7%)	124(14.4%)
G2	5(0.6%)	23(2.7%)	406(47.0%)	434(50.2%)
G3a	0(0.0%)	4(0.3%)	175(20.3%)	179(20.7%)
G3b	0(0.0%)	1(0.5%)	78(9.0%)	79(9.1%)
G4	0(0.0%)	0(0.0%)	42(4.9%)	42(4.9%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	6(0.7%)	6(0.7%)
Subtotal	5 (0.6%)	34 (3.9%)	825 (95.5%)	<u>302</u> /864 (<u>35.0%</u> /100.0%)

表4-8: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類): 微小変化型

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	11(2.1%)	4(0.8%)	107(20.2%)	122(23.0%)
G2	6(1.1%)	3(0.6%)	221(41.7%)	230(43.4%)
G3a	0(0.0%)	0(0.0%)	87(16.4%)	87(16.4%)
G3b	1(0.1%)	0(0.0%)	48(9.1%)	49(9.2%)
G4	1(0.2%)	0(0.0%)	29(5.5%)	30(5.7%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	12(2.3%)	12(2.3%)
Subtotal	19 (3.6%)	7 (1.3%)	504 (95.1%)	<u>177</u> /530 (<u>33.4%</u> /100.0%)

表4-9: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類): 巣状分節性硬化症

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	2(1.3%)	0(0.0%)	12(7.7%)	14(9.0%)
G2	1(0.6%)	0(0.0%)	45(28.8%)	46(29.5%)
G3a	0(0.0%)	0(0.0%)	39(25.0%)	39(25.0%)
G3b	0(0.0%)	1(0.6%)	25(16.0%)	26(16.7%)
G4	0(0.0%)	0(0.0%)	24(15.4%)	24(15.4%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	7(4.5%)	7(4.5%)
Subtotal	3 (1.9%)	1 (0.6%)	152 (97.4%)	<u>96</u> /156 (<u>61.5%</u> /100.0%)

表4-10: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類): 膜性増殖性腎炎

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	1(0.6%)	1(0.6%)	13(7.5%)	15(8.7%)
G2	0(0.0%)	1(0.6%)	28(16.2%)	29(16.8%)
G3a	0(0.0%)	3(1.7%)	40(23.1%)	43(24.9%)
G3b	0(0.0%)	1(0.6%)	41(23.7%)	42(24.3%)
G4	0(0.0%)	3(1.7%)	34(19.7%)	37(21.4%)
G5	0(0.0%)	0(0.0%)	7(4.0%)	7(4.0%)
Subtotal	1 (0.6%)	9 (5.2%)	163 (94.2%)	<u>126</u> /173 (<u>72.8%</u> /100.0%)

表5-1: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類): RPGN症例

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	1(0.1%)	4(0.4%)	8(0.8%)	13(1.2%)
G2	6(0.6%)	14(1.3%)	22(2.1%)	42(3.9%)
G3a	1(0.1%)	13(1.2%)	41(3.8%)	55(5.2%)
G3b	12(1.1%)	21(2.0%)	121(11.4%)	154(14.5%)
G4	13(1.2%)	44(4.1%)	297(27.9%)	354(33.2%)
G5	14(1.3%)	27(2.5%)	406(38.1%)	447(42.0%)
Subtotal	47 (4.4%)	123 (11.5%)	895 (84.0%)	<u>984</u> /1065 (<u>92.4%</u> /100.0%)

表5-2: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類): 抗GBM型抗体陽性

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	1(1.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.8%)
G2	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
G3a	1(0.1%)	3(5.5%)	0(0.0%)	4(7.3%)
G3b	0(0.0%)	0(0.0%)	4(7.3%)	4(7.3%)
G4	0(0.0%)	0(0.0%)	9(16.4%)	9(16.4%)
G5	0(0.0%)	3(5.5%)	34(61.8%)	37(67.3%)
Subtotal	2 (3.6%)	6 (10.9%)	47 (85.5%)	<u>50</u> /55 (<u>90.9%</u> /100.0%)

表5-3: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類):MPO-ANCA陽性

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	4(0.6%)	10(1.5%)	8(1.2%)	22(3.2%)
G2	6(0.9%)	18(2.6%)	44(6.4%)	68(9.9%)
G3a	5(0.7%)	27(3.9%)	38(5.6%)	70(10.2%)
G3b	7(1.0%)	24(3.5%)	81(11.8%)	112(16.4%)
G4	5(0.7%)	25(3.7%)	170(24.9%)	200(29.2%)
G5	3(0.4%)	11(1.6%)	198(28.9%)	212(31.0%)
Subtotal	30 (4.4%)	115 (16.8%)	539 (78.8%)	<u>555</u> /684 (<u>81.1%</u> /100.0%)

表5-4: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上 (CGA分類):PR3-ANCA陽性

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	2(3.8%)	2(3.8%)	2(3.8%)	6(11.5%)
G2	1(1.9%)	4(7.7%)	4(7.7%)	9(17.3%)
G3a	1(1.9%)	0(0.0%)	5(9.6%)	6(11.5%)
G3b	1(1.9%)	1(1.9%)	6(11.5%)	8(15.4%)
G4	1(1.9%)	2(3.8%)	10(19.2%)	13(25.0%)
G5	0(0.0%)	1(1.9%)	9(17.3%)	10(19.2%)
Subtotal	6 (11.5%)	10 (19.2%)	36 (69.2%)	<u>35</u> /52 (<u>67.3%</u> /100.0%)

表6: 高齢者ネフローゼ症候群: 主要一急性3疾患の治療と予後

症例 追跡期間 中央値 [範囲] (日)	膜性腎症 (29例)		微小変性型 (19例)		巣状硬化症 (6例)		全体 (54例)	
	578 [404-970]		701 [318-701]		767 [423-839]		718 [395-916]	
<予後と合併症>	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
不完全寛解II型(ICR-II, 尿蛋白1.0 -<3.5 g/day)	27	93.1	19	100.0	5	83.3	51	94.4
不完全寛解I型(尿蛋白0.3 -<1.0 g/day)	18	62.1	19	100.0	5	83.3	42	77.8
完全寛解(CR, 尿蛋白<0.3 g/day)	16	55.2	19	100.0	4	66.7	39	72.2
再発(尿蛋白 \geq 1.0 g/day)	2	6.9	9	47.4	0	0.0	11	20.4
血清クレアチニン値1.5倍化	5*	17.2	0	0.0	0	0.0	5	9.3
血清クレアチニン値2倍化	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	1.9
末期腎不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
死亡	0	0.0	2**	10.5	0	0.0	2	3.7
入院を必要とする感染症	2	6.9	2	10.5	0	0.0	4	7.4
糖尿病に対する新規投薬	5	17.2	3	15.8	2	33.3	10	18.5
悪性腫瘍の診断	1	3.4	1	5.3	0	0.0	2	3.7
<免疫抑制療法>	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
経口プレドニゾン (PSL)	25	86.2	18	94.7	6	100.0	49	90.7
メチルプレドニゾン (mPSL)・パルス療法	1	3.4	2	10.5	3	50.0	6	11.1
経口シクロホスファミド (CYP)	2	6.9	0	0.0	0	0.0	2	3.7
シクロスポリン (CyA)	17	58.6	3	15.8	3	50.0	23	42.6
ミゾリピン (MZB)	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	1.9
ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	1	3.4	0	0.0	0	0.0	1	1.9

*:1 例 (保存的治療, renin angiotensin system inhibitor; RAS-I), ICR-II 2例, CR 2例(いずれもPSL+CyA+ RAS-I治療); **: 1 例, 再発時感染症死

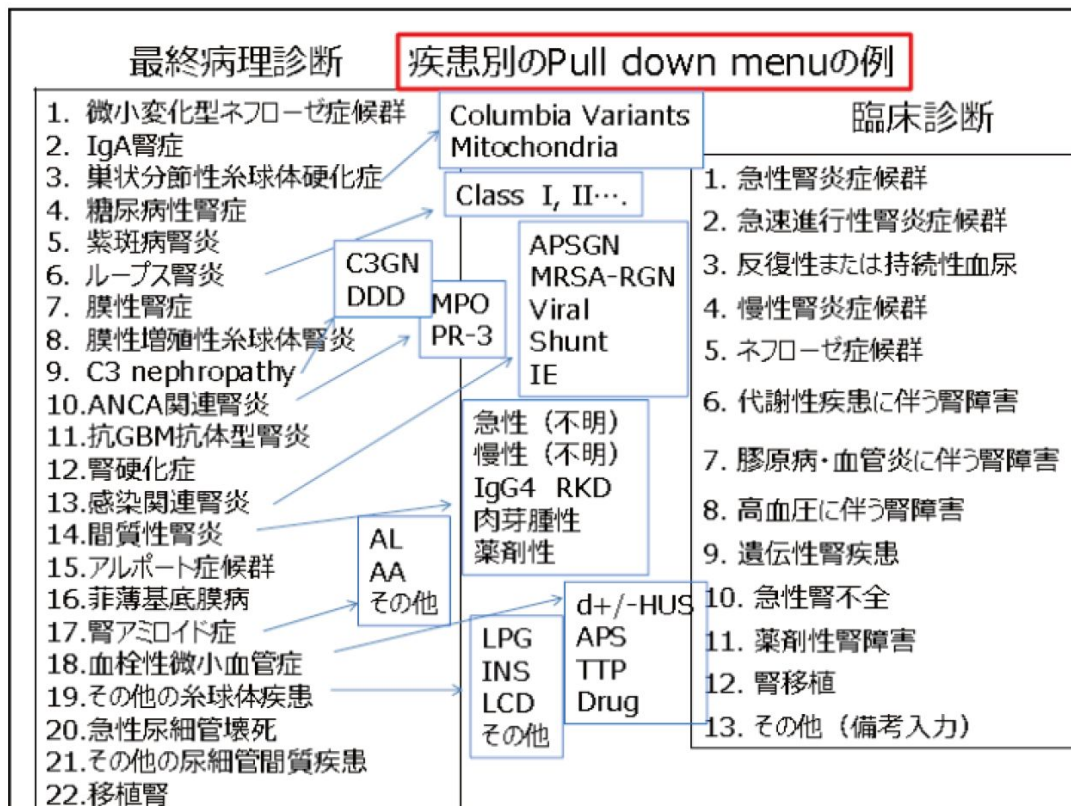


図2: 登録診断・病名(案)

疾患登録・調査研究分科会

【研究課題名】

重点疾患2013年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討

【研究分担者】

渡辺 毅 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学 教授

【研究協力者】

旭 浩一 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学 准教授
井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長

研究要旨

2014年10月より日本腎臓学会指定研修施設（日腎研修施設）日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する診療科、日本小児腎臓病学会評議員が在籍する診療科など、わが国の腎疾患診療の基幹診療科1733診療科を対象にアンケート調査を実施し、各診療科における重点疾患の2013年度新規受療患者数ならびに腎生検年間実施状況等を調査し、稀少疾患の把握、疾患別新規受療者数の推定と過年度調査との比較検討を行った。

2014年12月までに486診療科（内科190科、小児科68科、泌尿器科224科、その他4科）から回答を得た（回収率28.0%）。アンケート回答診療科における2013年度の重点疾患新規受療者は、IgA腎症（IgAN）2085例、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）928例（MPO-ANCA型51%、PR3-ANCA型3%、抗GBM抗体型6%）、難治性ネフローゼ症候群（NS）297例（MCNS20%、MN38%、FSGS21%）、多発性嚢胞腎（PKD）1047例、腎生検施行数は8814例であった。抗GBM抗体型RPGNは58例が新規に把握された。日腎研修施設におけるアンケート回収率（31.3%）、病床数カバー率（34.6%）より推計した2013年度の日腎研修施設全体における新規受療者はそれぞれIgAN約5300-5900例、RPGN約2400-2700例、難治性NS約800例、PKD約2000-2200例、腎生検施行数は約20000-22000例と推算された。新規受療者数の2007年度からの経年的推移はRPGNで増加傾向が明瞭であり、2011年度以降東日本でその傾向がより大きい状況が持続していることが示唆された。J-RBR/J-KDRへの参加登録済の診療科における、重点疾患の病因・病型分類の構成比は全回答診療科ならびに日腎研修施設教育責任者在籍診療科のそれと概ね一致していた。

A. 研究目的

進行性腎障害の重点4疾患（IgA腎症（IgAN）、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、難治性ネフローゼ症候群（NS）、多発性嚢胞腎（PKD））の2013年度新規受療患者数ならびに腎生検年間実施数等を調査し、稀少疾患（抗糸球体基底膜（GBM）抗体型RPGN、常染色体劣性多発性嚢胞腎（ARPKD））の把握、患者登録システム（J-RBR/J-KDR）のvalidity検証の参考データの提供、患者数の推計、過年度調査との比較検討を行う。

B. 研究方法

2014年10月より日本腎臓学会指定研修施設（日腎研修施設）の教育責任者の属する560診療科、日腎研修施設での診療科以外に腎臓専門医が在籍する80診療科、小児腎臓病学会評議員が在籍する以外の41診療科、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する834診療科、

上記以外の腎疾患の基幹となる診療科218診療科の合計1733診療科を対象に調査票（図1）を送付し、下記の項目について調査した。記入後、郵送にて回収のものを集計した。また過年度までのアンケート調査に基づき、重点疾患新規受療患者数推計値の年次推移を検討した。さらに2011年度から本年度までの4年間、本アンケート調査に連続して回答のあった37診療科（すべて日腎研修施設：東日本（北海道、東北、関東）の17診療科と西日本（甲信越、中部、近畿、中国、四国、九州・沖縄）の20診療科）について2010年度から2013年度の4年間のRPGN新規受療者数と年間腎生検施行数を集計し、その経年変動の地域差を検討した。

調査項目：

- A) 施設、診療科に関する項目
A-1. 所属診療科
A-2. 所属医療機関総病床数

B) 2013 年度 (2013.4.1~2014.3.31) 新規受療患者数

B-1) IgA 腎症 (当該診療科で腎生検により新たに確定診断したもの)

B-2) 急速進行性糸球体腎炎 (総数、腎生検施行例数)

B-2-1. うち MPO-ANCA 型

B-2-2. うち PR3-ANCA 型

B-2-3. うち抗 GBM 抗体型

B-3) 一次性ネフローゼ症候群 (総数、腎生検施行例数)

B-3-1) うち難治性ネフローゼ症候群

B-3-1-1) うち微小変化型 (MC)

B-3-1-2) うち膜性腎症 (MN)

B-3-1-3) うち巣状糸球体硬化症 (FSGS)

B-4) 多発性嚢胞腎 (総数)

B-4-1) うち常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)

C) 任意回答項目

C-1) 腎臓病総合レジストリー

(J-RBR/J-KDR) への登録 (未・済)

C-2) 2013 年度年間腎生検数

C. 研究結果

i) 調査票回収率と内訳:

2014 年 12 月 31 日までに回答のあった診療科を解析対象とした。回答診療科はアンケート送付診療科 1733 診療科より 486 科 (回収率 28.0%) であった。診療科の属性別の回収状況は、日腎研修施設の教育責任者の属する 560 診療科より 175 科 (回収率 31.3%)、日腎研修施設での診療科以外に腎臓専門医が在籍する 80 診療科より 43 科 (同 53.8%)、小児腎臓病学会評議員が在籍する以外の 41 診療科より 17 科 (同 41.5%)、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する 834 診療科より 213 科 (同 25.5%)、上記以外の 218 診療科より 38 診療科 (同 17.4%) であった。

診療科別内訳は内科 190 科、小児科 68 科、泌尿器科 224 科、その他 4 科であった。この内、腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) に参加登録済施設の診療科は 91 診療科であった。(表 1)

ii) 2013 年度の重点疾患新規受療患者数:

重点疾患の 2013 年度新規受療患者数は IgAN 2085 例、RPGN 928 例 (うち腎生検施行例 514 例: 腎生検施行率 55.4%)、一次性 NS 1888 例 (うち腎生検施行例 1248 例: 腎生検施行率 66.1%)、難治性 NS 297 例、PKD 1047 例であった。

各疾患の新規受療診療科内訳、新規受療者総数に対し、日腎研修施設の教育責任者の属する診療科ならびに J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の新規受療例が占める割合を (表 2) に示す。

iii) 2013 年度年間腎生検施行数:

回答 486 診療科における年間腎生検総数は 8814 例であった。診療科別、所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の診療科) 別の施行数を (表 3) に示す

iv) 2013 年度各疾患 (RPGN、難治性 NS、PKD) の病因・病型別新規受療者数 (構成割合) (表 4):

RPGN 新規受療例 928 例の病因別患者数 (構成割合) は、MPO-ANCA 型 476 例 (51.3%)、PR3-ANCA 型 26 例 (2.8%)、抗 GBM 抗体型 58 例 (6.3%) であった。診療科別、所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の診療科) 別の病因別患者数、構成割合を (表 4-1) に示す。

難治性 NS は、各病型別の受療者数の合計が「難治性 NS の新規受療者数」を上回った場合、病型分類に「難治性に該当しない」一次性 NS を含めたと考えられたため、無効回答として集計から除外した。有効回答とみなされた新規受療例 297 例の各病型の患者数 (構成割合) は、微小変化型 (MCNS) 60 例 (20.2%)、膜性腎症 (MN) 112 例 (37.7%)、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 62 例 (20.9%) であった。診療科別、所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の診療科) 別の病型別患者数、構成割合を (表 4-2) に示す。

PKD は新規受療例 1047 例のうち ARPKD とされた患者数は 54 例 (5.2%) であった。診療科別、所属分類 (日腎研修施設の教育責任者の属する診療科、J-RBR/J-KDR 参加登録済みの施設の診療科) 別患者数を (表 4-3) に示す。

v) 日腎研修施設における 2013 年度の重点 4 疾患の新規受療者数、腎生検数の推計 (表 5):

日腎研修施設を中心とした過年度の患者数調査との比較のため、過年度同様に回答施設・診療科のうち日腎研修施設 (教育責任者の所属する診療科) 175 診療科からのデータを用いて、各疾患の新規受療患者数をアンケート回収率並びに回答施設の日腎研修施設全施設の合計病床数に対する病床カバー率で除し、推計を試みた。未回答施設も含む日腎研修施設全 560 施設 (2014 年 4 月 1 日現在) の総病床数 281,070 床に対し、回答 175 科の所属施設総病床数は 97,390 床で、アンケート回収率は 0.313、病床カバー率は 0.346 であった。難治性 NS については有効回答診療科数 172 科とその総病床数 94,858 床を計算に用いた (アンケート回収率 0.307、病床カバー率 0.337)。その結果日腎研修施設における重点 4 疾患の 2013 年度の新規受療患者の推計値は、それぞれ IgAN

5344-5907 例、RPGN 2402-2655 例、難治性 NS 757-831 例、PKD 1980-2188 例と推算された。

同様に日腎研修施設における 2013 年度の腎生検施行数は 19,919-22,019 例と推計された。

vi) 日腎研修施設における重点疾患新規受療患者推計数の推移の検討：

重点疾患新規受療者推計数の年次推移 (2007-2013 年度)

アンケートに基づき、前述と同様の方法で推算した 2007~2013 年度分の重点疾患新規受療者推計数 (下 2 桁四捨五入) を (表 6) に示す。IgAN の推計数の増減は不明瞭でありほぼ横ばい、RPGN は増加傾向が持続している。回答施設の病床規模の分布は日腎研修施設全体の病床規模分布に比し大規模施設がやや多いが、各年度ほぼ同様であった。(図 2)

2011-2014 年アンケート調査連続回答診療科における RPGN 新規受療患者数の検討 (2010-2013 年度の患者数年次推移と地域差の検討)：

2011 年度から本年度までの 4 年間、本アンケート調査に連続して回答のあった 37 診療科 (全て日腎研修施設) において RPGN 新規受療数は 2010 年度 242 例、2011 年度 249 例、2012 年度 285 例、2013 年度 281 例、年間腎生検施行数は 2010 年度 2282 例、2011 年度 2086 例、2012 年度 2234 例、2013 年度 2157 例であった。地域 (東日本、西日本) 別の RPGN 新規受療患者数と年間腎生検施行数を (表 7) に示す。東日本で RPGN 新規受療者の増加傾向が大であるが、2013 年度にはその傾向がやや鈍化していた。年間腎生検施行数明らかな経年変動、地域差は見られなかった。(図 3)

D. 考察

本年度のアンケート調査は例年とほぼ同様の対象に対し、同じ調査項目で実施し経年的データが蓄積された。患者数推計の基礎となるアンケート回収率、回答施設の病床カバー率、施設 (病床) 規模分布はここ数年変動なく母集団の特性は安定していると考えられる。

日腎研修施設における重点疾患の新規受療患者数とその動向は、RPGN で新規受療患者数の推計値の比較的明瞭な増加傾向が 2013 年度も持続していた。IgAN は大きな変動はない。難治性 NS は経年的に微減傾向、PKD は増加傾向に見えるが、いずれも傾向は必ずしも明瞭ではない。この間 NS に対するリツキシマブの臨床応用の進展や PKD に対するトルバプタンの保険収載など、各種治療の発展が見られており、治療成績の向上や新規患者の拾い上げなどとの関連も含め、引き続き今後の患者数動向を注視してゆく必要がある。

また、昨年までに観察された、2010 年度から 2012 年度までの 3 年間の定点観測における RPGN

新規受療患者数の増加の地域による差異は、2013 年度までの 4 年間の定点観測 (37 診療科) の解析においても同様の傾向で、関東以北の東日本で増加率が大きく、その傾向は 2013 年度に入り鈍化していた。この一連の動向の要因は不明であるが、1995 年の阪神淡路大震災後の被災地における MPO-ANCA 関連血管炎の発現頻度の増加の報告 (Am J Kidney Dis 2000; 35: 889-895) に示されるような、2011 年 3 月の東日本大震災や、震災後の地域の医療事情などとの関連にも興味を持たれる。

稀少疾患は抗 GBM 抗体型 RPGN が 58 例、ARPKD が集計上 54 例把握され、いずれも例年とほぼ同様の結果であった。

J-RBR/J-KDR 参加登録済診療科における重点疾患の病因・病型分類の構成比は本年度調査においても全回答診療科ならびに日腎研修施設教育責任者在籍診療科のそれと概ね一致し、全体との乖離は無いことが改めて確認された。

E. 結論

1. 2013 年度の日腎研修施設における対象疾患受療患者数は IgAN 約 5400-5900 例、RPGN 約 2400-2700 例、難治性 NS 約 800-800 例 (一次性 NS 約 4500-5000 例)、PKD 約 2000-2200 例と推計され、2007 年度からの経年的推移は RPGN で増加傾向が明瞭である。
2. 抗 GBM 抗体型 RPGN は 58 例の新規受療例が把握された。
3. 腎生検は 20000-22000 例と推計された。
4. J-RBR/J-KDR の参加登録済施設の疾患・病型分布は未登録施設を含めた日腎研修施設における分布とほぼ一致する。
5. 2011 年度以降の RPGN の増加傾向は地域差があり、その傾向は 2013 年度現在、東日本で大であることが示唆される。

謝辞：別表にアンケート調査にご協力をいただきました医療機関の施設名・診療科名を示し、深甚なる感謝の意を表します。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学アンケート調査 回答票

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

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

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

B. 平成25年度の新規受療患者数：平成25年4月1日～平成26年3月31日の1年間(平成25年度)に貴診療科で新規に受療した患者の実数をお教え下さい。

1. IgA腎症(※1)	_____人	※1: 貴診療科で腎生検を行い、確定診断をした症例数をお教え下さい。	
2. 急速進行性糸球体腎炎	_____人	→2のうち腎生検施行例_____人	
		2-1 上記2のうちMPO-ANCA型 →	_____人
		2-2 上記2のうちPR3-ANCA型 →	_____人
		2-3 上記2のうち抗GBM抗体型 →	_____人
3. 一次性ネフローゼ症候群(NS)	_____人	→3のうち腎生検施行例_____人	
		3-1 上記3のうち難治性NS(※2) →	_____人
		※2: ステロイドと免疫抑制薬を含む 種々の治療を6カ月行っても、 完全寛解または不完全寛解型 (尿蛋白<1g/日)に至らない症例数 をお教え下さい。	3-1-1 難治性NSのうち MCNS → _____人 3-1-2 難治性NSのうち 特異性MN → _____人 3-1-3 難治性NSのうち 一次性FSGS → _____人
4. 多発性嚢胞腎	_____人		
		4-1 うちARPKD(常染色体劣性多発性嚢胞腎) →	_____人

C. その他

腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)への施設登録はされていますか？(症例登録の有無は問いません)	<input type="checkbox"/> 1 済 <input type="checkbox"/> 2 未
貴診療科の年間腎生検数(平成25年4月1日～平成26年3月31日)(関連施設で施行された例は除き、貴診療科で施行した例数のみ)	例

ご協力誠にありがとうございました。〇色の返信用封筒(切手不要)にてご返信下さい。

図1 調査票(アンケート回答票)

表1 アンケート送付先、回収率と診療科内訳(2014年度調査)

調査対象	アンケート送付 診療科数	回答診療科数	回収率(%)	回答診療科内訳
①日腎研修施設教育責任者の所属診療科	560	175	31.2	内科158 小児科9 泌尿器科7 その他1
②日腎研修施設の①以外の診療科(専門医在籍)	80	43	53.8	内科1 小児科42
③小児腎臓病学会評議員の在籍診療科(①、②以外)	41	17	41.5	小児科17
④日泌教育基幹施設	834	213	25.5	泌尿器科213
⑤上記以外の診療科	218	38	17.4	内科31 泌尿器科4 その他3
合計	1733	486*	28.0	内科190 小児科68 泌尿器科224 その他4

*腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)に参加登録済施設の診療科 91(82施設)

表2 2013年度 重点疾患新規受療患者数(2014年度調査)

	全回答診療科	診療科別				所属施設別	
		内科	小児科	泌尿器科	その他	日腎研修施設教育責任者の所属診療科	J-RBR/J-KDR参加登録済施設の診療科
	486科	190科	68科	224科	4科	175科	91科
IgAN(構成割合%)	2085 (100.0%)	1889 (90.6%)	155 (7.4%)	39 (1.9%)	2 (0.1%)	1849 (88.7%)	1192 (57.2%)
RPGN(構成割合%)	928 (100.0%)	890 (95.9%)	9 (1.0%)	23 (2.5%)	6 (0.6%)	831 (89.5%)	508 (54.7%)
うち腎生検施行(施行率%)	514 (55.4%)	500 (56.2%)	5 (55.6%)	7 (30.4%)	2 (33.3%)	471 (56.7%)	293 (57.7%)
一次性NS(構成割合%)	1888 (100.0%)	1585 (84.0%)	261 (13.8%)	38 (2.0%)	4 (0.2%)	1548 (82.0%)	1026 (54.3%)
うち腎生検施行(施行率%)	1248 (66.1%)	1124 (70.9%)	103 (39.5%)	19 (50.0%)	2 (50.0%)	1102 (71.2%)	680 (66.3%)
難治性NS(構成割合%)	297 (100.0%)	275 (92.6%)	18 (6.1%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	255 (85.9%)	160 (53.9%)
PKD(構成割合%)	1047 (100.0%)	713 (68.1%)	24 (2.3%)	307 (29.3%)	3 (0.3%)	685 (65.4%)	411 (39.3%)

表 3 2013 年度年間腎生検施行数(2014 年度調査)

診療科	腎生検数(構成割合%)
全回答診療科	(486科) 8814 (100.0%)
診療科別	
内科	(190科) 6763 (76.7%)
小児科	(68科) 1091 (12.4%)
泌尿器科	(224科) 949 (10.8%)
その他	(4科) 11 (0.1%)
所属分類別	
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	(175科) 6892 (78.2%)
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	(91科) 4754 (53.9%)

表 4-1 2013 年度 RPGN の病因別新規受療患者(2014 年度調査)

	RPGN	MPO型		PR3型		抗GBM型	
		(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)		
全回答診療科	928 (100.0%)	476 (51.3%)	26 (2.8%)	58 (6.3%)			
診療科別							
内科	890 (100.0%)	463 (52.0%)	26 (2.9%)	54 (6.1%)			
小児科	9 (100.0%)	3 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)			
泌尿器科	23 (100.0%)	10 (43.5%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)			
その他	6 (100.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)			
所属分類別							
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	831 (100.0%)	448 (53.9%)	25 (3.0%)	52 (6.3%)			
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	508 (100.0%)	275 (54.1%)	17 (3.3%)	26 (5.1%)			

表 4-2 2013 年度難治性 NS の病型別新規受療患者(2014 年度調査)

	難治性NS	MCNS			MN			FSGS		
		(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)	(構成割合%)			
全回答診療科※	297 (100.0%)	60 (20.2%)	112 (37.7%)	62 (20.9%)						
診療科別										
内科	275 (100.0%)	51 (18.5%)	110 (40.0%)	53 (19.3%)						
小児科	18 (100.0%)	8 (44.4%)	1 (5.6%)	7 (38.9%)						
泌尿器科	4 (100.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)						
その他	0 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
所属分類別										
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	255 (100.0%)	48 (18.8%)	103 (40.4%)	49 (19.2%)						
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	160 (100.0%)	31 (19.4%)	70 (43.8%)	34 (21.3%)						

表 4-3 2013 年度 PKD の病型別新規受療患者 (2014 年度調査)

	PKD	ARPKD
全回答診療科	1047 (100.0 %)	54 (5.2 %)
内科	713 (100.0 %)	19 (2.7 %)
小児科	24 (100.0 %)	8 (33.3 %)
泌尿器科	307 (100.0 %)	27 (8.8 %)
その他	3 (100.0 %)	0 (0.0 %)
所属分類別		
日腎研修施設教育責任者の所属診療科	685 (100.0 %)	19 (2.8 %)
J-RBR/J-KDR参加登録済施設診療科	411 (100.0 %)	15 (3.6 %)

表 5 日腎研修施設(教育責任者の所属する診療科)における、2013 年度の重点 4 疾患
新規受療患者数、腎生検数の推計(2014 年度調査)

	2014年度調査			
	新規受療患者数 日腎研修施設分 (教育責任者所属 診療科)	2013年度 新規受療患者数推計		
		施設病床数に 基づく推計 ¹⁾	アンケート回収率に 基づく推計 ²⁾	
IgAN	1849	5344	—	5907
RPGN	831	2402	—	2655
難治性NS ³⁾	255	757	—	831
一次性NS	1548	4474	—	4946
PKD	685	1980	—	2188
腎生検数	6892	19919	—	22019

1)日腎研修施設分の新規受療患者数÷日腎研修施設総病床数に占める回答施設総病床数のカバー率(97,390/281,070=0.346)

2)日腎研修施設分の新規受療患者数÷日腎研修施設のアンケート回収率(175/560=0.313)

3)有効回答があった診療科数172科とその総病床数94,858床を計算に使用(アンケート回収率=0.307、病床カバー率=0.337)

表 6 2007 から 2013 年度の重点疾患の新規受療患者推計数(下 2 桁四捨五入)

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

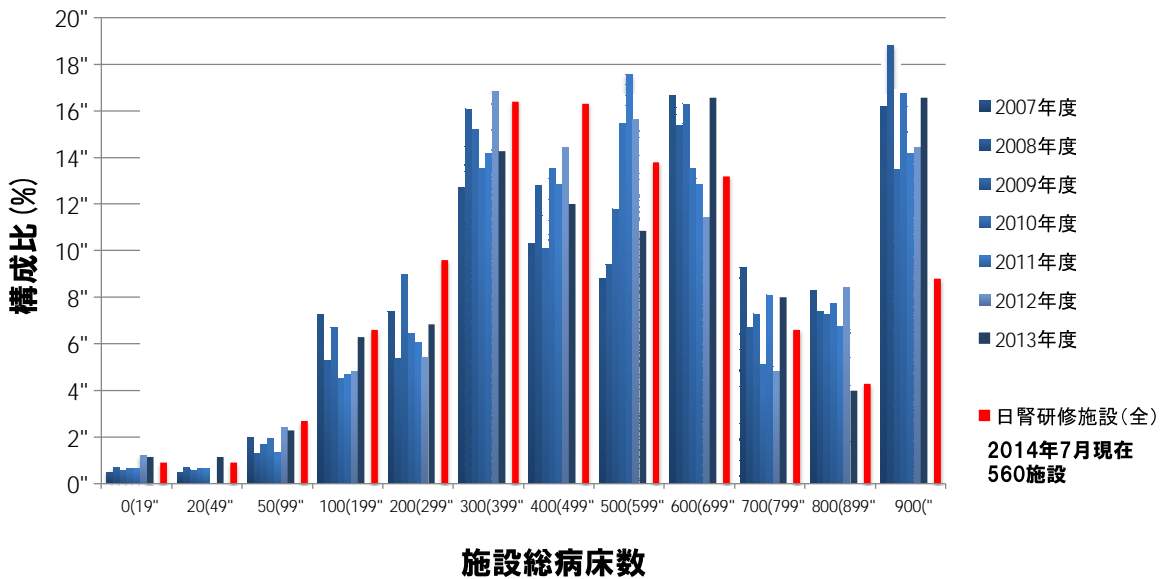
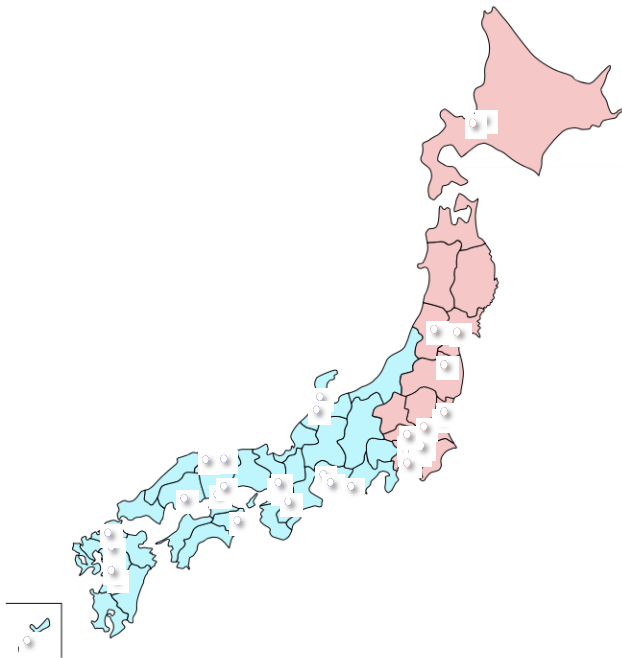


図2 回答診療科（日腎研修施設）の総病床数の分布（2007～2013年度）

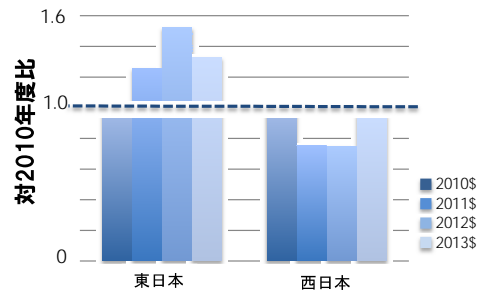
表7 2011-2014年調査に4年連続回答した診療科のRPGN新規受療患者数と年間腎生検施行数の年次推移

地域区分	診療科数	2010年度(2011年調査)		2011年度(2012年調査)		2012年度(2013年調査)		2013年度(2014年調査)	
		RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数	RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数	RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数	RPGN新規受療患者数	年間腎生検施行数
東日本	17	133	1355	167	1195	203	1298	177	1234
西日本	20	109	927	82	891	82	936	104	923
全国計	37	242	2282	249	2086	285	2234	281	2157

回答診療科(37診療科)の分布



経年推移(対2010年度比) RPGN新規受療者



腎生検施行数

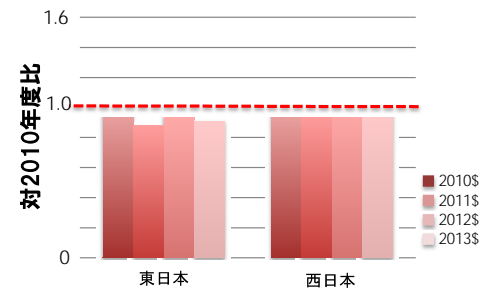


図3 回答診療科(37診療科)の分布とRPGN新規受療患者，腎生検施行数の経年推移（対2010年度比：～2013年度）

別表 アンケート回答診療科

仁徳会病院	泌尿器科	公益財団法人がん研究会有明病院	泌尿器科	筑波学園病院	泌尿器科
札幌共立五輪橋病院	腎臓・循環器内科	社会医療法人社団順江会江東病院	小児科	筑波大学附属病院	腎臓内科
勤医協中央病院	泌尿器科	NTT東日本関東病院	高血圧・腎臓内科	筑波大学附属病院	泌尿器科
済生会小樽病院	泌尿器科	昭和大学病院	腎臓内科	友愛記念病院	泌尿器科
市立小樽病院	泌尿器科	昭和大学病院	泌尿器科	茨城西南医療センター病院	腎臓内科
函館中央病院	泌尿器科	JCHO東京蒲田医療センター	透析科	県西総合病院	泌尿器科
社会医療法人母恋日鋼記念病院	小児科	医療法人社団日松和会池上総合病院	腎臓医療センター	茨城県立中央病院	腎臓内科
NTT東日本札幌病院	腎臓内科	東邦大学医療センター大橋病院	腎臓内科	茨城県立中央病院	泌尿器科
札幌医科大学付属病院	泌尿器科	吉川内科小児科病院	内科・小児科	水戸医療センター	泌尿器科
北海道大学病院	第二内科	国立成育医療研究センター	腎臓リウマチ膠原病科	水戸済生会総合病院	腎臓内科
北海道大学病院	泌尿器科	社団法人至誠会第二病院	泌尿器科	石岡第一病院	小児科
KKR札幌医療センター	外科	東京医科大学病院	腎臓内科	栃木県立がんセンター	泌尿器科
KKR札幌医療センター	泌尿器科	東京医科大学病院	小児科	JHCOうつのみや病院	腎臓内科
JCHO北海道病院	泌尿器科	慶應義塾大学病院	腎臓内分泌代謝科	獨協医科大学病院	小児科
国立病院機構北海道医療センター	腎臓内科	慶應義塾大学病院	小児科	新小山市民病院	腎臓内科
国立病院機構北海道医療センター	小児科	JCHO東京新宿メディカルセンター	泌尿器科	足利赤十字病院	泌尿器科
江別市立病院	泌尿器科	国立国際医療研究センター	腎臓内科	自治医科大学附属病院	腎臓内科
滝川市立病院	泌尿器科	国立国際医療研究センター	泌尿器科	自治医科大学附属病院	小児科
富良野協栄病院	泌尿器科	東京女子医科大学病院	腎内科	埼玉県済生会川口総合病院	泌尿器科
旭川厚生病院	泌尿器科	東京女子医科大学病院	腎臓小児科	三郷中央総合病院	泌尿器科
帯広厚生病院	泌尿器科	東京警察病院	泌尿器科	春日市立病院	泌尿器科
北海道社会事業協会帯広病院	循環器内科	立正佼成会附属佼成病院	内科	埼玉医科大学病院	腎臓内科
十和田市立中央病院	泌尿器科	豊島中央病院	内科	埼玉医科大学国際医療センター	泌尿器腫瘍科
弘前中央病院	内科	都立大塚病院	内科	埼玉医科大学総合医療センター	腎・高血圧内科
鷹揚郷腎研究所弘前病院	泌尿器科	東京腎泌尿器センター大和病院	腎臓内科	国立病院機構埼玉病院	小児科
国立病院機構弘前病院	小児科	公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院	腎臓内科	国立病院機構西埼玉中央病院	小児科
弘前大学医学部附属病院	小児科	帝京大学医学部附属病院	泌尿器科	防衛医科大学校病院	泌尿器科
弘前大学医学部附属病院	泌尿器科	日本大学医学部附属板橋病院	腎臓高血圧内分分泌内科	埼玉県立がんセンター	泌尿器科
秋田大学医学部附属病院	腎泌尿器科	日本大学医学部附属板橋病院	泌尿器科	医療法人社団愛友会上尾中央総合病院	腎臓内科
雄勝中央病院	泌尿器科	杏林大学病院	第一内科	医療法人社団日高全日高病院	腎臓内科
大曲厚生医療センター	泌尿器科	杏林大学病院	小児科	医療法人社団美心会黒沢病院	泌尿器科
大館市立総合病院	泌尿器科	杏林大学医学部付属病院	泌尿器科	前橋赤十字病院	泌尿器科
恵仁会三愛病院	泌尿器科	東京都立小児総合医療センター	腎臓内科	群馬大学附属病院	泌尿器科
三愛病院附属矢巾クリニック	泌尿器科	多摩北部医療センター	腎臓内科	伊勢崎市民病院	泌尿器科
東北大学病院	腎・高血圧・内分分泌科	国家公務員共済組合連合会立川病院	泌尿器科	群馬県立がんセンター	泌尿器科
東北大学病院	小児科	東京医科大学八王子医療センター	泌尿器科	北関東循環器病院	循環器内科
医療法人實樹会仙塩利府病院	泌尿器科	東京慈恵会医科大学附属第三病院	泌尿器科	群馬県立小児医療センター	腎臓内科
宮城県立がんセンター	泌尿器科	稲城市立病院	小児科	公立碓氷病院	内科
(独)地域医療機能推進機構仙台病院	腎臓血管腫瘍研究センター	日本医科大学多摩永山病院	泌尿器科	三思会東邦病院	腎臓透析内科
仙台赤十字病院	泌尿器科	(独)労働者健康福祉機構関東東労災病院	腎臓内科	長野市民病院	腎臓内科
仙台市立病院	小児科	日本医科大学武蔵小杉病院	小児科	篠ノ井総合病院	腎臓内科
石巻赤十字病院	内科	虎の門病院分院	腎センター内科	社会医療法人財団慈恵会相澤病院	腎臓内科
みやぎ県南中核病院	泌尿器科	聖マリアンナ医科大学病院	腎臓・高血圧内科	信州大学医学部附属病院	腎臓内科
宮城県立こども病院	泌尿器科	財団法人神奈川県警友会けいゆう病院	泌尿器科	市立甲府病院	小児科
まつながキッズクリニック	小児科・腎臓内科	昭和大学横浜市北部病院	泌尿器科	都留市立病院	内科
山形大学医学部附属病院	腎臓膠原病内科	昭和大学藤が丘病院	泌尿器科	長岡中央総合病院	内科
山形大学医学部附属病院	泌尿器科	横浜市立みなと赤十字病院	腎臓内科	国立病院機構新潟病院	小児科
公立萱鷗総合病院	泌尿器科	横浜市立大学附属市民総合医療センター	腎臓高血圧内科	新潟大学医歯学総合病院	小児科
大原医療センター	腎臓内科	横浜市立大学附属市民総合医療センター	小児科	新潟大学医歯学総合病院	泌尿器科
福島県立医科大学附属病院	泌尿器科	神奈川県立こども医療センター	泌尿器科	新潟県済生会三条病院	泌尿器科
医療生協わたり病院	内科	横浜市立大学附属病院	泌尿器科	富山大学附属病院	第二内科
総合病院福島赤十字病院	泌尿器科	横須賀市立市民病院	内科	富山大学附属病院	泌尿器科
大原総合病院	小児科	横浜市立市民病院	泌尿器科	富山赤十字病院	泌尿器科
大原総合病院	泌尿器科	神奈川県立がんセンター	泌尿器科	富山県立中央病院	内科
福島県立医科大学附属病院	腎臓高血圧内科	厚木市立病院	内科	高岡市民病院	内科
医療法人晶晴会入澤泌尿器科内科クリニック	泌尿器科	厚木市立病院	泌尿器科	厚生連高岡病院	泌尿器科
公立藤田総合病院	泌尿器科	(独)国立病院機構横浜医療センター	泌尿器科	金沢医科大学水見市民病院	小児科
公益財団法人ときわ会常磐病院	腎臓内科	横浜栄共済病院	泌尿器科	富山労災病院	内科
公益財団法人ときわ会常磐病院	泌尿器科	湘南鎌倉総合病院	腎免疫血管内科	富山労災病院	泌尿器科
日本大学病院	循環器科	小田原市立病院	泌尿器科	市立砺波総合病院	泌尿器科
日本大学病院	泌尿器科	北里大学病院	泌尿器科	金沢医科大学病院	腎臓内科
社会福祉法人三井記念病院	腎臓内科	東芝林間病院	腎臓内科	石川医科大学病院	泌尿器科
東京通信病院	泌尿器科	国家公務員共済組合連合会平塚共済病院	泌尿器科	石川県済生会金沢病院	内科
国家公務員共済組合連合会虎の門病院	腎センター	東海大学医学部付属大磯病院	腎臓内科	石川県立中央病院	腎臓内科・リウマチ科
東京慈恵会医科大学附属病院	腎臓・高血圧内科	東海大学医学部附属病院	小児科	金沢大学附属病院	腎臓内科
東京慈恵会医科大学附属病院	小児科	千葉市立青葉病院	泌尿器科	金沢大学附属病院	リウマチ・膠原病内科
国際医療福祉大学三田病院	内科	千葉大学医学部附属病院	泌尿器科	国立病院機構金沢医療センター	腎臓内科
国際医療福祉大学三田病院	泌尿器科	千葉県がんセンター	泌尿器科	国民健康保険小松市民病院	泌尿器科
(独)地域医療機能推進機構東京高輪病院	小児科	医療法人社団翠明会山王病院	泌尿器科	藤田記念病院	内科
北里研究所病院	泌尿器科	新松戸中央総合病院	腎臓内科	福井大学医学部附属病院	腎臓内科
順天堂大学医学部附属順天堂医院	腎・高血圧内科	医療法人社団太公会我孫子東邦病院	泌尿器科	福井大学医学部附属病院	泌尿器科
順天堂大学附属順天堂医院	泌尿器科	東京慈恵会医科大学附属柏病院	泌尿器科	市立敦賀病院	泌尿器科
日本医科大学付属病院	腎臓内科	聖隷佐倉市民病院	小児科	福井県済生会病院	内科
日本医科大学付属病院	泌尿器科	総合病院国保旭中央病院	腎臓内科	順天堂大学医学部附属静岡病院	腎臓内科
東京大学医学部附属病院	腎臓・内分分泌内科	亀田総合病院	腎臓高血圧内科	聖隷沼津病院	泌尿器科
東京大学医学部附属病院	泌尿器科	亀田総合病院	泌尿器科	三島総合病院	腎臓内科
赤羽中央総合病院	泌尿器科	帝京大学ちば総合医療センター	内科	富士市立中央病院	泌尿器科
社会福祉法人勝榮堂病院	小児科	帝京大学ちば総合医療センター	泌尿器科	富士宮市立病院	内科
医療法人嬉泉会嬉泉病院	内科	東京医科大学茨城医療センター	腎臓内科	静岡県立総合病院	腎臓内科
同愛記念病院	泌尿器科	牛久愛和総合病院	腎臓内科	静岡市立静岡病院	泌尿器科
社会福祉法人あそか会あそか病院	泌尿器科	JAとりで総合医療センター	腎臓内科	総合病院聖隷浜松病院	腎臓内科

聖隷浜松病院	小児科	京都府立医科大学附属病院	腎臓内科	徳島大学病院	腎臓内科
浜松医療センター	腎臓内科	京都府立医科大学附属病院	腎臓内科	徳島大学病院	小児科
浜松医療センター	泌尿器科	京都保健会京都民医連中央病院	内科	川島病院	腎臓内科
新都市病院	泌尿器科	京都大学医学部附属病院	腎臓内科	岩朝病院	外科
豊川市民病院	腎臓内科	洛和会音羽記念病院	腎臓内科	徳島赤十字病院	泌尿器科
蒲都市民病院	小児科	桃仁会病院	腎臓内科	阿南医師会中央病院	泌尿器科
岡崎市民病院	腎臓内科	京都医療センター	腎臓内科	麻植協同病院	泌尿器科
安城更生病院	泌尿器科	舞鶴共済病院	泌尿器科	つるぎ町立半田病院	泌尿器科
刈谷豊田総合病院	内科	公立南丹病院	泌尿器科	(独)地域医療機能推進機構高知西病院	内科
名鉄病院	泌尿器科	市立奈良病院	泌尿器科	近森病院	透析科・腎臓内科
名古屋掖済会病院	泌尿器科	高済会高井病院	泌尿器科	高知医療センター	泌尿器科
中部労災病院	泌尿器科	済生会中和病院	泌尿器科	高知大学医学部附属病院	内分泌代謝・腎臓内科
協立総合病院	泌尿器科	宇陀市立病院	内科	高知大学医学部附属病院	小児科
名古屋市立緑市民病院	泌尿器科	奈良県立医科大学附属病院	第一内科	高知大学医学部附属病院	泌尿器科
名古屋医療センター	腎臓内科	奈良医科大学附属病院	小児科	医療法人島津会榎多病院	外科
国家公務員共済組合連合会名城病院	泌尿器科	奈良県立医科大学附属病院	泌尿器科	愛媛県立中央病院	腎臓内科
名古屋市立西部医療センター	腎臓透析内科	町立大淀病院	内科	松山赤十字病院	腎臓内科
愛知県がんセンター中央病院	泌尿器科	和歌山県立医科大学附属病院	小児科	国立病院機構四国がんセンター	泌尿器科
名古屋大学医学部附属病院	腎臓内科	医療法人千徳会桜ヶ丘病院	腎臓内科	愛媛大学医学部附属病院	泌尿器科
名古屋大学医学部附属病院	泌尿器科	原泌尿器科病院	腎臓内科	愛媛大学医学部附属病院	泌尿器科
名古屋第二赤十字病院	小児腎臓科	神戸大学医学部附属病院	腎臓内科	愛媛県立今治病院	泌尿器科
名古屋第二赤十字病院	泌尿器科	神戸大学医学部附属病院	小児科	門司メディカルセンター	泌尿器科
名古屋市立大学病院	泌尿器科	神戸大学医学部附属病院	泌尿器科	小倉記念病院	泌尿器科
藤田保健衛生大学病院	腎内科	医療法人社団神鋼会神鋼病院	泌尿器科	済生会八幡総合病院	泌尿器科
トヨタ記念病院	腎・膠原病内科	(独)地域医療機能推進機構神戸中央病院	内科	製鉄記念八幡病院	泌尿器科
あいち小児保健医療総合センター	腎臓科	西神戸医療センター	腎臓内科	医療法人財田池友会福岡新水巻病院	泌尿器科
知多市民病院	泌尿器科	神戸百年記念病院	泌尿器科	中間市立病院	内科
JA愛知厚生連江南厚生病院	内科	市立芦屋病院	小児科	福岡市立こども病院・感染症センター	腎疾患科
小牧市民病院	腎臓内科	兵庫県立尼崎病院	腎臓内科	医療法人豊貴会加野病院	泌尿器科
小牧市民病院	泌尿器科	兵庫県立西宮病院	腎臓内科	(独)国立病院機構九州がんセンター	泌尿器科
公立陶生病院	腎・膠原病内科	西宮市立中央病院	泌尿器科	社会医療法人青洲会福岡青洲会病院	腎臓内科
一宮市立市民病院	腎臓内科	兵庫医科大学病院	小児科	原三信病院	腎臓内科
一宮市立市民病院	泌尿器科	兵庫医科大学病院	泌尿器科	原三信病院	泌尿器科
岐阜市民病院	泌尿器科	市立伊丹病院	泌尿器科	九州大学病院	腎疾患治療部
揖斐厚生病院	泌尿器科	医療法人回生会宝塚病院	内科	九州大学病院	小児科
木沢記念病院	腎臓内科	宝塚市立病院	腎臓内科	九州大学病院	泌尿器科
名古屋市立四日市病院	小児科	宝塚市立病院	泌尿器科	福岡山王病院	小児科
鈴鹿回生病院	腎臓内科	姫路聖マリア病院	泌尿器科	福岡赤十字病院	腎臓内科
(独)国立病院機構三重中央医療センター	泌尿器科	明石市立市民病院	泌尿器科	福岡赤十字病院	小児科
三重大学医学部附属病院	腎臓内科	医療法人社団栄宏会小野病院	小児科	福岡赤十字病院	泌尿器科
医療法人社団岡波総合病院	透析科	鳥取県立中央病院	小児科	公立学校共済組合九州中央病院	腎臓内科
尾鷲総合病院	内科	鳥取大学医学部附属病院	腎臓内科	福岡大学筑紫病院	泌尿器科
大津市民病院	泌尿器科	鳥取大学医学部附属病院	小児科	久留米大学病院	腎臓内科
滋賀医科大学附属病院	腎臓内科	米子医療センター	泌尿器科	社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院	腎臓内科
滋賀医科大学附属病院	小児科	労働者健康福祉機構山陰労災病院	腎臓内科	社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院	泌尿器科
近江八幡市立総合医療センター	泌尿器科	松江赤十字病院	泌尿器科	国立病院機構姫野医療センター	小児科
市立長浜病院	腎臓代謝内科	島根大学医学部附属病院	腎臓内科	佐賀大学医学部附属病院	腎臓内科
(公)田附興風会医学研究所北野病院	腎臓内科	島根県立中央病院	小児科	長崎腎病院	内科
田附興風会北野病院	泌尿器科	岡山済生会総合病院	内科	長崎みたとメディカルセンター市民病院	泌尿器科
大阪回生病院	泌尿器科	岡山市立市民病院	泌尿器科	長崎大学病院	泌尿器科
淀川キリスト教病院	泌尿器科	岡山大学病院	泌尿器科	日本赤十字社長崎原爆病院	泌尿器科
大阪市立総合医療センター	腎臓・高血圧内科	重井医学研究所附属病院	小児科	諫早総合病院	内科
大阪市立総合医療センター	小児総合診療科	(独)国立病院機構岡山医療センター	腎臓内科	長崎島原病院	泌尿器科
大阪府立成人病センター	泌尿器科	NKO岡山医療センター	腎臓内科	佐世保市立総合病院	腎臓内科
国家公務員共済組合連合会大手前病院	腎臓内科	岡山労災病院	泌尿器科	佐世保共済病院	腎臓内科
大阪赤十字病院	泌尿器科	医療法人創和会しげい病院	内科	嶋田病院	内科
大阪市立大学医学部附属病院	泌尿器科	倉敷成人病センター	泌尿器科	熊本大学医学部附属病院	腎臓内科
多根総合病院	泌尿器科	倉敷中央病院	腎臓内科	熊本大学医学部附属病院	小児科
(独)地域医療機能推進機構大阪病院	泌尿器科	水島協同病院	内科	松下会あけぼのクリニック	腎臓内科
社会医療法人景岳会南大阪病院	内科	福山泌尿器病院	泌尿器科	熊本赤十字病院	小児科
市立豊中病院	腎臓内科	福山医療センター	泌尿器科	熊本赤十字病院	泌尿器科
箕面市立病院	小児科	福山市民病院	泌尿器科	熊本中央病院	腎臓科
箕面市立病院	泌尿器科	JA尾道総合病院	泌尿器科	熊本中央病院	小児科
市立池田病院	腎臓内科	興生総合病院	内科	熊本中央病院	泌尿器科
国立循環器病研究センター	高血圧・腎臓科	土谷総合病院	人工腎器部	熊本労災病院	泌尿器科
大阪医科大学附属病院	腎臓内科	広島市立安佐市民病院	泌尿器科	水俣市立総合医療センター	泌尿器科
関西医科大学附属滝井病院	小児科	星野外科クリニック	外科	大分県立病院	泌尿器科
松下記念病院	腎不全科	県立広島病院	腎臓内科	大分県厚生連鶴見病院	腎臓内科
市立ひらかた病院	泌尿器科	県立広島病院	小児腎臓科	大分大学医学部附属病院	泌尿器科
有澤総合病院	泌尿器科	広島大学病院	腎臓内科	医療法人日光会白石病院	消化器内科
JCHO星ヶ丘医療センター	小児科	広島大学病院	泌尿器科	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	泌尿器科
阪南中央病院	小児科	医療法人中央内科クリニック	内科	鹿児島大学病院	泌尿器科
医療法人徳州会松原徳州会病院	泌尿器科	中国労災病院	泌尿器科	公益財団法人昭和会今給黎総合病院	泌尿器科
済生会富田林病院	泌尿器科	JA共済病院	腎臓内科	医療法人青仁池田病院	腎臓内科
柏友クリニック	内科	岡山広島総合病院	小児科	出水部医師会広域医療センター	泌尿器科
近畿大学医学部附属病院	小児科	山口県立総合医療センター	泌尿器科	医療法人八重瀬会同仁病院	内科
(独)労働者健康福祉機構大阪労災病院	腎臓内科	済生会下関総合病院	泌尿器科	琉球大学医学部附属病院	腎臓泌尿器科
大阪府立母子保健総合医療センター	腎・代謝科	高松赤十字病院	腎不全外科	中頭病院	腎臓内科
大阪府立母子保健総合医療センター	泌尿器科	香川大学医学部附属病院	腎臓内科	沖縄県立中部病院	泌尿器科
ペルランド総合病院	泌尿器科	香川大学医学部附属病院	泌尿器科	沖縄県立北部病院	腎臓内科
京都第二赤十字病院	泌尿器科	医療法人財団博仁会キナシ大林病院	内科		(順不同)

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

疾患登録・調査研究分科会：IgA腎症ワーキンググループ

責任研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科 教授

研究分担者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

研究協力者

石村 栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学 准教授
伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授
遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 教授
小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授
片淵 律子 福岡東医療センター内科 部長
木村健二郎 東京高輪病院 院長
佐藤 光博 仙台病院腎センター内科 部長
柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 教授
清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授
城 謙輔 東北大学大学院医科学専攻病理病態学講座 病理診断学分野客員教授
白井 小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師
富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 教授
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 教授
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教
幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 胃腸
服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授
久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授
堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授
松島 雅人 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室 教授
宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
安田 宜成 名古屋大学腎臓内科 CKD 地域連携システム寄附講座 准教授
横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授
吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 教授

研究要旨

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」は、新たな予後分類 (組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化) の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。平成 27 年 1 月 27 日現在、参加施設は 51 施設、登録症例数は 1034 例である。透析導入リスクの分類が可能であった 431 例のうち、追跡データが入手できた 370 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 138 例中 2 例 (1.4%)、中等リスク群で 128 例中 3 例 (2.3%)、高リスク群で 75 例中 7 例 (9.3%)、超高リスク群 29 例中 9 例 (31.0%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 38 ~ 42 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唆された。

「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」では、全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1,088 症例を解析した。観察期間の中央値は 6.6 年であった。血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、臨床的重症度 C-Grade I 群で 12 例 (3.0%)、C-Grade II で 37 例 (9.1%)、C-Grade III で 82 例 (33.1%) であり、累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた。さらに、C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例 (31.8%) と未満の C-Grade Ib 群 65 例 (6.2%) の 2 群に細分化した 4 群での予後比較でも、C-Grade Ib 群では C-Grade Ia 群に比して有意な累積イベント発生率の増加が見られた。以上より、C-Grade は予後を識別できる妥当な分類であると考えられた。C-Grade Ib 群では C-Grade Ia 群に比しイベント発生率が有意に高いことから、C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上に限定した方が、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。

【IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)】

1. 透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性の検証

A. 研究目的

腎生検で新たに IgA 腎症と確定診断された患者を対象に、各種臨床病理所見と腎予後および治療に対する反応性との関係を可能な限り長期間 (10 年以上) の前向き研究で解析し、透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性を検証し、さらなるブラッシュアップを図る。

B. 研究方法

腎生検にて新たに IgA 腎症と診断され、本研究への同意が得られた症例を、Web 上で腎臓病総合レジストリ (J-KDR) の 2 次研究サイトから登録する。各参加施設は、腎生検病理標本を病理統括施設に送付するとともに登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報を記載したファイルメーカーファイルを 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 slope、血清 Cr の 50% 増加、尿蛋白 0.3g/日 (g/gCr) 未満かつ/または尿沈渣中赤血球 5 個

/hpf 未満の頻度、尿蛋白 0.5g/日 (g/gCr) または 1.0/日 (g/gCr) 未満の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。以上の評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較する。

新たな臨床的重症度分類では、診断時の eGFR の多寡とは無関係に、尿蛋白量 0.5g/日未満であれば一括して臨床的重症度 に分類される。しかし、診断時の eGFR が低下している症例の予後が、eGFR 正常の症例と同等かどうかは、前向き観察研究によって明らかにされる必要がある。そこで、臨床的重症度 において、eGFR60 以上の症例と 60 未満の症例の臨床的背景を比較するとともに、腎予後に差がないかどうかについても検討する。

解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(研究の倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

平成 27 年 1 月 27 日現在で、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 1,034 例であり、臨床データの UMIN サイトへのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ 968 例 (93.6%) および 661 例 (63.9%) である。臨床データが解析可能であった 1034 例

の腎生検時の男女比は1:1、年齢の中央値は36歳で、20歳未満の小児例は121例(11.7%)であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は0.55g/日、血清CrおよびeGFRの平均値はそれぞれ1.0mg/dlおよび74ml/分/1.73m²であった。

1. 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較
臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった431例を対象に、生検後1年以内に行われた治療内容をリスク群別に比較したところ、扁桃摘除+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(178例)で32%と14%、中等リスク群(144例)で35%と28%、高リスク群(80例)で35%と28%、超高リスク群(31例)で32%と36%に施行され、RA系阻害薬は低リスク群で31%、中等リスク群で65%、高リスク群で81%、超高リスク群で94%に施行されていた。

2. 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較

表1は、追跡データが入手できた370例(低リスク群138例、中等リスク群128例、高リスク群75例、超高リスク群29例)の生検時臨床的背景を4群間で比較したものである。

表1. 各リスク群における臨床的背景の比較(370例)
(血圧、eGFR、経過観察期間は平均値、尿蛋白、年齢は中間値)

血清Crが基礎値の1.5倍に達した症例は低リスク群で2例(1.4%)、中等リスク群で3例(2.3%)、高リスク群で7例(9.3%)、超高リスク群で9例(31.0%)であった。血清Crの1.5倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には4群間で有意差が認められた(図1)。血清Crが基礎値の2倍に達した症例は低リスク群には無く、中等リスク群で1例(0.8%)、高リスク群で3例(4.0%)、超高リスク群で6例(20.7%)であった。

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

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

D. 考察

平均38~42か月間の経過観察において、腎生存率(血清Crの1.5倍化)は透析導入リスク4群間、C-Grade3群間、H-Grade4群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Gradeに比べて他群の腎生存率が有意に低かった。

蛋白尿の寛解率は透析導入リスクの4群間、C-Gradeの3群間、H-Gradeの4群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Gradeでいずれも70-80%と高い寛解率が得られていた。

E. 結論

透析導入リスク、C-Grade、H-Gradeの各分類は、短期的経過観察であっても、ある程度予後を識別できる妥当な予後分類と考えられた。今後、症例の追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明らかにできるものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, et al. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014;18(3):475-80.

2. 学会発表

- 川村哲也、鈴木祐介、城謙輔ら. IgA腎症前向きコホート研究による我が国の予後分類の検証. 第57回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014年7月

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究】

A. 研究目的

IgA腎症診療指針 - 第3版 - では、約300例の後向き研究結果に基づく新たな臨床ならびに

	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	63:75	60:68	35:40	20:9	ns
年齢	30.2	33.8	47.0	41.6	<0.0001
血圧(mmHg)	115/70	121/73	127/79	141/85	<0.0001
尿蛋白(g/day)	0.24	0.77	1.14	2.07	<0.0001
eGFR(ml/min)	89.8	83.0	53.7	35.8	<0.0001
経過観察期間(月)	37.6	42.0	40.2	39.1	

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

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。

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」を開始した。後向き研究においても解析法の工夫により、短時間で日常臨床に活用可能な有用な情報がある程度質の高いエビデンスとして得ることが可能である。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 結果および考察

全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1088 症例を解析した。観察期間は中央値 6.6 年（四分位範囲 2.2 年 - 8.7 年）であった。

登録記載された治療方法は、扁摘パルス 233 例（21.4%）、パルス 128 例（11.8%）、扁摘経口 PSL 42 例（3.9%）、経口 PSL 163 例（15.0%）、扁摘単独 73 例（6.7%）、保存治療 449 例（41.3%）であった。扁摘に関しては、腎生検からの期間は中央値で 88.5 日であったが、その分布は腎生検前 52 日より腎生検後 10.2 年と幅広いものであった。パルス療法に関しては、腎生検から開始までの期間は中央値で 54.0 日、腎生検前 2.5 年前から後 10.0 年までの期間に分布していた。また、扁摘パルス群における扁摘からパルス療法までの期間は中央値 9 日間で、範囲は扁摘前 8.1 年より扁摘後 12.7 年の期間であった。経口 PSL についても同様に、腎生検から治療開始までの期間の中央値は 35 日であったが、腎生検前 2.6 年より腎生検後 10.2 年までの幅広い期間に開始されていた。経口 PSL の一日量は中央値で 30mg、範囲は 10mg ~ 70mg で、隔日投与が 23%、残りは連日投与であった。経口 PSL 一日量が 20mg 以上の期間は中央値 3 ヶ月で、期間の範囲は 0 ヶ月から 55 ヶ月であった。パルス療法については 1 回ステロイド投与量 500mg が 86.4%を占め、250mg ~ 1000mg の範囲であった。パ

ルス回数は 1 回が 43.4%と最も多く、3 回 43.1%、2 回 13.1%、5 回 0.3%であった。

臨床的重症度を判明できた 1055 症例において、C-Grade I は 401 例（38.0%）、C-Grade II は 406 例（38.5%）、C-Grade III は 248 例（23.5%）であった。

表 1. 各臨床的重症度群の臨床的背景の比較

	C-Grade Ia	C-Grade Ib	C-Grade II	C-Grade III	P 値
男女比	156:180	39:26	192:214	143:105	0.010
年齢	29	56	31	51	<0.0001
血圧 (mmHg)	118/70	130/79	120/72	135.5/80	<0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.20	0.26	1.00	1.32	<0.0001
eGFR (ml/min)	91.1	49.4	83.6	45.2	<0.0001
経過観察期間 (年)	5.6	6.5	7.5	6.9	0.006

（年齢、血圧、尿蛋白、eGFR、経過観察期間は中央値）

血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、C-Grade I 群で 12 例（3.0%）[C-Grade Ia 群 4 例（1.2%）、C-Grade Ib 群 8 例（12.3%）]、C-Grade II で 37 例（9.1%）、C-Grade III で 82 例（33.1%）であった。累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた（図 1）。さらに、臨床的重症度 C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例（31.8%）と未満の C-Grade Ib 群 65 例（6.2%）の 2 群に細分化した 4 群での予後比較もあわせて行った。この 4 群間の比較では C-Grade Ia 群に比して、C-Grade Ib 群では有意な累積イベント発生率の増加が見られ、また、C-Grade Ia 群を基準とした場合では、C-Grade I 群を基準とした場合の 3 群間での比較よりも C-Grade II 群および C-Grade III 群とのハザード比が大きくなった（図 2）。

図 1. 臨床的重症度別の S-Cr1.5 倍増発生率の比較-1

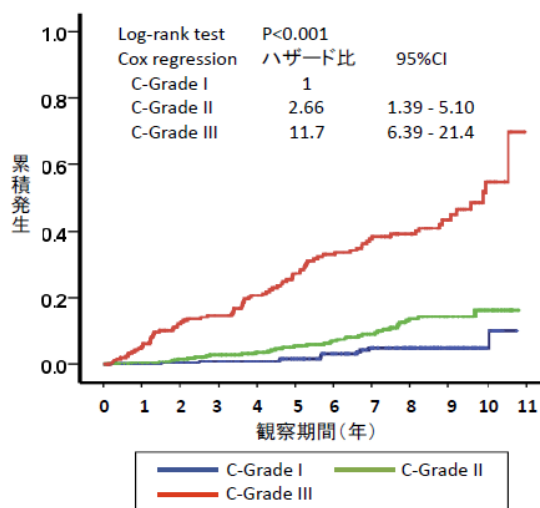
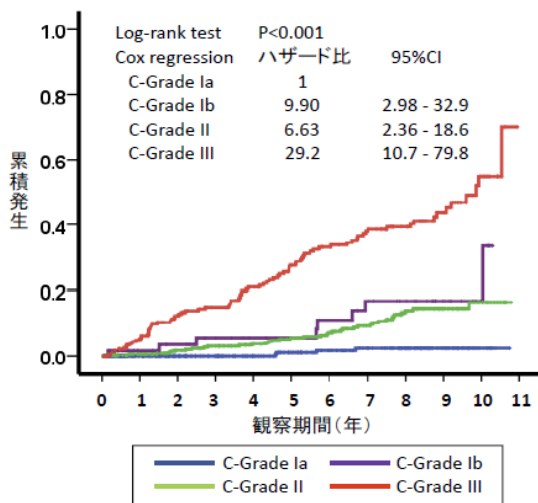


図2. 臨床的重症度別のS-Cr1.5倍増発生率の比較-2



本研究に登録された症例における各治療法の治療時期ならびに治療内容は様々であり、治療法による予後の比較には、治療法の合理的な選択基準を設けるべきと考えられた。また、臨床的重症度の最も低いC-Grade Ia群では他の群に比して観察期間が有意に短いことより、経過の良い症例では経過観察が十分になされていない可能性が示唆された。

本研究において、臨床的重症度分類は有意なイベント発症率の差異が3群間において認められた。したがって、本分類は予後を識別できる妥当な重症度分類であると考えられた。そして、生検時の尿蛋白が0.5g/日未満のC-Grade 群のうち、eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満のC-Grade Ib群の症例ではeGFR60 ml/min/1.73m² 以上のC-Grade Ia群の症例に比し年齢や血圧が有意に高く、さらにイベント発症率が有意に高いこと、そして、C-Grade Ia群に対するC-Grade II群およびC-Grade III群とのハザード比は、C-Grade I群に対するものに比して高くなったことより、C-Grade I群をeGFR 60 ml/min/1.73m² で2群に分けたほうが、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。今後、現在行われている前向き研究とあわせ、臨床的重症度分類の妥当性を検討する必要があると考えられた。

今後、集積されたデータを用いて、各治療法の腎予後や尿所見へ及ぼす影響をはじめ、多数の事項を明らかにできると思われる。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. Interim Analysis of The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN.

The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.

2. Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
3. 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら. 機能の比較的維持されたIgA腎症における蛋白尿の差異による治療効果. 第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、日本.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

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

疾患登録・調査研究分科会：IgA腎症ワーキンググループ・病理班

研究協力者

清水 章	日本医科大学解析人体病理学 教授
城 謙輔	東北大学大学院・医科学専攻・病理病態学講座 客員教授
片渕 律子	福岡東医療センター内科 部長
橋口 明典	慶應義塾大学医学部病理学 助教
久野 敏	福岡大学医学部病理学 准教授

研究要旨

IgA 腎症分科会病理班の目的は、後ろ向き研究で得られた組織学的重症度分類を 前向きコホートにおいて検証すること、Oxford 国際分類ならびに我が国の組織学的重症度分類（日本分類）の 2 重の基準をどのように扱うかについて、それぞれの分類の特徴に関するエビデンスを出すことであった。さらに、上記の 2 つ分類と分類を構成する病変に関して、病理医間の診断の再現性、病変と臨床データとの相関性、病変の治療による反応性に関するエビデンスをも求めた。まず、前向きコホート研究に登録された 411 症例（観察期間：6-90 ヶ月）について検討したところ、Oxford 研究のコホートと比較して、追跡期間が短く、臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多かった。エンドポイントを、腎機能予後に関して血清 Cr 値 1.5 倍、蛋白尿寛解に関して一日尿蛋白排泄量 0.3g 未満を用い、Cox 比例ハザードモデルにて検討を行った結果、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測に関して、JHG 分類 (Lumped system) が Oxford 分類 (split system) を凌駕していた。Oxford 分類 (split system) は記述的分類であり、その組み合わせがより高い予後予測性を示したが、JHG 分類に劣っていた。JHG 分類 (Lumped system) は grade による段階的の評価で、grade III 以上が強い予後予測性を示し、コホートの多様性に対応した。活動性半月体は分節性硬化に進展する前段階の前向きコホートでは独立した予後予測因子にならなかった（橋口、城）。5 名の病理医間での再現性では、Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定した日本分類は Oxford 分類より再現性が高かった（久野）。臨床病理相関に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサングウム細胞増多スコア (MS)、SS、EX に軽度の相関があった。蛋白尿は、MS、管内性細胞増多 (EN)、EX、GS、SS、T に弱い相関が認められた（清水）。病変の治療反応性に関する研究では、非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変 >10%、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値であると思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade、M、T に関係なくみられた。無作為前向き研究における扁桃摘出 + ステロイドパルス療法群とステロイドパルス単独療法群の尿蛋白寛解と病変の関係に関する解析では尿蛋白寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 以上、慢性病変 20%より大、M1 が扁桃摘出パルスの適応の目安になる可能性が示唆された（片渕）。

【日本分類と Oxford 分類の比較】(城、橋口)

A . 研究目的

JHG 分類 (Japanese Histological Grade Classification) は、 active crescent (CRES), global sclerosis (GS), segmental sclerosis (SS) and fibrous crescent より成立する lumped system であり、一方、Oxford 分類は mesangial hypercellularity (MES), endocapillary hypercellularity (END), SS, and interstitial fibrosis/tubular atrophy(IF/TA; T1,T2) よりなる split system である。その両者を前方視研究 4 1 1 症例のコホートにおいて、腎機能予後 prediction on renal functional decline (RFD) と蛋白尿寛解 proteinuric remission (PUR)の予測性を比較することを目的とした。

B . 研究方法

[コホートの選択]

厚労省 IgA 腎症研究班前方視研究では、腎生検時の GFR と蛋白尿に制限がなく、過去・現在の投薬の有無によっても制限は設けない。糖尿病などの合併疾患の症例や続発性 IgA 沈着症、IgA 血管炎は除いた。一方、オックスフォード研究では、GFR : 30ml/min/1.73m2 以上、蛋白尿 : 成人・小児 > 0.5 g /24hrs(上限なし) または、蛋白・クレアチニン比 > 0.5/1.73m2 で、過去・現在の投薬の有無によって制限は設けない

[統計的手法]

Survival analysis : Cox regression :

- 1) 腎機能予後 Renal functional decline (RFD): Endpoint:1.5 time 's increase of eGFR
- 2) 蛋白尿寛解 Renal proteinuric remission (PUR): Endpoint: daily proteinuria less than 0.3g/day.

組織学的評価項目としては、日本分類である組織学的重症度分類 (H-Grade / / /)、急性病変の有無 (係蹄壊死、細胞/線維細胞半月体 : CRES)、Oxford 分類 (MEST)を用いた。臨床データについては、eGFR、一日蛋白尿、平均動脈圧 (MAP) 治療の有無 (ステロイド、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬、扁桃摘出) を使用した。

C . 研究結果

前向き研究コホートでは、Oxford 研究ならびに後ろ向き研究のコホートと比較して、追跡期間が短く (36 ヶ月 ; 6-66 ヶ月) 臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多く、病理像としては、分節性硬化 (SS)、間質線維化 (T)において軽症例が多い特徴があった。(図 1)

図 1

Clinical profile of the Cohort

Clinical profile of the Cohort	Oxford Study	Japanese Retrospective Study	Japanese Prospective Study
Enrolment	265	233	411
Median age (yr)	30 (4-73)	36 (18-70)	36 (4-85)
Female	28%	49%	51%
Proteinuria at time of biopsy (>18 yrs)	22%	0%	14%
Ethnicity		Japanese	Japanese
Ethnicity (African/Asian/Other)	96.3/27.4%		
MAP (mmHg)	98 ± 17	94 ± 14	90 ± 14
e-GFR (ml/min/1.73m2)	83 ± 36	78 ± 25	78 ± 30
Proteinuria (g/day)	1.7 (0.5-18.5)	0.8 (0.0-7.6)	0.56 (0-28.8)
Period of follow-up (Months)	69 (32-268)	110 (17-602)	30 (6-90)
Treated with RAS blockade (ARB, ACEI)	74% (68%, 22%)	77%	53%
Steroid	20%	35%	51%
eGFR slope (ml/min/1.73m2/yr)	-2.5 ± 8.4	-2.9 ± 3.8	-0.6 ± 0.8

a. 腎機能予後 Renal functional decline (RFD)に関して

Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine としたとき、Oxford 分類の MEST から、Univariate では MES と T1,T2 が、Multivariate では、T1 と T2 が独立因子として選ばれた(図 2)。

図 2

Prospective Study: Oxford classification (MEST) predicting RFD Cox regression analysis

Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine

(Univariate)

	B	Probability	Exp (B)	Exp(B) 95.0% CI
MES	2.13	0.00	8.43	Lower limit 2.35 Upper limit 30.24
END	0.09	0.90	1.09	0.28 4.23
SS	1.45	0.16	4.27	0.56 32.64
T1, T2	2.22	0.00	9.21	2.56 33.09

(Multivariate)

	B	Probability	Exp (B)	Exp(B) 95.0% CI
MES	1.19	0.12	3.30	Lower limit 0.73 Upper limit 14.86
END	0.52	0.47	0.60	0.15 2.41
SS	0.03	0.98	1.03	0.11 9.83
T1	1.94	0.02	6.93	1.32 36.30
T2	3.09	0.00	21.92	2.73 175.85

ii) JHG 分類では、H-G 2, 3, 4 が H-G 1 に対して独立した因子であった。また、ステロイド療法と ARB or ACEI で補正しても同様であった (図 3)。

図 3

Prospective study: Histological grade 1,2,3,4 in JHGC predicting RFD Cox regression analysis (multivariate)

Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine

	B	probability	Exp (B)	Exp(B) 95.0% CI
H-grade 1				
H-grade 2	2.24	0.05	9.41	Lower limit 1.05 Upper limit 84.77
H-grade 3	3.27	0.00	26.29	3.07 225.29
H-grade 4	4.63	0.00	102.88	11.46 923.61

	B	Probability	Exp (B)	Exp(B) 95.0% CI
H-grade 1				
H-grade 2	2.24	0.05	9.36	0.99 88.44
H-grade 3	3.17	0.01	23.75	2.55 220.86
H-grade 4	4.85	0.00	127.56	12.76 1337.97
Steroid	11.86	0.01	0.23	0.01 0.73
ARBorACEI	0.95	0.38	2.59	0.31 21.90

steroid, ARB or ACEI. initial GFR, initial UPE, and initial MAP で補正しても、H-G 3 と 4 が

独立した因子であった。一方、Oxford 分類では独立した因子はなかった(図4)

図4

Prospective study: Oxford classification (MEST) and JHGC predicting RFD
Cox regression analysis (multivariate) (Adjusted by clinical parameters)
Endpoint: 1.5 times increase of serum creatinine

	B	Probability	Exp (B)	Exp (B) 95.0% CI	
				Lower Limit	Upper Limit
Oxford					
MES	0.93	0.25	2.55	0.53	12.32
END	10.70	0.39	0.50	0.10	2.47
SS	0.33	0.78	1.39	0.13	14.41
T1	0.93	0.34	2.52	0.37	17.15
T2	1.5e	0.24	4.74	0.26	83.0e
UPE0	0.10	0.98	1.10	0.99	1.23
eGFR0	10.04	0.26	0.9e	0.92	1.00
MAP	0.01	0.76	1.01	0.96	1.06
Steroid	11.31	0.08	0.27	0.06	1.14
ARBorACEI	0.22	0.84	1.25	0.14	11.52
JHGC					
HGrade1	2.04	0.08	7.72	0.77	77.42
HGrade2	2.55	0.04	12.79	1.17	140.39
HGrade4	2.74	0.00	15.24	2.18	395.84
UPE0	0.10	0.93	1.10	0.97	1.25
eGFR0	10.02	0.27	0.98	0.95	1.02
MAP	0.02	0.22	1.03	0.99	1.07
Steroid	11.32	0.02	0.27	0.09	0.84
ARBorACEI	0.43	0.70	1.54	0.18	13.32

b. 蛋白尿寛解 Renal proteinuric remission (PUR)に関して:

(Endpoint: daily proteinuria less than 0.3g/day)としたとき、

i)Oxford 分類(MEST)からは Univariate ならびに Multivariate 解析により T1 が独立した負の因子として選ばれた。しかし、JHGC を加えると JHGC 分類のみが選ばれた(p<0.01), ステロイドと ARB or ACEI で補正しても同様であった。
ii) steroid, ARB or ACEI, initial GFR, initial UPE, and initial MAP で補正しても、JHGC 分類では、H-G 3、steroid 療法、MAP が選ばれた (p<0.01), 一方、Oxford 分類 (MEST) では、組織分類の病変は選択されず、steroid 療法が選ばれた(図5)

図5

Prospective study: Oxford classification (MEST) and JHGC predicting PUR
Cox regression analysis (multivariate) adjusted by clinical parameters
Endpoint: 0.3 g/day of proteinuria

	B	probability	Exp (B)	Exp (B) 95.0% CI	
				Lower Limit	Upper Limit
Oxford					
MES	-0.17	0.34	0.84	0.58	1.21
END	0.02	0.91	1.02	0.72	1.44
SS	-0.04	0.76	0.94	0.64	1.38
T1	-0.12	0.59	0.89	0.57	1.38
T2	-0.53	0.47	0.59	0.14	2.53
UPE0	-0.04	0.22	0.94	0.85	1.04
eGFR0	0.00	0.36	1.00	1.00	1.01
MAP	-0.01	0.07	0.99	0.97	1.00
Steroid	0.50	0.01	1.65	1.16	2.35
ARBorACEI	-0.09	0.61	0.91	0.64	1.30
JHGC					
HGrade1	0.73	0.08	0.87	0.60	1.27
HGrade2	0.89	0.01	0.47	0.21	0.80
HGrade4	0.78	0.20	0.66	0.14	1.52
UPE0	10.04	0.21	0.96	0.88	1.04
eGFR0	0.00	0.58	1.00	1.00	1.01
MAP	10.02	0.03	0.98	0.97	1.00
Steroid	0.55	0.05	1.73	1.23	2.45
ARBorACEI	10.02	0.89	0.98	0.69	1.39

D. 結論

1. 前向き研究コホートは、Oxford 研究コホートに比して 観察期間は短く、eGFR decline が軽症で IgA 腎症の早期のコホートを代表している。
2. 前向き研究コホート 411 症例において、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測に関して JHGC 分類 (Lumped system) が Oxford 分類 (split system) を凌駕していた。

Oxford 分類のように、MEST の単独病理パラメータの有無が予後を決定できればそれに越したことはない。しかし、腎機能予後と蛋白尿予後の予測性は JHG 分類に劣っていた。

E. 問題提起 1

MEST の組み合わせでは、JHG 分類に比較してどうか?

1. Univariate 解析では、腎機能予後ならびに蛋白尿予後とも M1T01, E0T01, M1S1T01 など、メサングウム細胞増多、分節性硬化、間質線維化の組み合わせが選ばれた。また、その組み合わせは、MEST 単独より予測性が高かった。
2. しかし、Multivariate 解析により、上記の組み合わせのそれぞれも JHG 分類に劣っていた(図6)

図6

(Univariate) **腎機能予後**

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
M1S01	0.10	0.93	0.90	0.08	9.90
M1T01	0.71	0.56	2.03	0.18	22.36
M1S01	2.16	0.48	23.49	0.00	195261.30
M1T01	2.43	0.02	11.41	1.46	89.37
E0S01	0.70	0.48	2.14	0.26	17.80
E0T01	2.07	0.01	7.91	1.53	40.79
E1S01	2.42	0.56	20.62	0.00	265025.12
E1T01	5.26	0.34	192.57	0.00	9999244.43
M1S1T01	2.27	0.03	9.63	1.23	73.50

(Multivariate)

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
M1T01	1.32	0.22	3.74	0.46	30.63
HGrade	1.31	0.00	3.72	1.56	8.87
M1S1T01	1.24	0.25	3.46	0.43	28.08
HGrade	1.28	0.00	3.61	1.51	8.63
M1S1T01	1.04	0.34	2.82	0.33	24.20
HGrade	1.27	0.00	3.52	1.56	9.85
Steroid	10.79	0.21	0.45	0.13	1.57
ARBorACEI	0.22	0.84	1.25	0.15	10.70

問題提起 2

活動性半月体の影響はどうか?

Oxford 分類に CRES を加えて腎機能予後と蛋白尿寛解を Cox 解析にて解析した。

1. 腎機能予後では、T1, T2 が選ばれ、CRES は選ばれなかった。HGgrade を加えると、T が消え、HGgrade が選ばれた。
2. 蛋白尿寛解では、T1 が選ばれ、CRES は選ばれなかった。HGgrade を加えると、T が消え、HGgrade が選ばれた。Steroid と ARB/ACEI で補正すると、HGgrade とステロイド療法が残った(図7)

Prospective Study: Oxford classification (MEST) predicting RFD Cox regression analysis (multivariate)
Endpoint: 1.5 times increase of serum creatinine

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
MES	1.35	0.10	3.89	0.78	19.61
END	10.15	0.85	0.80	0.18	4.11
SS	0.12	0.82	1.12	0.12	10.85
T1	1.94	0.02	6.93	1.33	36.13
T2	3.11	0.00	22.49	2.84	178.19
CRES	10.71	0.30	0.40	0.11	1.99
腎機能予後					
MES	0.81	0.27	2.28	0.51	11.12
END	0.14	0.87	1.15	0.22	6.13
SS	10.11	0.83	0.80	0.39	4.10
T1	1.16	0.38	3.19	0.58	17.60
T2	1.44	0.22	4.42	0.40	48.40
CRES	11.00	0.38	0.34	0.07	1.68
HGrade	1.60	0.02	2.35	1.19	4.57
蛋白尿予後					
MES	0.54	0.49	1.80	0.38	9.36
END	0.52	0.56	1.69	0.30	9.64
SS	0.22	0.86	1.24	0.12	12.85
T1	0.77	0.47	2.17	0.35	13.53
T2	0.89	0.47	2.43	0.22	27.41
CRES	10.05	0.30	0.42	0.08	2.18
HGrade	1.13	0.89	3.10	1.26	7.63
Steroid	11.40	0.05	0.23	0.05	1.02
ARBorACEI	0.73	0.53	2.08	0.21	23.76

F. 考察

1. 前向き研究コホート411症例では、観察期間平均30ヶ月の早期IgA腎症のコホートで、活動性半月体は管内性細胞増多に相関し、分節性硬化に移行していないコホートである(図8)。腎機能予後や蛋白尿予後は、主に慢性病変に規定され、その時期での半月体は管内性細胞増多に相関性が高く、分節性硬化や間質の線維化などの慢性病変に移行していないため、腎機能予後や蛋白尿予後への影響力は少ないと考えられる(図9)。

図8

Histogram of the parameters of Prospective study(411 cases)

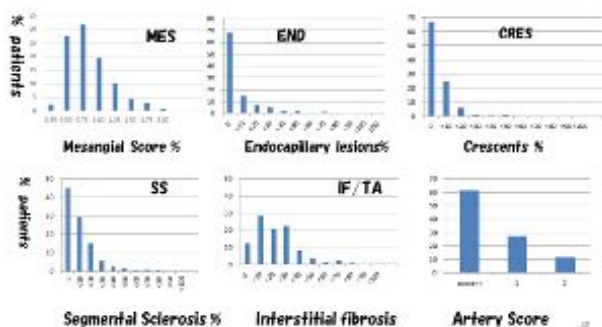


図9

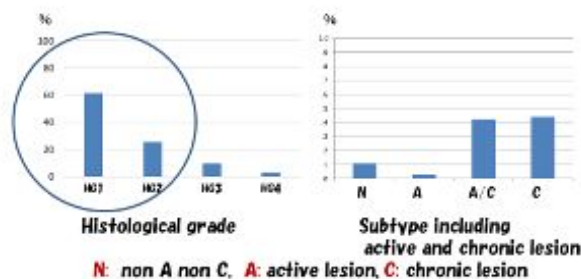
Correlation between pathological variables. R values (correlation coefficient) Pearson (両側) Prospective Study (411 cases)

	OS	MES	END	SS	T	ACR	FCR
OS	1.0	0.3	0.2	0.6	0.7	0.3	0.2
MES	0.3	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
END	0.2	0.3	1.0	0.2	0.2	0.5	0.2
SS	0.6	0.3	0.2	1.0	0.5	0.3	0.2
T	0.7	0.3	0.2	0.5	1.0	0.3	0.2
ACR	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3	1.0	0.2
FCR	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.0

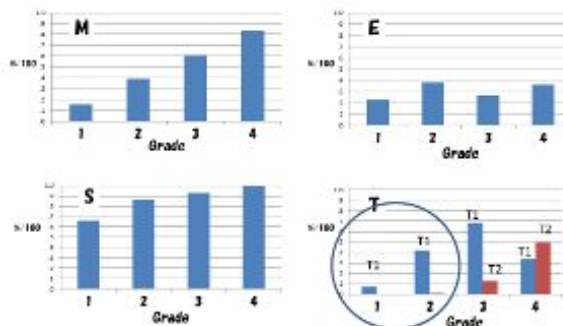
2. Oxford分類(MEST)のTがREDとPURに対して独立した予後予測因子であったが、前向き研究のコホートでは、IgA腎症早期症例のコホートであったため、H-G 1 and 2が80%を占め、その集団ではT1とT2が少なく、Tの影響が出にくい(図10)。尚、今回観察期間が平均30ヶ月であったが、今後、長期予後についての検討が必要。

図10

JGHC histogram of the present cohort(411pts)



Relation between MEST and JGHC



G. 総合結論

1. Oxford分類(split system)は、記述的分類であるが、その組み合わせが予後予測性を示した。しかし、段階的評価になっていない。
2. JHG分類(lumped system)はgradeによる段階評価で、grade III以上が強い予後予測性を示した。
3. IgA腎症の早期のコホートでは、腎機能予後(RFD)と蛋白尿寛解(PUR)の予測に関してJHG分類(Lumped system)がOxford分類(split system)を凌駕していた。
4. 活動性半月体は、分節性硬化に進展し混在する前段階のコホートでは予後予測因子にならなかった。

H. 今後、前向き研究に課せられている事項(病理面から)

1. 前向き研究の長期予後(腎機能と蛋白尿寛解)、平均30ヶ月の経過観察を伸ばす。
2. コホートによって、腎機能と蛋白尿寛解に対して影響する病変が異なるため、Oxford分類のsplit system方式には限界がある。一方、JHG分類は、lumped systemなので、その危険が少ない。
3. 日本分類の改訂の課題
 - a. メサンギウム細胞増多の腎機能予後への解析(日本分類では糸球体総数に対する%、Oxford分類では非硬化性糸球体に対する%)
 - b. 癒着病変に関する臨床的エビデンス

分節性硬化 + 癒着 (Oxford 分類) VS 癒着 (日本分類にはない)

c. 線維性半月体 : Oxford 分類にはない (再現性の問題から)

日本分類では C (慢性病変) に含まれる。

d. メサングウム細胞増多 50% でわかる M0, M1 の再現性。日本分類は現在とりあげられていない)

e. 虚脱、間質・血管病変をパラメータとして検討する。

I . 研究発表

1 . 論文発表

1. Sato R ,Joh K ,Komatsuda A ,Ohtani H ,Okuyama S , Togashi M , Omokawa A , Nara M , Nagata D , Kusano E , Sawada K , Wakui H . Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort . Clin Exp Nephrol [Epub ahead of print] DOI:10.1007/s10157-014-1004-z
2. Ito T , Watanabe S , Tsuruga K , Aizawa T , Hirono K , Joh K , Ito E , Tanaka H . Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen . Pediatrics International [Epub ahead of print]

2 . 学会発表

1. 橋口明典、城 謙輔、久野 敏、清水 章、片渕律子、川村哲也 . 臨床情報との関連から見た日本分類と Oxford 分類の比較 : 前向き研究 411 例の検証 . 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014.7.
2. Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T. Clinicopathological comparison between histological grade classification and Oxford Classification: prospective study on 411 Japanese IgA nephropathy patients. 1st Oxford conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
3. Hashiguchi A. The Japanese Classification 2013. 1st Oxford Conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
4. Joh K, Nakamura Y, Kurosu A, Hotta O. Renal histology and a grade of proteinuria predict proteinuric remission for the patients with tonsillectomy and steroid pulse therapy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. 東京, 2014.5.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

【Oxford 分類および組織学的重症度分類の診断の再現性について】(久野)

A . 研究目的

5名の病理医間における Oxford 分類およびその構成病変の診断、およびわが国の組織学的重症度分類の診断の再現性を検証する。

B . 研究方法

2006年-2012年までに50施設より提出された厚労省研究班 IgA 腎症コホート研究症例 411 例 (男 204 例、女 207 例、平均年齢: 36.5 歳) を対象として、Oxford 分類の病変定義、日本分類組織学的重症度分類および Oxford 分類の MEST の再現性を検証した。5名の病理医間の診断の再現性を級内相関係数 (ICC) およびカッパ係数で統計学的に判定した。0.40 以上を示す時に再現性がよいと判定した。

(倫理面への配慮)

患者に十分な説明をした後、文書による同意を得る。症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮する。さらに、組織標本はバーチャルスライド化し、患者名の匿名化を行った。

C . 研究結果

病変の ICC は全節性硬化糸球体 (GS)、分節性硬化 (SS)、管内細胞増多 (EN)、メサングウム細胞増多スコア (MS)、細胞性半月体 (EX)、間質線維化 (T)、間質細胞浸潤 (I) の占める比率ではそれぞれ、0.89、0.67、0.57、0.47、0.53、0.72、0.62 を示し、線維細胞性半月体 (FCCr)、線維性半月体 (FCr)、癒着 (AD) の占める比率および動脈硬化スコアでは 0.24、0.37、0.35、0.35 と不合格であった。

日本分類の組織学的重症度分類および急性あるいは慢性病変の ICC はそれぞれ、0.80、0.64 と合格であった。

Oxford 分類の MEST のカッパ係数はよくなかった。

D . 考察

5名の病理医間で検証した Oxford 分類の病変定義の再現性は、Oxford で行われた 23 人の病理間の再現性に比較して良好であった。Oxford 分類の

病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford分類のMESTは再現性が低かった。

E . 結論

Oxford分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford分類のMESTは再現性が低い。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1. 久野敏, 城謙輔, 片淵律子, 清水章, 橋口明典, 川村哲也. 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究: IgA 腎症の Oxford 分類および組織学的重症度分類の再現性. 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014.7.

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

【臨床病理相関に関する横断的研究】(清水、鎌野)

A . 研究目的

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする。

B . 研究方法

IgA 腎症前向きコホート登録症例 361 例を解析した。半月体(細胞性+線維細胞性 C+FCCr、線維性 FCr)、Mesangial Score(MS)、管内細胞増多(EN)、分節性硬化(SS)、全節性硬化(GS)、間質線維化(TS)、間質炎症細胞浸潤(TI)、癒着(A)を評価した。腎生検時 1 日尿蛋白量(UP)と eGFR、平均血圧値(MAP)、尿酸値(UA)を調べた(Spearman 順位相関係数)。さらに年齢で群わけし(小児・成人・高齢者) 検討を行った。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

UP はいずれの病理所見とも相関がみられた。一方 eGFR、MAP、UA とは主に慢性病変(SS,GS,FCr)と相関を認めた。MS は UP・eGFR・UA と相関があり、T はどの臨床データともよく相関をしていた。年齢わけすると小児のグループでは慢性所見の頻度は少なく、eGFR は急性病変(EN、C+FCCr)と T、UP は MS、急性病変と GS とのみ相関を認め、MAP はどの病変との相関もみられなかった。高齢者では加齢の影響が見られ、eGFR は低下し MAP は高く、慢性病変は頻度が高かった。UP は急性病変とのみ相関がみられ、MAP は FCr 以外では相関を認めなかった。

D . 結論

eGFR は MS と弱い相関があったが、主に GS、T、S、FCr の慢性病変と有意な相関がみられた。UP では急性、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。全体を年齢で区分すると、特に小児患者では特徴的で、主に急性の病変と相関を認めた。

E . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1. 清水章, 鎌野千佐子, 久野敏, 片淵律子, 橋口明典, 川村哲也, 城謙輔. 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究: 臨床病理相関に関する横断的研究. 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014.7.

F . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

【病変の治療反応性に関する研究】(片淵)

A . 研究目的

病変と尿蛋白(UP)寛解に関する治療反応性の関係を明らかにすること

B . 研究方法

IgA 腎症前向きコホート研究に登録され病理解析可能であった 411 例のうち観察 12 ヶ月時点の尿蛋白の Data が得られた 322 例を対象とした。組織重症度分類(HG)、細胞性半月体(CCr)、線維細胞性半月体(FCCr)、線維性半月体(FCr)、メサンギウム細胞増多(M)、管内細胞増多(E)、分節性硬

化(S)、全節性硬化(GS)、間質線維化/尿細管萎縮(T)を解析。急性病変(AL)をCcr+FCCr、慢性病変(CL)をFCr+S+GS、病変(L)をAL+CLとした。評価項目は観察12ヶ月時点の尿蛋白寛解(1日尿蛋白量または尿蛋白/クレアチニン比 <0.3)とした。病変と尿蛋白寛解の関係にはロジスティック回帰分析を用い、年齢、性、治療(ステロイド、扁桃摘、RAS阻害薬)の有無で調整した。またステロイド使用の有無別解析も行った。 $p<0.05$ を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

平均年齢37歳、男女比1:1、尿蛋白の中央値は0.58g/日、eGFRの中央値は79ml/min/1.73m²であった。ステロイド(ST)は57%に、RAS阻害薬は60%に使用され、扁桃摘は37%に施行されていた。HG1,2,3+4は59,27,13%、AL、CL、Lの中央値は3.7%,20%,24%、Oxford分類はM130%、S182%、E135%、T070%、T1+230%であった。尿蛋白寛解は全体で65%、ステロイド投与群で72%、非ステロイド投与群では55%にみられた。ロジスティック解析では非ステロイド投与群でHG2-4、AL $>10\%$ 、CL $>30\%$ 、L $>25\%$ 、T1+2が有意に尿蛋白非寛解と関係していた。ステロイド投与群では病変と尿蛋白寛解の間に関係はなかった。病変重症度別にステロイド投与群とステロイド非投与群の尿蛋白寛解に対する治療効果を比較するとHG1-4、AL $>0\%$ 、CL $>30\%$ 、L $>10\%$ 、M0-1、E1、S1、T0-2においてステロイド投与群は非ステロイド投与群に比し有意に尿蛋白寛解のOdds比が高かった。

D . 考察および結論

非ステロイド投与群では組織学的重症度2以上、急性病変 $>10\%$ 、慢性病変 $>30\%$ 、急性+慢性病変 $>25\%$ 、T1以上が尿蛋白非寛解の閾値と思われる。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 $>30\%$ 、急性+慢性病変 $>10\%$ 、E1、S1で有意であり、またその効果は組織Grade、M、Tに関係なくみられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1. 片淵律子, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 永田雅治, 川村哲也, 城謙輔. 厚労省研究班前向きコホート研究病理解析: 病変と治療反応性. 日本腎臓学会学術総(第57回). 2014.7.

2. 片淵律子, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 永田雅治, 川村哲也, 城謙輔, 松尾清一. 厚労省研究班前向きコホート研究病理解析: 尿蛋白寛解に関する病変と治療反応性の関係. 第38回IgA腎症研究会. 2015.1.

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

【IgA腎症における扁桃摘出術/ステロイドパルス療法の有効性と腎病理所見との関連に関する研究】(片淵)

A . 研究目的

扁桃摘出+ステロイドパルス療法(A群)対ステロイドパルス単独療法(B群)の無作為前向き研究(RCT)では、A群における尿蛋白減少効果が証明された(NDT, 2014)。このRCTには病理学的解析がProtocolに入っていなかった。

両群における尿蛋白寛解と病理所見の関係を明らかにすることを目的にこのRCTにおける病理学的サブ解析を行った。

B . 研究方法

RCTの対象症例のうち、腎生検腎生検組織が入手できた59例(A群27例、B群32例)を対象とした。解析に際してはPer protocol based methodを採用。主要評価項目を12ヶ月後の尿蛋白の寛解とし、尿蛋白寛解の定義は1日尿蛋白または尿蛋白/クレアチニン比 <0.3 とした。解析した病理パラメーターは、IgA腎症分科会組織学的重症度分類、急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体)、慢性病変(線維性半月体、分節性あるいは全節性糸球体硬化)の全糸球体にしめる割合、Oxford分類(M,E,S,T)である。組織重症度分類(HG)、Oxford分類、Acutelesion(AL)(細胞性または線維細胞性半月体)、Chronic lesion(CL)(線維性半月体+硬化)のGrade別に両治療群の尿蛋白寛解に関する効果をロジスティックモデルで解析した。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

HG2以上、AL5%より大、CL20%より大、M1、S1においてA群のB群に対する尿蛋白寛解のOdds比

は有意に高かった。一方、HG1、AL5%以下、CL20%以下では両群の治療効果に有意差はなかった。

D．考察および結論

進行性 IgA 腎症において尿蛋白寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 以上、慢性病変 20%より大、M1 が扁桃摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1. Katafuchi R, Kawamura T, Hashiguti A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Joh K, Matuo S. IgA nephropathy clinical symposium. Additional comment. Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, Japan. 2014.6.
2. 片渕律子、川村哲也、橋口明典ら．IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験：病理学的サブ解析第二報；尿蛋白寛解に関する治療反応性と病変の関係．第 38 回 IgA 腎症研究会．2015.1.

G．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

特になし

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

疾患登録・調査研究分科会：急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
杉山斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学 教授

研究協力者

要伸也 杏林大学第一内科 教授
武曾恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長
新田孝作 東京女子医科大学第四内科 教授
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授
田熊淑男 仙台社会保険病院 院長
小林正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授
堀越哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
横尾隆 東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座 教授
川村哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター 副センター長
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授
渡辺毅 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 教授
中島衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授
平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
湯村和子 国際医療福祉大学予防医学センター 教授
伊藤孝史 島根大学腎臓内科 診療教授
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 教授
佐田憲映 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 講師

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：白井丈一、白井俊明、篠崎有希、森山憲明、永井恵、樋渡昭、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯 同社会医学系疫学：高橋秀人
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学：榎野博史、森永裕士
名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 坪井直毅

研究要旨

厚生労働省「難治性腎疾患研究班」急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）WG では、RPGN の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より研究を行ってきた。過去の診療指針・ガイドラインの改訂を目標とし、エビデンスレベルの向上（前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）や診断基準・重症度分類の再検討等の問題点の解決に取り組んでいる。

A . 研究目的

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

B . 研究方法

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

難治性腎疾患研究班、難治性血管炎研究班と共同で作成した RPGN の約 60%を占める ANCA 関連血管炎を対象とした各施設全例登録の前向き観察研究である。両研究班に所属する全国 48 施設が参加し、平成 23 年春～平成 25 年 12 月の期間に症例登録を進めた(目標登録症例数 250 例)。本研究の特徴として、生体試料を含む各サンプルをバンク化している(血清、尿、RNA、腎生検パーチャルスライド、呼吸器画像)。

「RPGN アンケート調査」

平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。このアンケート調査の成果は過去の診療指針の基本データである。本年度は、疫学 WG と共同の二次調査として、平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施した。一次調査で RPGN 新規受療患者ありと回答のあった 289 診療科を対象に、郵送でのアンケート調査を実施した。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」平成 19～26 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」

指定難病の申請に向け、過去の診療指針で発表されていた診断基準、重症度分類の見直し作業を行った。

(倫理面への配慮)

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会にて承認を受けた(平成 15 年 9 月 29 日付通知番号 6 号)。「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)」に関しては、岡山大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を受けた(平成 23 年 3 月 23 日付)。JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析に関しては、日本腎臓学会腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会の承認を受けた(平成 26 年 12 月 26 日付)。

C . 研究結果

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

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳は、RPGN の代表的原因疾患である顕微鏡的多発血管炎(MPA) 198 例、他、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA) 28 例、多発血管炎性肉芽腫症(GPA) 53 例、分類不能型 42 例であった。登録 321 例のうち、171 例(53%)が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 198 例中 144 例(73%)と高頻度であり、続いて GPA 53 例中 19 例(36%)、分類不能型 42 例中 8 例(19%)であり、RPGN を呈した EGPA は含まれなかった(表 1)。RPGN 129 例の RPGN 臨床重症度は、平均スコア 4.6 ± 1.8 、grade 17 例、grade 69 例、grade 38 例、grade 5 例であり、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。サンプル収集に関しては、血清 247 例、尿 210 例、腎生検パーチャルスライド 84 例、呼吸器画像 245 例の登録時サンプルをバンク化している。

「RPGN アンケート調査」

平成 27 年 1 月 27 日現在、110 診療科(38.1%)より回答を得た。うち 98 診療科より RPGN 症例ありとの回答があり、RPGN 1,021 例のアンケートを回収した。平成 8 年アンケート調査開始からの累積症例数は 3,177 例に達している(図 1)。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆している。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 651 例(63.8%)と大半を占め、二番目はその他の RPGN 272 例(26.6%)であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 49 例(4.8%)、PR3-ANCA 陽性 RPGN 23 例(2.2%)、ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 19 例(1.9%)、両 ANCA 陽性 RPGN 7

例(0.7%)であった。また、臨床重症度はGrade I 319例(31.2%)、Grade II 529例(51.8%)、Grade III 150例(14.7%)、Grade IV 23例(2.3%)であり、平成14-18年の登録症例と比較し、Grade I症例が増加傾向にあった。

「JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析」JKDR/JRBRで登録された患者の中でRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで6.5%(1,403/21,471例)の頻度を占め(図2)、RPGNの51.3%(720例)をMPO-ANCA陽性腎炎が占め、64.4%(903例)が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。疾患別分類では、抗GBM抗体型腎炎の94.7%、MPO-ANCA陽性腎炎の90.0%、PR3-ANCA陽性腎炎の89.7%とその大半が半月体形成性GNであり、抗GBM抗体型腎炎は他腎炎と比較し腎機能低下(血清Cr3以上74.7%)、大量蛋白尿(3.5g/日 or g/gCr以上35.5%)を呈する傾向にあった。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91.7%(1,285/1,401例)は高リスク(赤ゾーン)群に該当した(図3)。

「RPGNの診断基準・重症度分類の再検討」

「RPGNの診療指針初版」「RPGNの診療指針第二版」の診断指針、臨床重症度、CKDのCGA分類ヒートマップを基本とし、RPGNの診断基準、重症度分類を再設定した。旧来の「RPGN早期発見のための診断指針」「診断基準：RPGNの疑い」(表2)、旧来の「RPGN確定診断指針」「診断基準：RPGNの確定診断」(表3)、旧来の「臨床所見のスコア化による重症度分類」「重症度分類(初期治療時および再発時用)」(表4)、「CGA分類ヒートマップ」「重症度分類(維持治療用)」(表5)に改訂、各案を設定した。同時にRPGNの寛解、再発の定義づけを検討した(表6)。

D. 考察

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

RPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究(RemIT-JAV-RPGN)を計画、開始した。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連2研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心のRPGN側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、

生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。さらに、現在、新たな複数研究班共同でのANCA関連血管炎の前向きコホート研究を計画中である。

平成8年のRPGN分科会設立当初から継続的に実施してきたRPGNアンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示している。現在、病型、重症度分類、治療内容、予後の経年的な変化に関して検討を進めている。

平成19年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されているJKDR/JRBRは、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症候群である。登録されたRPGN症例の臨床病理所見結果からJ-RBR臨床診断にRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ3番目の頻度を占め、MPO-ANCA陽性腎炎で約半数を占めることが示された。さらに臨床病理像の関連性(RPGNの頻度、半月体形成性腎炎の頻度)を明確にし、慢性腎臓病のCGA分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待される。今後はJKDR/JRBRの予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。最後に、2回のWG会議の中で、RPGNの診断基準、重症度分類、寛解・再発の定義の再検討を行った。これらの検討成果案を元に、現在、RPGN、抗GBM抗体腎炎の指定難病の申請作業を進めている。

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

英文論文

1. Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. Nephrol Dial Transplant Epub 2015 Jan 22

和文論文

1. 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、日本内科学会雑誌、第103巻、10号、2587-2593頁、2014年10月
2. 臼井丈一、山縣邦弘：日本のガイドラインと世界のガイドライン(3)：急速進行性糸球体腎炎の治療、医学のあゆみ、第249巻、第9号、812-816頁、2014年5月

2. 学会発表

1. 甲斐平康、臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ6 急速進行性糸球体腎炎、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月24日 口演
2. 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ6 RPGNと血漿交換 日本の現況を含めて、第35回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014年9月28日 口演
3. 平山浩一、小林正貴、臼井丈一、有村義宏、杉山斉、新田孝作、武曾恵理、和田隆志、山縣邦弘：ANCA型RPGNにおける肺病変の検討、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月5日 口演
4. 臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ22 ANCA関連血管炎、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月6日 口演
5. 臼井丈一、山縣邦弘、平山浩一、杉山斉、松尾清一：抗GBM抗体型RPGNに対するapheresis療法の有効性の検討、第59回日本透析医学会学術集会・総会、神戸、2014年6月14日 口演

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

表1. RemITJAV-RPGN 登録時患者背景

	EGPA	GPA	MPA	分類不能
	N=28	N=53	N=198	N=42
年齢(平均, SD) (中央値)	57±15 (60.5)	67±16 (68)	70±12 (73)	73±10 (74)
性別				
男性	9	20	93	17
女性	19	33	105	25
ANCA				
MPO-ANCA 陽性(%)	12(43%)	33(62%)	195(98%)	37(88%)
PR3-ANCA 陽性(%)	1(4%)	19(36%)	7(4%)	3(7%)
血清クレアチニン(mg/dl) (平均, SD)	0.63±0.18 (0.61)	1.60±1.77 (0.85)	3.20±3.20 (2.14)	1.27±1.48 (0.76)
RPGN(%)	0(0%)	19(36%)	144(73%)	8(19%)
間質性肺障害	8(29%)	10(19%)	89(45%)	31(74%)
CRP	4.58 ± 5.10 (2.77)	9.31 ± 5.7 (8.83)	7.00 ± 6.24 (6.1)	7.65 ± 5.86 (6.01)
BVAS(平均,SD)(中央値)	18.2 ± 6.2 (17.5)	19.0 ± 8.2 (20)	16.4 ± 5.7 (16)	12.4 ± 8.0 (13.5)

図1. RPGNアンケート調査 3, 177例：症例数および血清Cre年次推移

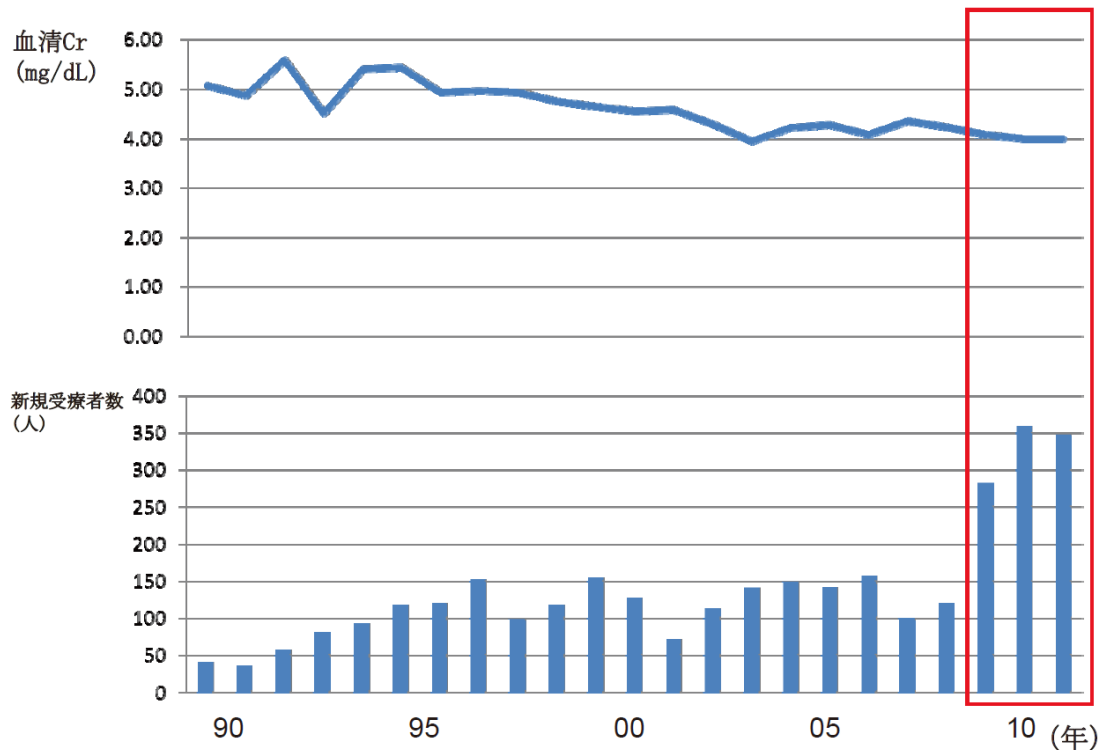


図2. 臨床診断に占めるRPGNの割合：6.5%

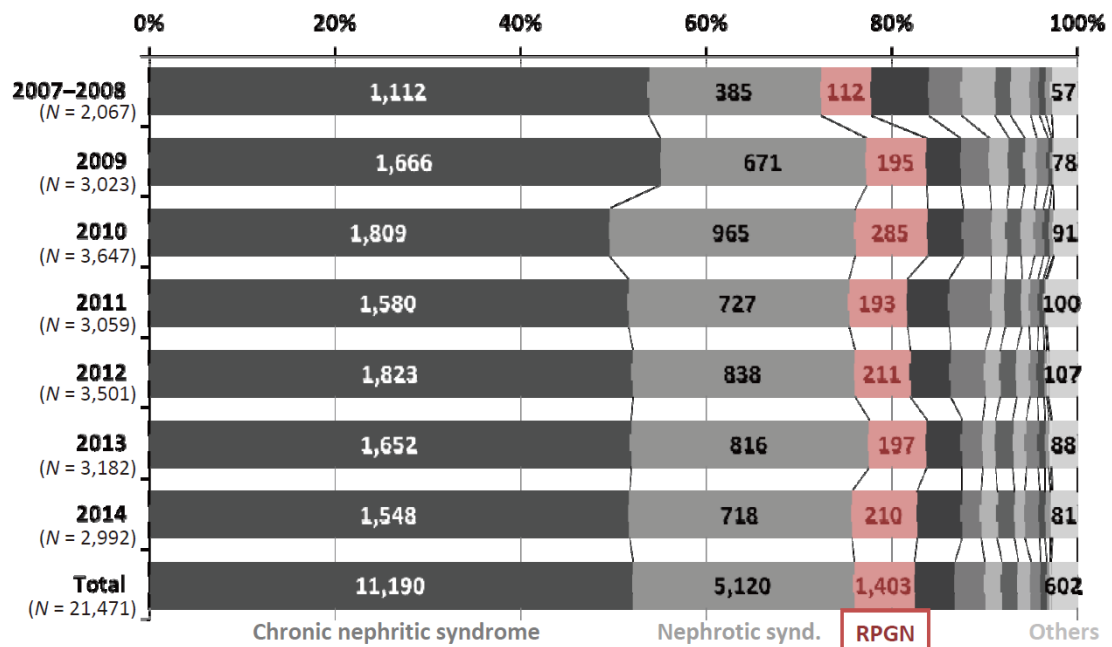


図3. CGA分類ヒートマップ：RPGN
2007-2014 J-RBR

CKD stage	A1 一日尿蛋白 < 0.15g and 随時尿蛋白/Cr比 < 0.15 and 尿蛋白定性 (-),(±)	A2 0.15g ≤ 一日尿蛋白 < 0.5g or 0.15 ≤ 随時尿蛋白/Cr比 < 0.5 or 尿蛋白定性 (1+)	A3 0.5g ≤ 一日尿蛋白 or 0.5 ≤ 随時尿蛋白/Cr比 or 尿蛋白定性 (2+),(3+),(4+)	Subtotal
G1	2 (0.1%)	4 (0.3%)	16 (1.1%)	22 (1.6%)
G2	6 (0.4%)	19 (1.4%)	33 (2.4%)	58 (4.1%)
G3a	7 (0.5%)	21 (1.5%)	64 (4.6%)	92 (6.6%)
G3b	8 (0.6%)	34 (2.4%)	163 (11.6%)	205 (14.6%)
G4	19 (1.4%)	50 (3.6%)	389 (27.8%)	458 (32.7%)
G5	14 (1.0%)	29 (2.1%)	523 (37.3%)	566 (40.4%)
Subtotal	56 (4.0%)	157 (11.2%)	1,188 (84.8%)	1,285 (91.7%) / 1,401 (100%)

表2. 急速進行性糸球体腎炎 <診断基準> (案)

急速進行性糸球体腎炎の疑い

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿, 円柱尿) を認める
- 2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m²
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3) を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

表3. 急速進行性糸球体腎炎 <診断基準> (案)

急速進行性糸球体腎炎の確定診断

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する (病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3ヶ月以内に30%以上のeGFRの低下を目安とする。
- 2) 血尿 (多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の 1) と 2) を認める場合には「急速進行性糸球体腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し 3) を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

表4. 急速進行性糸球体腎炎 <重症度分類> (案)

重症度分類は、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いる。
 ●臨床所見のスコア化による重症度分類（初期治療時および再発時用）

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	[] < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ [] < 6	60 ~ 69		2.6 ~ 10
2	6 ≤ []	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0 ~ 2
Grade II	3 ~ 5
Grade III	6 ~ 7
Grade IV	8 ~ 9

※肺病変には、肺胞出血、間質性肺炎、肺結節影、肺浸潤影を含む。

表5. 急速進行性糸球体腎炎 <重症度分類> (案)

●臨床所見のスコア化による重症度分類（維持治療用）

重症度	血清クレアチニン (mg/dL)	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)
Grade I	< 3	< 60	無	< 2.6
Grade II	3 ~ 5	60 ~ 69		2.6 ~ 10
Grade III	6 ~ 7	≥ 70	有	> 10
Grade IV	透析療法			

※重症度は、血清クレアチニン、年齢、肺病変の有無、血清 CRP のスコア化による重症度分類。CKD の重症度は、血清クレアチニン、年齢、肺病変の有無、血清 CRP のスコア化による重症度分類。CKD の重症度は、血清クレアチニン、年齢、肺病変の有無、血清 CRP のスコア化による重症度分類。

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね0.5年経過した時点とする。

表6. 急速進行性糸球体腎炎 寛解と再燃の定義（案）

●寛解

腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。

●再発

一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。

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

疾患登録・調査研究分科会：ネフローゼ症候群ワーキンググループ

責任研究分担者

丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科

研究分担者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

研究協力者

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腎・免疫・内分泌代謝内科学
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
奥田誠也 久留米大学医学部腎臓内科
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学
成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学
西野友哉 長崎大学病院第二内科
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学
岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科
木村健二郎 JCOH 東京高輪病院
柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
石村栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎臓内科
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
椿原美治 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
森 典子 静岡県立総合病院腎臓内科
武田朝美 名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科
稲熊大城 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター血液浄化療法部
福永 恵 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
井ノ上 逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門
山本陵平 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室
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
和田健彦	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
安藤昌彦	名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター
秋山真一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群は、腎疾患の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。また、本研究を進める中で、本邦のネフローゼ症候群には海外からの報告とは違う臨床的特徴があることがわかってきた。本研究では、ネフローゼ症候群の診断および治療をより確実かつ安全なものにするために疫学調査とその解析を行った。

従来、本邦におけるネフローゼ症候群の疫学情報（寛解率、再発率、腎機能低下、発症原因、治療法の有効性）の検討は十分でなかった。厚生労働省平成 22 年度進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を行った。JNSCS には有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録された。JNSCS は、微小変化型ネフローゼ症候群の前向きコホートとしては世界最大である。また、日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大である。本年度は、57 施設より登録された 380 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。2014 年末時点、追跡期間中央値 4.1 年（四分位 2.8-4.8）である。微小変化型ネフローゼ症候群（157 例（41.3%））と膜性腎症（152 例（40.0%））の頻度が高く、次に頻度が高かったのが巣状分節性糸球体硬化症（38 例（10.0%））であり、上記三疾患が全体の 90%以上を占めた。副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 344 例（90.5%）と諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率が高かった。

観察期間中 23 例の死亡が観察され、うち 12 例（52.2%）は感染症死であった。免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は 0.09（95%信頼区間 0.12-0.17）および 0.18（0.06-0.28）であり、膜性腎症は 0.07（0.03-0.12）および 0.10（0.05-0.16）であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。末期腎不全の発症数は 14 例（3.7%）であった。

観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 155 例中 147 例（94.8%）、膜性腎症 152 例中 101 例（66.4%）、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 26 例（70.3%）、その他 33 例中 20 例（60.6%）であった。また、1 年経過時における完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97（0.93-0.99）、膜性腎症 0.60（0.61-0.77）、巣状分節性糸球体硬化症 0.77（0.57-0.88）、その他 0.64（0.43-0.78）であった。

微小変化型ネフローゼ症候群では、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告されているが、予後に及ぼすその臨床的重要的についてはほとんど報告されていない。そこで、今回急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価した。血清 Cre の上昇 (Δ SC) の大きさを群分けしたところ、 Δ SC が大きい群では寛解しにくいという結果が得られた。多変量解析でも、 Δ SCr のみが寛解予測因子として同定された (per 1 mg/dL, 0.41 [0.21-0.79], $P=0.008$)。微小変化型ネフローゼ症候群では、急性腎障害は完全寛解になりにくさを予測する因子として有用である。

難治性ネフローゼ症候群分科会では、ネフローゼ症候群の寛解率、再発率、腎機能低下、治療法の有効性を検討するための疫学調査研究を行っている。今回は、以下の点に関して解析したので報告する。

- 1) 登録症例の原疾患と治療
- 2) 生命予後
- 3) 腎機能予後
- 4) 尿蛋白予後

5) 微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎障害と完全寛解

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)

A. 研究目的

平成 6 年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約 20%、微小変化群約 30%、巣状糸球体硬化症約 10%、膜性増殖性糸球体腎炎約 10%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎約 10%といわれる。ネフローゼ症候群のう

ち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例）に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

今回15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認することを目的とする。

B. 研究方法

日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー/腎生検レジストリーを使用した中央登録による特発性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究としてJNSCSを行った。

1) 対象

本試験参加施設で試験開始後に新たに診断された、ネフローゼ症候群診療指針に定める診断基準を満たす原発性ネフローゼ症候群を対象とした。

2) 除外基準

- 1) 二次性ネフローゼ症候群(糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎障害、肝炎ウイルスによる腎障害、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎)。
- 2) インフォームドコンセントを得られない患者

3) イベントの定義

- (1) 治療効果判定基準
ステロイド、ステロイド・パルス療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率(1型、2型)
寛解・無効については以下のように定義する。
完全寛解 尿蛋白の消失
不完全寛解1型 尿蛋白1g/day未満 血清アルブミン3.0g/dl以上
不完全寛解II型 尿蛋白1g/day以上 3.5g/day未満
無効 尿蛋白3.5g/day以上 血清アルブミン値3.0g/dl未満
再発 完全寛解に至った後、尿蛋白が1g/dayを超えて連続して出現した場合

(2) ステロイド+免疫抑制薬療法での完全寛解到達率、不完全寛解到達率(不完全寛解1型、2型)

(3) 腎機能低下のエンドポイント(血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植)

(4) 死亡

4) アウトカム

(1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率

(2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性(完全寛解、不完全寛解、無効)

(3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症

(4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

5) 目標症例数

300例

日本において発症する原発性ネフローゼ症例の可能な限り多数の登録を目指す。

6) 登録期間

2009年1月1日より、2010年12月31日、追跡期間：最終登録後5年、2015年12月31日、総研究期間：7年

7) 統計解析

上記エンドポイントの推定累積発症率をKaplan-Meier曲線によって算出する。また、それぞれのエンドポイントの臨床的予測因子を、Cox比例ハザードモデル等の生存解析的手法を用いて同定する。上記の統計解析は、R、STATA、SPSS等の統計パッケージを用いて行う。

8) 登録時、治療開始時、その後継続的に収集するデータ項目

- (1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 病理分類[項目選択]、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン値、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン値、(15) BUN、(16) ヘモグロビン値、(17) 血清総コレステロール値、(18) LDLコレステロール値、(19) HDLコレステロール、(20) 中性脂肪(21) HbA1cの21項目である。

(倫理面への配慮)

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、そのためには、倫理委員会又はIRB(Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。本研究は日本腎臓学会の倫理委員会承認された。

本研究は、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、腎生検標本を使用するため、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による、腎臓病総合レジストリーへの参加の確認（インフォームドコンセント）と本研究への参加の確認（インフォームドコンセント）が必要である。腎臓学会の倫理委員会で JKDR と JNSCS の一括同意を得ることが承認されれば、同意に関しては一括同意も可能である。

腎臓学会ホームページ上でも、(1) 研究が実施されていること、(2) 研究への参加施設を公開する。また、患者には腎臓学会および各施設のホームページ上で、(1) 本研究が実施されていることと、(2) 本研究への参加施設が公開されている。

個人情報の取り扱いについて

登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、腎臓病総合レジストリー（JKDR）に記入する。今回 JNSCS データセンターに収集される情報には、第三者が直接、患者を同定できるものは含まれておらず、匿名化される。

C. 研究結果

1) 登録症例の原疾患

57施設より登録された380名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。微小変化型ネフローゼ症候群（157例（41.3%））と膜性腎症（152例（40.0%））の頻度が高く、次に頻度が高かったのが巣状分節性糸球体硬化症（38例（10.0%））であり、上記三疾患が全体の90%以上を占めた（表1）。全疾患のうち、副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が344例（90.5%）であった。諸外国と比較して、免疫抑制療法の投与率が非常に高い事も JNSCS の特徴である（表1）。

表1 JNSCS 登録患者の病理型別分類

	合計 [人(%)]	免疫抑制療法[人(%)]
微小変化型ネフローゼ症候群	157 (41.3)	155 (98.7)
膜性腎症	152 (40.0)	130 (85.5)
巣状分節性糸球体硬化症	38 (10.0)	35 (92.1)
NOS variant	18 (4.7)	16 (93.9)
Tip variant	16 (4.2)	15 (93.8)
Per hilar variant	2 (0.5)	2 (100.0)
Collapsing variant	1 (0.3)	1 (100.0)
Cellular variant	1 (0.3)	1 (100.0)
その他	33 (8.7)	24 (72.7)
IgA腎症	14 (3.7)	11 (78.6)
膜性増殖性糸球体腎炎	9 (2.4)	7 (77.8)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (非IgA腎症)	5 (1.6)	3 (50.0)
半月体形成性糸球体腎炎	2 (0.5)	1 (50.0)
腎内増殖性糸球体腎炎	2 (0.5)	2 (100.0)
合計	380 (100.0)	344 (90.5)

血圧はほとんどが正常範囲にあり、腎機能も正常範囲のものが多かった（表2）。しかしながら、FSGSにおいては、腎機能が中央値でCr 1.17 mg/dL

とやや低下していた。尿蛋白は、微小変化型ネフローゼ症候群 5.8g/day、膜性腎症 4.6g/day、巣状分節性糸球体硬化症 7.7g/day と膜性腎症で少ない傾向にあった。

表2 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）

	MCD	次編	MN	次編	FSGS	次編	その他	次編
人数	157	152	38	33	24	27	24	27
免疫抑制療法 [人(%)]	155 (98.7)	130 (85.5)	35 (92.1)	33	24 (100.0)	24 (72.7)	24 (100.0)	24 (100.0)
年齢 (歳)	42 (26-61)	0	67 (59-75)	0	62 (29-73)	0	58 (46-71)	0
男性 [人(%)]	90 (57.3)	0	84 (55.3)	0	25 (65.8)	0	19 (57.6)	0
女性 [人(%)]	146 (93.0)	0	127 (85.2)	0	36 (94.7)	0	25 (75.8)	0
BMI (kg/m ²)	23.9±4.3	3	23.6±3.5	6	23.4±3.8	1	23.1±3.6	0
収縮期血圧 (mmHg)	121±15	2	128±19	4	134±17	0	136±16	0
拡張期血圧 (mmHg)	73±11	2	75±13	4	80±13	0	78±11	0
クレアチニン (mg/dL)	0.9 (0.7-1.2)	0	0.9 (0.7-1.1)	0	1.2 (0.9-1.7)	0	1.1 (0.8-1.7)	0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	70 (46-85)	16	61 (46-73)	1	51 (29-61)	0	52 (29-63)	1
尿蛋白 (g/日 or g/gCr)	7.0 (4.4-10.3)	0	4.7 (3.1-6.4)	0	6.0 (4.3-8.8)	0	5.5 (5.0-7.6)	0
総蛋白 (g/dL)	4.4±0.7	0	4.9±0.8	3	4.5±0.8	0	5.3±0.8	0
アルブミン (g/dL)	1.7±0.6	1	2.1±0.6	1	1.9±0.7	0	2.5±0.4	0
TCHO (mg/dL)	402 (314-492)	22	288 (239-354)	22	359 (258-420)	5	298 (245-335)	4
LDL-C (mg/dL)	261 (190-329)	47	179 (140-232)	44	242 (170-274)	15	170 (144-227)	10
HDL-C (mg/dL)	72 (58-84)	50	58 (48-74)	48	57 (45-73)	18	57 (43-68)	9
総脂質 (mg/dL)	195 (54-698)	32	184 (50-1051)	33	224 (73-601)	9	147 (55-633)	6
HbA1c (%)	5.4±1.3	61	5.4±0.5	60	5.5±1.0	15	5.3±0.5	14
ヘモグロビン (g/dL)	14.2±2.0	4	12.5±2.1	6	13.1±2.1	2	11.7±2.5	0
平均値±標準偏差、中央値 (25%-75%)								

初期治療として免疫抑制療法開始後1ヶ月以内に投与された薬剤は、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、その他の疾患において、経口プレドニゾロンが98.1%、93.8%、100.0%、100.0%であった。静注メチルプレドニゾロンは、27.7%、19.4%、28.6%、54.2%に投与されていた。シクロスポリン投与率は、微小変化型ネフローゼ症候群で低く（15.5%）、膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症（46.5%、42.9%）で高かった（表3）。

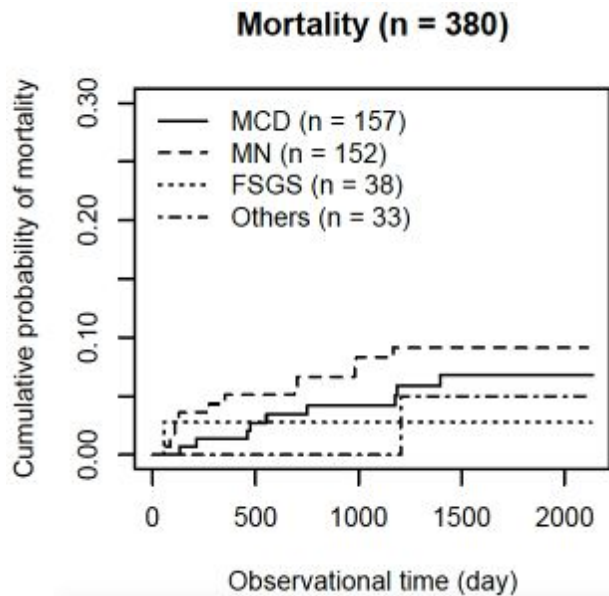
表3 免疫抑制療法開始後1ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

	MCD	次編	MN	次編	FSGS	次編	その他	次編
人数	157	152	38	33	24	27	24	27
免疫抑制療法 [人(%)]	155 (98.7)	130 (85.5)	35 (92.1)	33	24 (100.0)	24 (72.7)	24 (100.0)	24 (100.0)
免疫抑制療法開始時期 [月の範囲]								
プレドニゾロン [人(%)]	152 (96.1)	0	121 (93.8)	0	35 (100.0)	0	24 (100.0)	0
静注メチルプレドニゾロン [人(%)]	43 (27.7)	0	25 (19.4)	0	13 (28.6)	0	13 (54.2)	0
シクロスポリン [人(%)]	24 (15.5)	0	0 (0.0)	0	15 (42.9)	0	6 (25.0)	0
シタラピム [人(%)]	2 (1.3)	0	10 (7.6)	0	0 (0.0)	0	1 (4.2)	0
シタキホスファミド [人(%)]	3 (1.9)	0	0 (0.0)	0	1 (2.5)	0	0 (0.0)	0
タクロリムス [人(%)]	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
リシネジマブ [人(%)]	3 (1.9)	0	0 (0.0)	0	1 (2.5)	0	0 (0.0)	0

2) 生命予後

2014年末時点において追跡期間は中央値4.1年（四分位2.8-4.8）であり、23例の死亡が観察された（図1）。原疾患別の死亡数は、微小変化型ネフローゼ症候群9例（感染症6例、悪性腫瘍1例、心疾患1例、外傷1例）、膜性腎症12例（感染症5例、悪性腫瘍5例、心疾患1例、呼吸器疾患1例）、巣状分節性糸球体硬化症1例（感染症）、その他1例（悪性腫瘍）であり、23例中12例（52.2%）は感染症死であった。なお死亡例の免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢の最小値は54歳であった。

図1 累積全死亡率（全症例 380 例）

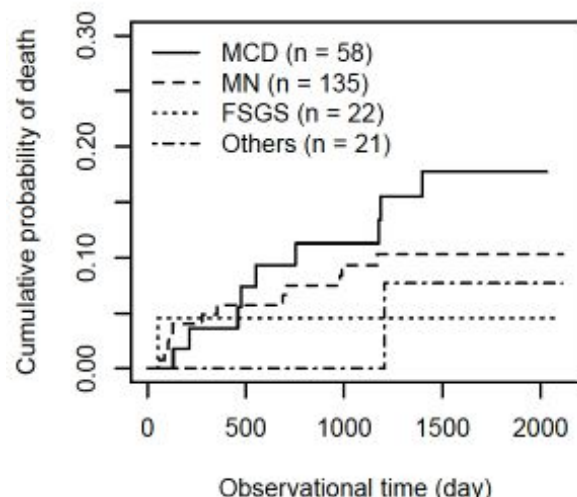


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

微小変化型ネフローゼ症候群は、その他の疾患に比較して、若年層の比率が高いため、免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳のサブグループ解析（236 例）を行った（図 2）。微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は 0.09（95%信頼区間 0.12-0.17）および 0.18（0.06-0.28）であり、膜性腎症は 0.07（0.03-0.12）および 0.10（0.05-0.16）であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。

図2 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳の累積全死亡率

Mortality (age ≥ 50 yr, n = 236)



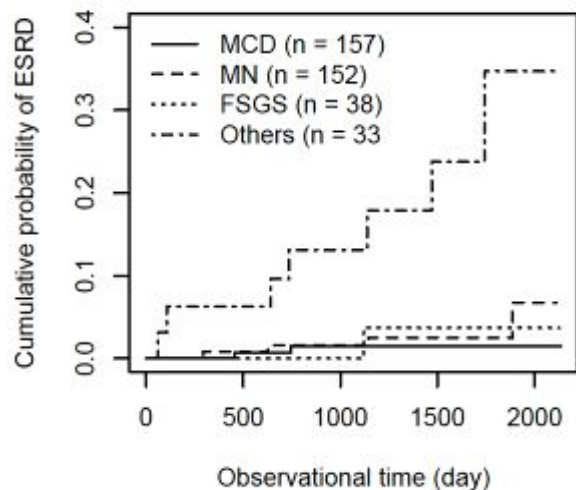
MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

3) 腎機能予後

追跡期間中央値 4.1 年（四分位 2.8-4.8）における死亡例 23 人（6.15）に対して、末期腎不全の発症数は 14 例（3.7%）であった。微小変化型ネフローゼ症候群 2 例（1.3%）、膜性腎症 4 例（2.6%）、巣状分節性糸球体硬化症 1 例（2.7%）に比較して、その他の末期腎不全発症率が高かった（7 例 [21.2%]）（図 3）。

図3 累積末期腎不全発症率

ESRD (n = 380)

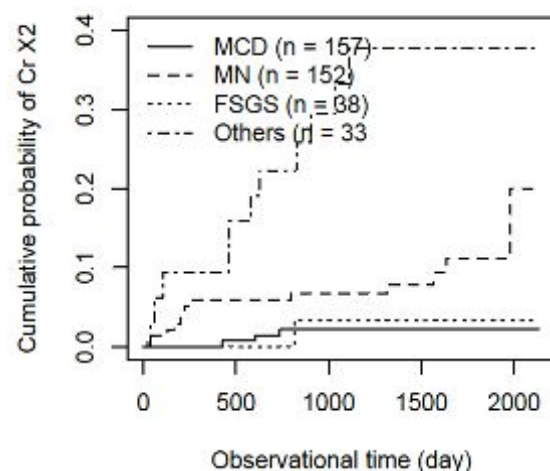


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの 2 倍化（図 4）の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例（1.9%）、膜性腎症 13 例（8.6%）、巣状分節性糸球体硬化症 1 例（2.7%）に、その他 11 例（33.3%）であった（図 4）。

図4 血清クレアチニン 2 倍化の累積発症率

100% increase in SCr (n = 380)

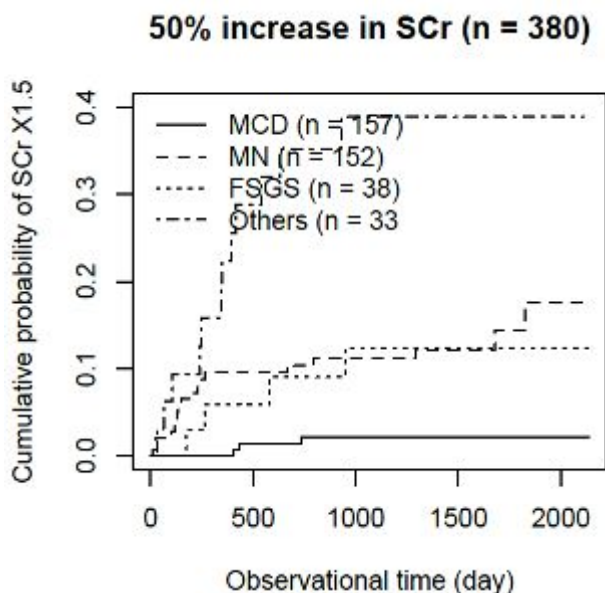


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

血清クレアチニンの 1.5 倍化（図 4）の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例（1.9%）、膜性腎

症 18 例(11.8%)、巣状分節性糸球体硬化症 4 例(10.8%)に、その他 12 例(36.4%)であった(図 5)。腎機能予後は、微小変化型ネフローゼ症候群が最も良好であり、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症は同等であり、その他が最も不良であった。

図 5 血清クレアチニン 1.5 倍化の累積発症率

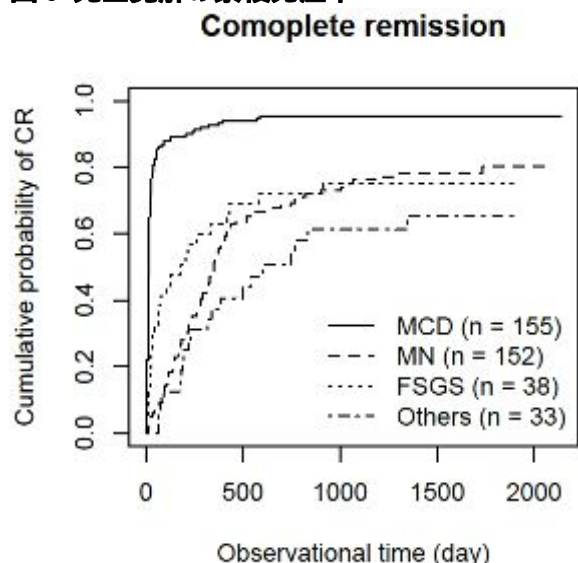


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

4) 尿蛋白予後

尿蛋白 < 0.3g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 0.3) で定義される完全寛解は、免疫抑制療法開始前(あるいは腎生検前)の尿蛋白 < 0.3g/日 377 例中 294 例に認められた。原疾患別の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群において 155 例中 147 例(94.8%)、膜性腎症において 152 例中 101 例(66.4%)、巣状分節性糸球体硬化症において 37 例中 26 例(70.3%)、その他 33 例中 20 例(60.6%)に認められた(図 6)。1 年時の累積完全寛解率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.93 (0.87-0.96)、膜性腎症 0.53 (0.44-0.61)、巣状分節性糸球体硬化症 0.63 (0.42-0.76)、その他 0.37 (0.18-0.52)であった。

図 6 完全寛解の累積発症率

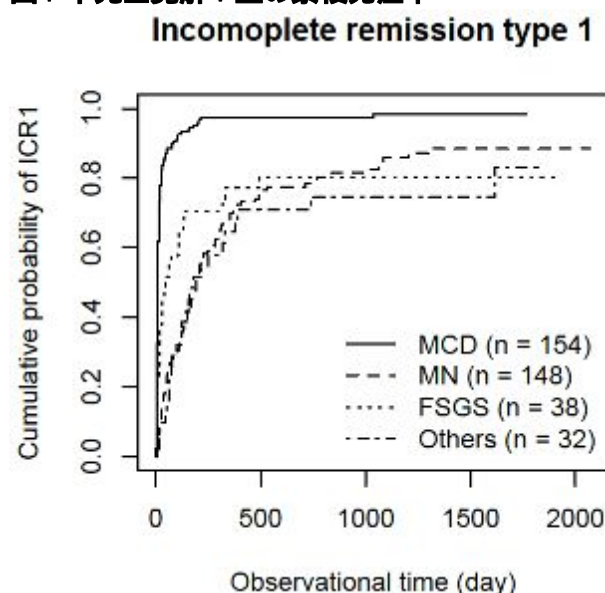


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

尿蛋白 < 1.0g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 1.0) で定義される不完全寛解 I 型は、免疫抑制療法開始前(あるいは腎生検前)の尿蛋白

1.0g/日の 371 例中 313 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 I 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 154 例中 150 例(97.4%)、膜性腎症 148 例中 111 例(75.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 28 例(75.7%)、その他 32 例中 24 例(75.5%)であった(図 7)。1 年時の累積完全寛解率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97 (0.93-0.99)、膜性腎症 0.60 (0.61-0.77)、巣状分節性糸球体硬化症 0.77 (0.57-0.88)、その他 0.64 (0.43-0.78)であった。

図 7 不完全寛解 I 型の累積発症率

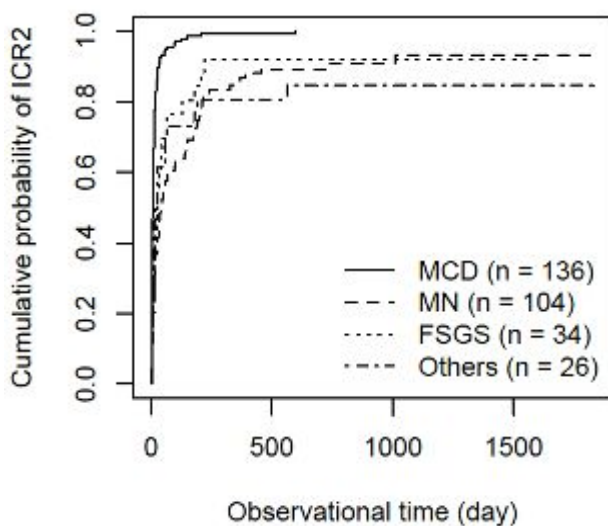


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

尿蛋白 < 3.5g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 3.5) で定義される不完全寛解 II 型は、免疫抑制療法開始前 (あるいは腎生検前) の尿蛋白 3.5g/日の 299 例中 277 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 II 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 136 例中 136 例 (100.0%)、膜性腎 104 例中 90 例 (86.5%)、巣状分節性糸球体硬化症 26 例中 22 例 (87.9%)、その他 26 例中 22 例 (84.6%) であった (図 8)。1 年累積発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.99 (0.95-1.00)、膜性腎症 0.14 (0.77-0.91)、巣状分節性糸球体硬化症 0.92 (0.71-0.98)、その他 0.81 (0.58-0.91) であった。

図 8 不完全寛解 II 型の累積発症率

Incomplete remission type 2



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

平成 26 年度は、微小変化型ネフローゼ症候群の完全寛解および再発予測因子に注目して、下記の解析を行った。

5) 微小変化型ネフローゼ症候群における急性腎障害と完全寛解

近年、様々な領域において急性腎障害の発症が、その後の生命予後、心血管系疾患、慢性地蔵病等の様々な疾患の発症予測因子である事が報告されている。

微小変化型ネフローゼ症候群では、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告されているが、予後に及ぼすその臨床的重要的についてはほとんど報告されていない。

本研究の目的は、急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価することである。

対象は、JNSCS に登録された微小変化型ネフローゼ症候群 157 例のうち、免疫抑制療法無し (2

例) 免疫抑制療法開始時の年齢 14 歳以下 (3 例)、免疫抑制療法開始時の尿蛋白 3.5g/日 (あるいは g/gCr) 未満 (14 例) 免疫抑制療法開始前の血液透析の施行歴 (14 例) 欠損値無し (2 例) を除外した 122 例を対象にした。

暴露因子である急性腎障害の指標 Δ SCr を下記の通り定義した。

・推定発症前血清クレアチニン (mg/dL) = 免疫抑制療法開始時、免疫抑制療法開始後 1 ヶ月、2 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の血清クレアチニンの最低値

・ Δ SCr (mg/dL) = 免疫抑制療法開始前血清クレアチニン - 推定発症前血清クレアチニン

Δ SCr は、0.00-0.29、0.30-0.69、0.70-1.19、1.20 以上の 4 群に分類し (Wang HE et al. Nephrol Dial Transplant 2013, 28: 1447-54)、アウトカム予測能を評価した。

アウトカムは、免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解 (尿蛋白 < 0.3) である。

アウトカム予測因子の同定は、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。比例ハザード性は Schenfeld 残差を用いて行った。

微小変化型ネフローゼ症候群 122 例の患者背景を表 4 に示す。 Δ SCr 0.00-0.29、0.30-0.69、0.70-1.19、1.20-3.13 (最大値) はそれぞれ 81 例、24 例、8 例、9 例であった。 Δ SCr 高値群は、免疫抑制療法開始前の尿蛋白が多く、血清クレアチニンが高い傾向が認められた。免疫抑制療法開始後の 1 ヶ月後の以内の完全寛解は、それぞれ 68 例 (84.0%)、18 例 (75.0%)、4 例 (50.0%)、4 例 (44.4%) であり、 Δ SCr 高値群において明らかに低下する傾向が認められた。追跡期間 12 ヶ月以内の完全寛解は、それぞれ 75 例 (92.6%)、23 例 (95.8%)、8 例 (100%)、8 例 (88.9%) で認められ、完全寛解に至った症例における完全寛解までの期間は、それぞれ中央値 11 日 (四分位 8-18)、15 日 (11-27)、31 日 (26-51)、31 日 (20-93) であった。推定発症前血清クレアチニンである免疫抑制療法開始後 12 ヶ月間の最低血清クレアチニンは、それぞれ中央値 0.68 (四分位 0.57-0.80)、0.70 (0.62-0.86)、0.81 (0.70-0.89)、1.06 (0.75-1.15) であった。

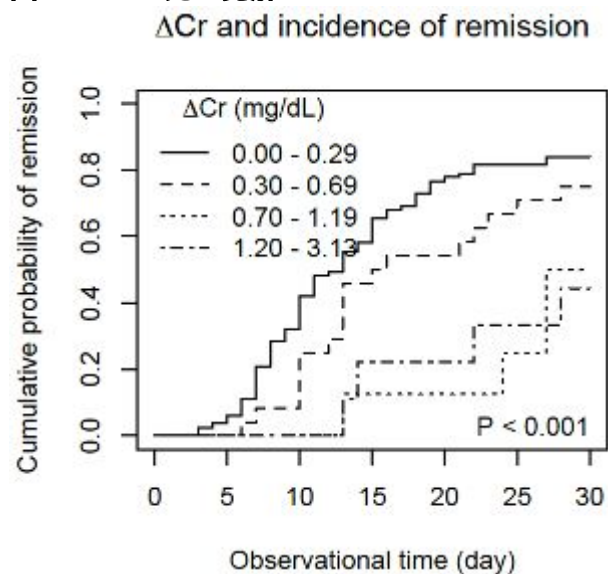
表 4 微小変化型ネフローゼ症候群 122 例の患者背景およびアウトカム

	ΔSCr (mg/dL)				P-trend
	0.00 - 0.29	0.30 - 0.69	0.70 - 1.19	1.20 - 3.13	
Number	81	24	8	9	
Clinical characteristics before immunosuppressive therapy					
Age (year)	39 (27, 58)	45 (25, 70)	24 (20, 35)	43 (29, 61)	0.856
Male (n [%])	39 (48.1)	20 (83.3)	8 (100.0)	6 (66.7)	
Body mass index (kg/m ²)	23.5±4.0	24.2±4.3	25.8±4.6	27.7±3.1	0.006
Hypertension (n [%]) [†]	14 (17.3)	5 (20.8)	4 (50.0)	4 (44.4)	
UP (g/day or g/g) [‡]	7.4 (5.1, 10.0)	6.6 (5.4, 11.0)	14.5 (10.5, 18.1)	8.7 (8.0, 11.7)	0.012
SCr (mg/dL)	0.72 (0.64, 0.87)	1.19 (1.00, 1.30)	1.80 (1.75, 1.97)	3.30 (2.64, 4.14)	0.002
Serum albumin (mg/dL)	1.6 (1.4, 2.1)	1.2 (1.0, 1.7)	1.6 (1.5, 1.9)	1.5 (1.4, 2.1)	0.116
Use of immunosuppressive drugs and remission within 1 month of immunosuppressive therapy					
Corticosteroid (n [%])	80 (98.8)	24 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	
Cyclosporin (n [%])	9 (11.1)	2 (8.3)	2 (25.0)	1 (11.1)	
Mizoribine (n [%])	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Rituximab (n [%])	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Remission (n [%])	68 (84.0)	18 (75.0)	4 (50.0)	4 (44.4)	
Clinical characteristics within 12 months of immunosuppressive therapy					
Remission (n [%])	75 (92.6)	23 (95.8)	8 (100.0)	8 (88.9)	
Time to remission [§] (day)	11 (8, 18)	15 (11, 27)	31 (26, 51)	31 (20, 93)	0.002
Lowest SCr (mg/dL)	0.68 (0.57, 0.80)	0.70 (0.62, 0.86)	0.81 (0.70, 0.89)	1.06 (0.75, 1.15)	0.004

Mean ± SD, median (min - max), median (25%, 75%)
 SCr, serum creatinine; UP, urinary protein
[†]Systolic blood pressure ≥140 mmHg, diastolic blood pressure ≥90 mmHg, and/or use of antihypertensive drugs before immunosuppressive therapy
[‡]Urinary protein/creatinine ratio (g/g) if urinary protein (g/day) was unavailable.
[§]n = 27
[¶]Only patients with remission

図 9 は、ΔSCr のカテゴリー別の免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解の累積発症率である。明らかに ΔSCr 高値群の累積発症率が低かった。

図 9 ΔSCr と完全寛解



多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、寛解予測因子の同定を行った。免疫抑制療法開始時の所見のみを独立因子として組み込んだモデルでは、男性 (vs. 女性, 多変量補正ハザード比 2.03 [95%信頼区間 1.19-3.46], $P=0.009$) および免疫抑制療法開始時血清クレアチン (per 1 log mg/dL, 0.25 [0.12-0.53], $P<0.001$) が完全寛解予測因子として同定された (図 5 の model 1)。

免疫抑制療法開始時血清クレアチンは、推定発症前クレアチンである免疫抑制療法開始後 12 ヶ月間の最低血清クレアチンと ΔSCr の和である。したがって、免疫抑制療法開始時血清クレアチンの代わりに、推定発症前クレアチンと ΔSCr を独立因子として多変量補正 Cox 比例ハザードモデルに組み込んだ結果、ΔSCr のみが寛解予測因子として同定された (per 1 mg/dL, 0.41 [0.21-0.79], $P=0.008$) (図 5 の model 2)。

表 5 免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解予測因子の同定 (Cox 比例ハザードモデル)

	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 [†]		Multivariate model 2 [‡]	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Predictors before immunosuppressive therapy						
Age (per 10 year)	0.88 (0.78, 0.98)	0.024	0.92 (0.81, 1.04)	0.201	0.90 (0.79, 1.02)	0.092
Male	1.04 (0.68, 1.59)	0.848	2.03 (1.19, 3.46)	0.009	1.58 (0.93, 2.68)	0.092
Body mass index (per 1 kg/m ²)	0.94 (0.89, 0.99)	0.032	0.98 (0.92, 1.04)	0.439	0.97 (0.92, 1.03)	0.300
Hypertension	0.62 (0.35, 1.08)	0.093	1.05 (0.56, 1.96)	0.890	1.03 (0.55, 1.93)	0.935
UP (per 1 log g/day or g/g)	0.80 (0.53, 1.19)	0.263	0.87 (0.55, 1.36)	0.544	0.86 (0.55, 1.34)	0.510
Serum albumin (per 1 log g/dL)	0.65 (0.36, 1.18)	0.156	0.63 (0.35, 1.13)	0.124	0.70 (0.38, 1.27)	0.236
SCr (per 1 log mg/dL)	0.38 (0.23, 0.63)	<0.001	0.25 (0.12, 0.53)	<0.001		
Lowest SCr (per 1 log mg/dL)	0.24 (0.09, 0.69)	0.008			0.61 (0.23, 1.62)	0.324
ΔSCr (per 1 mg/dL)	0.44 (0.26, 0.75)	0.002			0.41 (0.21, 0.79)	0.008

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SCr, serum creatinine; UP, urinary protein
[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas

免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解に及ぼす ΔSCr の影響を明らかにするために、ΔSCr のカテゴリーと完全寛解の関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した (表 6)。ΔSCr 0.00-0.29 mg/dL と比較すると、比較的軽度な上昇である ΔSCr 0.30-0.69 mg/dL においても統計学的に優位なハザード比の低下が確認された (0.41 [0.23-0.79], $P=0.007$)。ΔSCr 0.70-1.19 mg/dL および 1.20-3.13 mg/dL 群のハザード比はさらに低下していたが、両者ほぼ同等の値であった (ΔSCr 0.70-1.19 群 0.28 [0.09-0.89], $P=0.032$; ΔSCr 1.20-3.13 群 0.32 [0.11-0.97], $P=0.043$)。

表 6 ΔSCr カテゴリーと免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の完全寛解 (Cox 比例ハザードモデル)

ΔSCr	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 [†]		Multivariate model 2 [‡]	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
0.00 - 0.29 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
0.30 - 0.69	0.59 (0.34, 1.02)	0.059	0.51 (0.28, 0.92)	0.025	0.41 (0.22, 0.79)	0.007
0.70 - 1.19	0.36 (0.13, 1.02)	0.054	0.23 (0.08, 0.68)	0.008	0.28 (0.09, 0.89)	0.032
1.20 - 3.13	0.27 (0.10, 0.76)	0.013	0.32 (0.11, 0.93)	0.037	0.32 (0.11, 0.97)	0.043

Median (range)
 CI, confidence interval; HR, hazard ratio
[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas
[‡]Adjusted for age, gender, and the lowest serum creatinine within 1 year of immunosuppressive therapy.
[§]Adjusted for the covariates in multivariate model 1 plus body mass index, hypertension, urinary protein, and serum albumin before immunosuppressive therapy.

D. 考察

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) には全国の主たる医療施設の多くが参加し、日本腎臓学会の登録事業 (J-RBR/J-KDR) と連携する

形で順調に進行している。有効症例数 396 例の一次ネフローゼ症候群が登録されている。今回 5 年延長が決定したことで、合計 10 年の長期コホートなる予定である。これは、世界的にみても有数の前向きコホートである。

本年度は、57 施設より登録された 380 名の一次ネフローゼ症候群を解析対象とした。内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群 (41.3%)、膜性腎症 40.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 (10.0%) であり、上記三疾患が全体の 90%以上を占めた。副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与された症例が 344 例 (90.5%) と諸外国と比較して診断 1 ヶ月以内に多くの症例で免疫抑制薬が投与されるとい実態が明らかになった。さらに、会議の討議の中で、免疫抑制療法の方法に地域差、施設差、さらには医師間の個人差が大きいことがわかった。

ネフローゼ症候群においては、死亡も大きな課題であることが明らかになった。特に感染症対策は重要な課題である。実際、観察期間中 23 例の死亡が観察され、うち 12 例 (52.2%) は感染症死であった。免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢 50 歳に限定すると、微小変化型ネフローゼ症候群の 2 年および 4 年累積死亡率は 0.09 (95%信頼区間 0.12-0.17) および 0.18 (0.06-0.28) であり、膜性腎症は 0.07 (0.03-0.12) および 0.10 (0.05-0.16) であり、膜性腎症よりも微小変化型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。つまり、従来予後良好と考えられていた微小変化型ネフローゼ症候群は特に高齢者においては生命予後不良な疾患と位置づけられる。

観察期間中の完全寛解発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 155 例中 147 例 (94.8%)、膜性腎症 152 例中 101 例 (66.4%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 26 例 (70.3%)、その他 33 例中 20 例 (60.6%) と、蛋白尿に関しては治療反応性は比較的良好と言える。

今回急性腎障害の発症が完全寛解に及ぼす影響を評価したところ、急性腎障害の存在は完全寛解になりにくさを予測する因子であることがわかった。

E . 結論

- 1 . JNSCS 研究により、日本のネフローゼ症候群の実態が明らかになりつつある。
- 2 . 今後、こうした解析結果をもとに、ネフローゼ症候群の重症度分類の基準を検討していく必要がある。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 横山仁、丸山彰一:ネフローゼ症候群の最近の話題. 日本腎臓学会誌. 56(4): 460-463.2014
2. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014; 85(3):641-8.
3. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Nov 21. [Epub ahead of print]
4. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014.9(10): e110376.
5. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
6. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014.9(6):e100835.

2 . 学会発表

1. Makoto Yamaguchi. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. the 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2014).2014 年 5 月 16 日(東京)
2. Shoichi Maruyama, Ryohei Yamamoto, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (J N S C S) :A nationwide Prospective Cohort Study of Primary Nephrotic Syndrome in Japan. The Sun Yat-sen International Forum on Clinivaki

- Research and Translational. 2014年5月23日(China)
3. Maruyama S, Yamamoto R, Yokoyama H, Isaka Y, Kosaku Nitta⁴, Muso E, Uchida S, Matsuo S and Imai E. OUTCOMES OF PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN JAPAN: JAPAN NEPHROTIC SYNDROME COHORT STUDY (JNSCS). World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 4. Shin'ichi Akiyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 5. M. Yamaguchi, S. Kato, T. Katsuno, N. Kato, T. Kosugi, N. Tsuboi, Y. Yasuda, Y. Ito, S. Matsuo¹, S. Maruyama. A RISE IN ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODY (ANCA) TITERS IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF RELAPSE IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月14日(Capetown)
 6. 日本腎臓学会学術総会・委員会報告：杉山 齊, 佐藤 博, 上田善彦, 横山 仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2012年次報告と経過報告．第56回日本腎臓学会学術総会,(東京,2013.5),日本腎臓学会誌, 55: 272, 2013.
 7. 日本腎臓学会学術総会・教育講演：横山 仁：臨床試験の実際, 第56回日本腎臓学会学術総会,(東京,2013.5),日本腎臓学会誌, 55: 289, 2013.
 8. 日本腎臓学会西部学術大会・教育講演：横山 仁：高齢者腎臓病：ネフローゼ症候群を中心に．第43回日本腎臓学会西部学術大会,(松山,2013.10),日本腎臓学会誌, 55: 1172, 2013.
 9. 秋山真一 武藤玲子 松尾清一 丸山彰一：ネフローゼ患者における抗PLA2R抗体測定の実用化の検討．第57回日本腎臓学会学術総会,(東京,2014年7月4日)
 10. 山口 真、安藤 昌彦、秋山 真一、加藤 佐和子、勝野 敬之、小杉 智規、佐藤 和一、坪井 直毅、安田 宜成、水野 正司、伊藤 恭彦、松尾 清一、丸山 彰一：喫煙と特発性膜性腎症の腎予後との関連性について．第57回日本腎臓学会学術総会,(東京,2014年7月5日)
 11. Shin'ichi Akiyama, PhD, Enyu Imai, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Low Prevalence of Anti-PLA2R Antibody in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japan. Kidney Week 2014.2014年11月15日(U.S.A.)
 12. Makoto Yamaguchi, MD, Sawako Kato, MD, PhD, Takuji Ishimoto, MD, PhD, Tomoki Kosugi, MD, PhD, Waichi Sato, MD, PhD, Naotake Tsuboi, MD, PhD, Masashi Mizuno, MD, PhD, Yasuhiko Ito, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Smoking Is a Risk Factor for the Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Kidney Week 2014.2014年11月15日(U.S.A.)
 13. 秋山真一、丸山彰一：抗 Phospholipase A2 receptor 自己抗体の診断キットの構築．第66回日本生物工学会大会(札幌、2014年9月11日)

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

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

疾患登録・調査研究分科会：多発性嚢胞腎ワーキンググループ

責任研究分担者

武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授

研究分担者

堀江 重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究協力者

土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授

望月 俊雄 東京女子医科大学・腎臓内科・講師

花岡 一成 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・講師

西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教

河野 春奈 順天堂大学・泌尿器科・助手

研究要旨

【背景・目的・方法】

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): 前向きコホート研究
2. 常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 多施設共同前向き観察研究

【結果及び考察】

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。
中間集計では、1 年目 209 例 (77.1%)、2 年目 165 例 (60.9%)、3 年目 70 例 (25.8%)、4 年目 39 例 (14.4%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。
2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点)、FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p = 0.0499$)、FACT-Hep ($p < 0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を 1 年後 ($n = 101$)、2 年後 ($n = 53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0191$ と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p < 0.001$) に不良であった。

A. 研究目的

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
2. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり 2.5 年の登録期間が 2012 年 6 月に終了した。追跡期間は最終登録後 5 年、2017/6/30 までである。
2. 適格基準: CT もしくは MRI で、肝嚢胞が肝実質の 25% 以上であると主治医が判断した ADPKD 症例。
除外基準: 肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満。
多施設共同前向き観察研究 (現在 6 施設、登録数 64 例) (疫学分科会との共同研究)
マッチング方法 (frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮)
QOL 調査内容 (調査票、調査時期、郵送方式の採用)
エンドポイントの定義 (総合点数、各下位尺度点数)
サンプルサイズ計算 (肝嚢胞占拠割合による QOL スコア差の効果量を仮定)
共変量の選定 (QOL 評価時点、評価時点と直近の肝嚢胞占拠割合の交互作用、性別、年齢、CKD ステージ)
統計解析計画作成 (線形混合モデル)
UMIN 臨床試験登録 (受付番号 R000009467、試験 IDUMIN000008039)
FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25% 以上の群の QOL 低下を 25% 以下の群と 3 年間比較する。
2013 年 6 月 30 日: 登録期間終了
2016 年 6 月 30 日: 追跡期間終了
目標症例数
対象群 (肝嚢胞占拠割合 25% 以上) 40 例
コントロール群 (肝嚢胞占拠割合 < 25%) 40 例

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を順守して行った。「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を

対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による。登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理した。

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、各施設倫理委員会の承認を得ている。特に「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究) に関しては日本腎臓学会倫理委員会でも承認されている (申請番号 6 番)。

C. 研究結果

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。家族歴あり 191 例 (70%)、なし 21 例 (8%)、不明 59 例 (22%)。腹囲は平均 81.3cm。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲 ($R^2=0.059082$ 、 $p=0.0014$)、両腎容積 ($R^2=0.255351$ 、 $p<0.0001$)、収縮期血圧 ($R^2=0.048493$ 、 $p=0.0003$)、血清尿酸値 ($R^2=0.369167$ 、 $p<0.0001$) と有意に逆相関し、血清 Hb 値 ($R^2=0.261425$ 、 $p<0.0001$)、血清 Hct 値 ($R^2=0.253074$ 、 $p<0.0001$)、血清 alb 値 ($R^2=0.080838$ 、 $p<0.0001$) と有意に相関した。
中間集計では、1 年目 209 例 (77.1%)、2 年目 165 例 (60.9%)、3 年目 70 例 (25.8%)、4 年目 39 例 (14.4%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。

- 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点) FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p=0.0499$)、FACT-Hep ($p<0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

経年変化を 1 年後 ($n = 101$)、2 年後 ($n = 53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0191$ と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p < 0.001$) に不良であった。

D . 考察

- 今回のコホート研究では、CKD stage III の症例が最も多かった。また、登録時 eGFR は腹囲、両腎容積、収縮期血圧、血清尿酸値と有意に逆相関し、血清 Hb 値、血清 Hct 値、血清 alb 値と有意に相関した。経年変化では腎機能、腎容積が有意な低下を認めた。今後、最終解析にむけて登録を継続する。
- FANLTC、FACT-Hep の 2 つの QOL 指標において年齢および CKD ステージ間で包括的および肝特異的 QOL に差を認めない
肝嚢胞の占拠率が高いと QOL が低い
包括的および肝特異的 QOL は経年変化でも、肝嚢胞が大きいほど有意に悪いことがしめされた。

E . 結論

- J-PKD コホート研究によって PKD の自然史を解明していくことが期待された。
- ADPKD における包括的および肝特異的 QOL は肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、縦断的研究により肝嚢胞と QOL の変化を明らかにし、肝嚢胞も ADPKD の重症度分類の基準として検討していく。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Clin Exp Nephrol 2015 Feb 27 [Epub ahead of print].
- Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, Ouyang J, Torres VE, Horie S. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]

- Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue S, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S. Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT). Clin Exp Nephrol. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
 - Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 28. [Epub ahead of print]
 - Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. Clin Exp Nephrol. 2014 Oct;18(5):679-89.
 - Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Genet. 2015 Mar;87(3):266-72.
 - Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase - ANCA - associated microscopic polyangiitis. J Am Soc Nephrol. 2014 May;25(5):990-7.
 - Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
 - Muto S, Horie S. [The cutting-edge of medicine; the pathology and new treatment of ADPKD]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2014 Apr 10;103(4):978-82
- ##### 2 . 学会発表
- Muto S, Isotani S, Shimoyama H, Kawano H, Masumoto J, Kotera K, Kitamura K, Kimura M, Saito K, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. Novel approach to estimate kidney volumes using

- computer-assisted segmentation tools in ADPKD. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12-Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
2. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S, Yokoo T. Decreased Urine Concentration Ability precede renal function decline in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with *PKD1* mutation. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12-Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
 3. Muto S, Ando M, Nishio S, Narita I, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Tsuruya K, Ubara Y, Nutahara K, Horie S. The relationship between liver cyst volume and QOL in ADPKD. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 4. Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Kamura K, Narita I, Nutahara K, Horie S. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 5. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 6. Nishio S, Sakuhara Y, Matsuoka N, Yamamoto J, Nakagaki T, Nakazawa D, Abo D, Shibazaki S, Atsumi T. Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 7. Nishio S, Sakuhara Y, Matsuoka N, Yamamoto J, Nakagaki T, Nakazawa D, Abo D, Shibazaki S, Atsumi T. Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. 51st ERA-EDTA CONGRESS, AMSTERDAM, Netherlands
 8. 下山博史, 磯谷周治, 常盤紫野, 北村香介, 木村将貴, 齋藤恵介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット支援腎部分切除術における 3D プリンターの有効性の検討. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡. 2014/11/26-28
 9. 磯谷周治, 下山博史, 知名俊幸, 北村香介, 齋藤恵介, 久末伸一, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット支援腎部分切除術 (RAPN) の手術計画に関する検討. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡. 2014/11/26-28
 10. 野口尊弘, 北村香介, 井手久満, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 武藤 智, 山口雷蔵, 齊藤光次, 堀江重郎. 神経特異エノラーゼ (NSE) が陽性であった腎細胞がんの一例. 第 616 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京. 2014/12/11
 11. 花岡一成, 倉重眞大, 今村美菜子, 宇田川崇, 長谷川俊男, 川口良人, 細谷龍男, 横尾隆, 前田士郎. 日本における常染色体優性多発性嚢胞腎患者の網羅的な遺伝子変異解析. 第 59 回日本人類遺伝学会 第 21 回日本遺伝子診療学会 合同大会 2014 年 11 月 19-22 日. 東京
 12. 武藤 智, 河野春奈, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. ADPKD 患者の尿中 copeptin. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 13. 武藤 智, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 下大静脈腫瘍塞栓を有する腎細胞がん最近 10 例の臨床的検討. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 14. 磯谷周治, 下山博史, 古謝将之, 堀内 明, 常盤紫野, 北村香介, 齋藤恵介, 知名俊幸, 久末伸一, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. 腎手術後の腎機能における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作成. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 15. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 高橋文也, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田 研. 多発性嚢胞腎患者に対する Intervention 治療, 第 4 回緩和 IVR 研究会, 札幌, 2014/10/25 日
 16. 下山博史, 武藤 智, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 堀内 明, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 尿路上皮癌に対するシスプラチン抗癌化学療法における腎機能低下の予測因子の検討. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜. 2014/10/12-14
 17. 磯谷周治, 下山博史, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 北村香介, 木村将貴, 常盤紫野, 齋藤恵介, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎, 山口

- 雷蔵 .ロボット支援腎部分切除術と開腹腎部分切除術の比較検討 .第 79 回日本泌尿器科学会東部総会 .横浜 .2014/10/12-14 .
18. 磯谷周治, 下山博史, 北村香介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .ロボット補助下腎部分切除術 (RAPN) における仮想 3D モデルを用いた手術シミュレーション .第 52 回日本癌治療学会学術集会 .横浜 .2014/8/28-30
19. 下山博史, 磯谷周治, 北村香介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .ロボット補助下腎部分切除術における開腹腎部分切除術との比較と術後腎機能予測の検討 .第 52 回日本癌治療学会学術集会 .横浜 .2014/8/28-30
20. 武藤 智 .多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014 .シンポジウム 3 「PKD ~ 発症機序解明・新規治療開発からガイドラインへ ~」 .第 57 回日本腎臓学会学術総会 .横浜 .2014/7/4-6
21. 武藤 智, 望月俊雄, 土谷 健, 西尾妙織, 花岡一成, 鶴屋和彦, 石村栄治, 成田一衛, 乳原善文, 奴田原紀久雄, 堀江重郎 .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); 中間報告 .第 57 回日本腎臓学会学術総会 .横浜 .2014/7/4-6
22. 倉重眞大, 花岡一成, 今村美菜子, 宇田川崇, 長谷川俊男, 川口良人, 細谷龍男, 前田士郎, 横尾隆 .多発性嚢胞腎における PKD1/2 遺伝子変異と尿濃縮能との関連 .第 57 回日本腎臓学会学術総会 .横浜 .2014/7/4-6
23. 堀内 明, 武藤 智, 中島晶子, 杉浦正一郎, 古謝将之, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 斉藤恵介, 磯谷周治, 土井直人, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎 .腎三次元立体モデルを用いて選択的開窓術を行った ADPKD 嚢胞感染患者の一例 .第 615 回日本泌尿器科学会東京地方会 .東京 .2014/6/21
24. 西尾妙織, 作原祐介, 曾山武士, 阿保大介, 松岡奈央子, 山本準也, 柴崎跡也, 渥美達也 .巨大多発性肝嚢胞患者に対する Embosphere を用いた肝動脈塞栓術治療の有用性と塞栓術治療の今後の展望 .第 85 回北海道透析療法学会, 札幌, 2014/5/9
25. 野間康央, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .ロボット補助下腎部分切除術 (RAPN) における選択的腎動脈遮断を目的とした手術計画の経験 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
26. 下山博史, 磯谷周治, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .マルチスライス CT (MDCT) High-resolution Volume data を用いた, 腎手術における腎実質, 腎皮質, 腫瘍体積の測定方法の比較検討 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
27. 磯谷周治, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .腎手術における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作製 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
28. 山口雷蔵, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎 .下大静脈腫瘍塞栓を有する腎細胞癌最近 10 例の臨床的検討 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
29. 作原祐介, 西尾妙織, 曾山武士, 高橋文也, 阿保大介, 三村秀文, 工藤與亮 .多発肝嚢胞に対する Tris-acryl gelatin microspheres を用いた動脈塞栓術の初期経験, 第 73 回日本医学放射線学会学術集会, 横浜, 2014/4/12

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

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

疾患登録・調査研究分科会：Transitionワーキンググループ

研究分担者

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域・教授

研究協力者

秋岡祐子 東京女子医科大学腎臓小児科・講師
芦田 明 大阪医科大学小児科・講師
川崎幸彦 福島医科大学小児科・准教授
清元秀泰 東北大学東北メディカルメガバンク機構・教授
佐古まゆみ 国立成育医療センター臨床試験推進室・室長代理
寺田典生 高知大学医学部内分泌代謝腎臓内科・教授
平野大志 東京慈恵会医科大学小児科学講座・助教
藤枝幹也 高知大学医学部小児思春期医学・教授
藤元昭一 宮崎大学医学部血液血管先端医療学・教授
正木崇生 広島大学病院腎臓内科・教授

研究要旨

小児患者の成人医療へのスムーズな橋渡し（移行：transition）が国内外で大きく注目されている。2011年には、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、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められている。

わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要がある。そこで、成人期に達した小児期発症慢性腎疾患患者の成人医療への移行（transition）に関する実態把握のための調査研究を行った。

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施設・診療科に対し、後方視的に全国アンケート調査を行った。調査項目は、移行できた症例と移行できなかった症例の概数、移行時の年齢や移行の契機、移行に関連する要因（年齢や原疾患など）、移行できなかった理由、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などを調査した。

全国 357 施設のうち 180 施設（50.4%）より一次調査票の回答が得られ、合計 2737 例の二次調査票が回収された（平成 27 年 1 月 21 日現在）。小児医療施設から成人医療施設へ移行できた症例と移行できていない症例の臨床的背景の差異、成人医療施設からみた移行の実態、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などについて現在解析を進めている。

本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドの両者を対象とした世界で初めての大規模な「移行（transition）」に関する実態調査研究である。わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要があるが、本疫学調査で得られた知見は、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待される。

キーワード：小児医療 / 成人医療 / 慢性腎臓病 / 移行（transition）

A . 研究目的

小児患者の成人医療へのスムーズな橋渡し（移行：transition）が国内外で大きく注目されている（Pediatrics 110:1304, 2002、日児誌 118:98, 2014）。2011年には、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る。

わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要がある。そこで、成人期に達した小児期発症慢性腎疾患患者の成人医療への移行（transition）に関する実態把握のための調査研究を行った。

B . 研究方法

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施設・診療科に対し、後方視的に全国アンケート調査を行った。調査項目は、移行できた症例と移行できなかった症例の概数、移行時の年齢や移行の契機、移行に関連する要因（年齢や原疾患など）、移行できなかった理由、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などを調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従い、また、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：3186、平成26年8月19日）。

C . 研究結果

全国357施設のうち180施設（50.4%）より一次調査票の回答が得られ、合計2737例の二次調査票が回収された（平成27年1月21日現在）。

小児医療施設から成人医療施設へ移行できた症例と移行できていない症例の臨床的背景の差異、成人医療施設からみた移行の実態、そして移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無などについて現在解析を進めている。

D . 考察

本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドの両者を対象とした世界で初めての大規模な「移行（transition）」に関する実態調査研究である。本調査により、わが国の小児腎臓病患者の移行医療の実情や問題点が明らかとなり、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待される。

E . 結論

わが国の小児腎臓病患者の移行医療を適正に推進するためには、実情や問題点を明らかにする必要があるが、本疫学調査で得られた知見は、わが国の実情に応じた適正な移行医療の推進に寄与するものと期待される。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. DOI:10.1007/s10157-014-1077-8
2. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type HUS treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatric International* (in press)
3. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Inno Y, Imai E, Matsuno S, Saito T: Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. DOI:10.1007/s10157-014-0996-8
4. Uemura O, Hattori M, Hataya H, Ito S, Ito N, Akizawa T: Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014. DOI:10.1007/s10157-014-0936-7
5. Yamagata K, Yagisawa T, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Takashi A: Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. DOI 10.1007/s10157-014-0978-x
6. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R,

- Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y: Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. 18:475-480
7. Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horiike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M: Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology* 2014. 29:1553-1560
 8. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Mastunaga A, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Ishiduka K, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T: Epithelial protein lost in neoplasm modulates platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney International* 2014. 86:548-557
 9. Hattori M, Uemura O, Hataya H, Ito S, Ohta T, Fujinaga S, Gotoh Y, Kise T, Hisano M, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T: Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. 18:634-641
 10. Hamatani R, Otsu M, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M: Plasma homocysteine and folate levels and dietary folate intake in adolescents and young adults who underwent kidney transplantation during childhood. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. 18:151-156
 11. Fujii H, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M: Final adult height in kidney recipients who underwent highly successful transplantation as children: a single-center experience. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. 18:515-520
 12. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S: LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014. 29:81-88
 13. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatrics International* 2014. 56:1-5
 14. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M and on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014. 29:878-84
 15. Moriya T, Suzuki Y, Inomata S, Iwano M, Kanauchi M, Haneda M. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014 Aug 8;2(1):e000029
 16. Kimura H, Mikami D, Kamiyama K, Sugimoto H, Kasuno K, Takahashi N, Yoshida H, Iwano M. Telmisartan, a possible PPAR- agonist, reduces TNF- -stimulated VEGF-C production by inhibiting the p38MAPK/HSP27 pathway in human proximal renal tubular cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Nov 14;454(2):320-7
 17. Kasuno K, Shirakawa K, Yoshida H, Mori K, Kimura H, Takahashi N, Nobukawa Y, Shigemi K, Tanabe S, Yamada N, Koshiji T, Nogaki F, Kusano H, Ono T, Uno K, Nakamura H, Yodoi J, Muso E, Iwano M. Renal redox dysregulation in AKI: application for oxidative stress marker of AKI. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Dec 15;307(12):F1342-51.
 18. Takahashi N, Yokoi S, Kasuno K, Kogami A, Tsukimura T, Togawa T, Saito S, Ohno K, Hara M, Kurosawa H, Hirayama Y, Kurose T, Yokoyama Y, Mikami D, Kimura H, Naiki H, Sakuraba H, Iwano M. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel

- alpha-galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. *Clin Nephrol.* 2014 Oct 8. [Epub ahead of print]
19. Nakahashi O, Yamamoto H, Tanaka S, Kozai M, Takei Y, Masuda M, Kaneko I, Taketani Y, Iwano M, Miyamoto K, Takeda E. Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2014 Mar;54(2):102-8.
 20. Ikeda S, Yamamoto H, Masuda M, Takei Y, Nakahashi O, Kozai M, Tanaka S, Nakao M, Taketani Y, Segawa H, Iwano M, Miyamoto K, Takeda E. Downregulation of renal type IIa sodium-dependent phosphate cotransporter during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Apr 1;306(7):F744-50.
 21. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, Iwamoto N, Kurumatani N, Iwano M, Nabeshima Y, Konishi N, Saito Y. Reduced renal Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86301.
 22. Nakatani K, Asai O, Sakan H, Yoshimoto S, Terada M, Nose M, Iwano M, Konishi N. Association between E-selectin expression and histopathological modification of glomerular lesions by non-nephritogenic IgM antibodies in experimental lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2014 Sep;24(5):808-15.
 23. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Oct;18(5):784-94.
 24. Mikami D, Kimura H, Kamiyama K, Torii K, Kasuno K, Takahashi N, Yoshida H, Iwano M. Telmisartan activates endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- and may have anti-fibrotic effects in human mesangial cells. *Hypertens Res.* 2014 May;37(5):422-31.
 25. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki S, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Aug;18(4):613-20.
 26. Matsui M, Takeda Y, Uemura S, Matsumoto T, Seno A, Onoue K, Tsushima H, Morimoto K, Soeda T, Okayama S, Somekawa S, Samejima K, Kawata H, Kawakami R, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Suppressed soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production aggravates atherosclerosis in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):393-403

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

診療ガイドライン分科会

研究分担者

成田一衛（新潟大学腎膠原病内科）
本田雅敬（東京都立小児医療センター）
要 伸也（杏林大学腎臓内科）
望月俊雄（東京女子医科大学腎臓内科）
岡田浩一（埼玉医科大学腎臓内科）
藤元昭一（宮崎大学腎臓内科）
柴垣有吾（聖マリアンナ医科大学腎臓内科）

研究協力者

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

研究要旨

本研究班の前身にあたる難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究により、4疾患（急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）それぞれの診療ガイド（2012年）、エビデンスに基づく診療ガイドライン（2014年）が発行されている。本分科会では、これらの評価とUp-to-dateな改訂作業を行う。加えて、小児から成人（小児科-内科）へのトランジションに関するガイドラインを作成する。2014年は初年度にあたるため、それぞれのワーキンググループのメンバーを決定し、作業体制の確立と、ガイドライン作成のMindsの新指針、AGREEIIによる評価、臨床的な質の評価（Quality Indicator, QI）について、講演会、勉強会を通算4回開催し、それぞれのメンバー間での意思統一を図った。日本腎臓学会CKDガイドライン改訂委員会との共同で、腎疾患関連の既報の診療ガイド、ガイドラインの臨床での普及率、使用実態を調査するためのアンケートを行った。また、QI評価への影響をはかるため、4つの既報腎疾患ガイドラインの中から推奨度が高くかつ測定が容易な数項目を選び、それらの遵守率を測定することとした。

本年度内に各疾患のCQ, RQ案を決定した。小児から成人への移行（トランジション）については、ステートメントの形で発表した。次年度以降システムティックレビューと現行ガイドライン評価を併行して進める。

A . 研究目的

厚生労働科学研究（難治性腎疾患に関する調査研究（松尾清一代表）研究班から、4疾患（急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）の診療ガイドが2012年に、エビデンスに基づく診療ガイドラインが2014年に発表された。本分科会では、5～6年後が適切と考えられる同ガイドラインの全面的な改訂に向けて、それらの評価とUP-to-Dateな改訂作業を行う。また新たに小児から成人（小児科-内科）へのトランジションに関するガイドラインを作成する。特に 自立支援、転医、治療法の相違、の3つのポイントについての現状理解が、小児科医、内科医双方に必要であり、本分科会で両者の立場から、新たなガイドラインを作成する。

B . 研究方法

平成26年度はガイドライン評価・改訂の体制を構築した。各疾患（多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、ネフローゼ症候群、トランジション）担当の研究分担者とコア-メンバー（研究協力者）を4～5名（トランジションについては、初回なので8～10名）を決めた。

これらのメンバーで、日本医療機能評価機構が運営する標準的なガイドラインの作成・評価を提供するMindsの、新指針の講習会を開催し、ガイドライン作成方法の基本を学習した。

これらの委員を中心に、クリニカルクエスト（CQ）、リサーチクエスト（RQ）を作成する。現行ガイドラインの評価について、国際比較、他学会ガイドラインとの比較、臨床的有用性の測定方法について検討した。

4疾患と小児-成人トランジションについて、責任者と各疾患のコアメンバーを決定した。ガイドライン作成のMindsの新指針、AGREE IIによる評価、臨床的な質の評価（Quality Indicator, QI）について、講演会、勉強会を通算4回開催し、それぞれのメンバー間での意思統一を図った。

日本腎臓学会CKDガイドライン改訂委員会との共同で、腎疾患関連の既報の診療ガイド、ガイドラインの臨床での普及率、使用実態を調査するためのアンケート（別紙1）を行った。また、QI評価への影響をはかるため、4つの既報腎疾患ガイドラインの中から推奨度が高くかつ測定が容易な数項目を選び、それらの遵守率を測定することとした。

本年度内に各疾患のCQ、RQ案を決定する予定である。小児から成人への移行（トランジション）については、ステートメントの形で発表した。

D . 考察

今まで、特定の施設や疾患領域以外に、ガイドラインの臨床現場への普及率や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と考える。

E . 結論

今回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。本年度内に各疾患のCQ、RQ案を決定した。また小児から成人への移行（トランジション）については、ステートメントの形で発表した。次年度以降システムティックレビューと現行ガイドライン評価を併行して進める。

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

<別紙1>

日本腎臓学会：CKD 診療ガイドライン2013

厚生省研究班（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、ネフローゼ症候群診療ガイドライン2014

急速進行腎炎診療ガイドライン2014、多発性嚢胞腎診療ガイドライン2014）

の普及率を明らかとするアンケート

アンケートにお答えいただく前に、記載いただいた日時、あなたのお名前、ご所属とご専門をお願いします。

日時：

お名前：

ご所属：

ご専門（該当するものに を、その他の方はご専門の名称を直接ご記入ください）：

腎臓内科（ ） 小児腎臓（ ） 泌尿器科（ ） 透析・血液浄化（ ）

その他（ ）

[CKD 診療ガイドライン 2013]

1-1. 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？

- 1) 知っている。()
- 2) 知らない。()

1-2. 上の質問で 1) 「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？

- 1) いつも参考にしている。()
- 2) ときどき参考にしている。()
- 3) あまり参考にしていない。()
- 4) 全く参考にしていない。()

1-3. 上の質問で 3)、4)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）

- 1) 情報量が多く内容を把握できない。()
 - 2) 読み込むための時間がない。()
 - 3) ガイドラインを入手できない。()
 - 4) 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。()
 - 5) 自分の診ている患者に適応できない。()
 - 6) 費用対効果が悪そう。()
 - 7) ガイドライン作成者が信頼できない。()
 - 8) 柔軟性がなく型どおりである。()
 - 9) 実用的でない。()
 - 10) 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。()
 - 11) 推奨を実施できる自信がない。()
 - 12) 自分の診療を変えたくない。()
 - 13) 患者の希望を優先させたい。()
 - 14) 推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。()
 - 15) 推奨の実行のために必要な医療資源がない。()
 - 16) 所属機関の診療方針と異なっている。()
 - 17) その他
- ()

2. 「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？

- 1) 知っており常に参考にする。()
- 2) 知っておりしばしば参考にする。()
- 3) 知っているがほとんど参考にしない。()
- 4) 知っているが全く参考にしない。()
- 5) 知らない。()

3. 「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？

- 1) 知っており常に参考にする。()
- 2) 知っておりしばしば参考にする。()
- 3) 知っているがほとんど参考にしない。()
- 4) 知っているが全く参考にしない。()
- 5) 知らない。()

4. 「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？

- 1) 知っており常に参考にする。()
- 2) 知っておりしばしば参考にする。()
- 3) 知っているがほとんど参考にしない。()
- 4) 知っているが全く参考にしない。()
- 5) 知らない。()

5. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

6. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

7. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()

- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

8. 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。

「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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

9. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

10. 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。

「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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

11. 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。

「RA系阻害薬は、尿蛋白 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

12. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()

- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

13. 「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？

- 1) 知っており、常に参考にしている。()
- 2) 知っており、しばしば参考にしている。()
- 3) 知っているが、ほとんど参考にしない。()
- 4) 知っているが、まったく参考にしない。()
- 5) 知らない。()

14. 「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？

- 1) テキストとCQのいずれも読んだことがある。()
- 2) テキスト部分のみ読んだことがある。()
- 3) CQ部分のみ読んだことがある。()
- 4) 知っているが、一度も読んだことはない。()
- 5) RPGNの章があることを知らなかった。()

15. 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。

「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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

16. 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。

「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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

17. 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

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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

18. 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。

「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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

19. 「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未満を目指して徐々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？

- 1) 知っており常に参考にする。()
- 2) 知っておりしばしば参考にする。()
- 3) 知っているがほとんど参考にしない。()
- 4) 知っているが全く参考にしない。()
- 5) 知らない。()

20. 「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？

- 1) 知っており常に参考にする。()
- 2) 知っておりしばしば参考にする。()
- 3) 知っているがほとんど参考にしない。()
- 4) 知っているが全く参考にしない。()
- 5) 知らない。()

21. 「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)

()

22. 「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）

（ ）

23. 「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）

（ ）

24. 「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）

（ ）

25. 「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）

（ ）

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」

1-1. 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？

- 1) 知っている。()
- 2) 知らない。()

1-2. 上の質問で 1)「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？

- 1) いつも参考にしている。()
- 2) ときどき参考にしている。()
- 3) あまり参考にしていない。()
- 4) 全く参考にしていない。()

1-3. 上の質問で 3)、4)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)

- 1) 情報量が多く内容を把握できない。()
- 2) 読み込むための時間がない。()
- 3) ガイドラインを入手できない。()
- 4) 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。()
- 5) 自分の診ている患者に適用できない。()
- 6) 費用対効果が悪そう。()
- 7) ガイドライン作成者が信頼できない。()
- 8) 柔軟性がなく型どおりである。()
- 9) 実用的でない。()
- 10) 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。()
- 11) 推奨を実施できる自信がない。()
- 12) 自分の診療を変えたくない。()
- 13) 患者の希望を優先させたい。()
- 14) 推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。()
- 15) 推奨の実行のために必要な医療資源がない。()
- 16) 所属機関の診療方針と異なっている。()
- 17) その他
()

2. 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。

「尿蛋白 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(プレドニゾロン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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()

- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

3. 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。

「尿蛋白 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、ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾロン 1g 3日間点滴静注(あるいは静脈内投与)を隔月で3回+プレドニゾロン 0.5mg/kg 隔日を6ヵ月間投与〕を推奨する。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

4. 小児科の先生方に質問いたします。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。

「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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

5. ケーススタディ：尿蛋白 0.5~1.0g/日、eGFR 60ml/min/1.73m²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？ 一つを選んで下さい。

- 1) RA系阻害薬と副腎皮質ステロイド薬の併用投与()
- 2) RA系阻害薬単独投与()
- 3) 副腎皮質ステロイド薬(経口ステロイド薬)単独投与()
- 4) 副腎皮質ステロイド薬(静注パルス療法)単独実施()
- 5) 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()
- 6) 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)()
- 7) 抗血小板薬療法あるいは抗凝固薬の単独投与()
- 8) 治療は行わず経過観察する。()

「ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014」

1-1. 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？

- 1) 知っている。()
- 2) 知らない。()

1-2. 上の質問で1)「知っている」を選んだ方にお聞きします。

「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？

- 1) いつも参考にしている。()
- 2) ときどき参考にしている。()
- 3) あまり参考にしていない。()
- 4) 全く参考にしていない。()

1-3. 上の質問で3)、4)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)

- 1) 情報量が多く内容を把握できない。()
- 2) 読み込むための時間がない。()
- 3) ガイドラインを入手できない。()
- 4) 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。()
- 5) 自分の診ている患者に適用できない。()
- 6) 費用対効果が悪そう。()
- 7) ガイドライン作成者が信頼できない。()
- 8) 柔軟性がなく型どおりである。()
- 9) 実用的でない。()
- 10) 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。()
- 11) 推奨を実施できる自信がない。()
- 12) 自分の診療を変えたくない。()
- 13) 患者の希望を優先させたい。()
- 14) 推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。()
- 15) 推奨の実行のために必要な医療資源がない。()
- 16) 所属機関の診療方針と異なっている。()
- 17) その他
()

2. 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。
(*すぐに寛解する微小変化群ネフローゼ症候群以外)」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

3. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

「多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014」

1-1. 厚生省研究班による「多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014」を知っていますか？

- 1) 知っている。()
- 2) 知らない。()

1-2. 上の質問で1)「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？

- 1) いつも参考にしている。()
- 2) ときどき参考にしている。()
- 3) あまり参考にしていない。()
- 4) 全く参考にしていない。()

1-3. 上の質問で3)、4)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)

- 1) 情報量が多く内容を把握できない。()
- 2) 読み込むための時間がない。()
- 3) ガイドラインを入手できない。()
- 4) 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。()
- 5) 自分の診ている患者に適応できない。()
- 6) 費用対効果が悪そう。()
- 7) ガイドライン作成者が信頼できない。()
- 8) 柔軟性がなく型どおりである。()
- 9) 実用的でない。()
- 10) 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。()
- 11) 推奨を実施できる自信がない。()
- 12) 自分の診療を変えたくない。()
- 13) 患者の希望を優先させたい。()
- 14) 推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。()
- 15) 推奨の実行のために必要な医療資源がない。()
- 16) 所属機関の診療方針と異なっている。()
- 17) その他
()

2. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()

- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

3. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

4. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

5. 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。」

- 1) ほぼ全例で実施している。()
- 2) 多くの例で実施している。()
- 3) 多くの例で実施していない。()
- 4) 実施していない。()

「急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014」

1-1. 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？

- 1) 知っている。()
- 2) 知らない。()

1-2. 上の質問で1)「知っている」を選んだ方にお聞きします。

「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？

- 1) いつも参考にしている。()
- 2) ときどき参考にしている。()
- 3) あまり参考にしていない。()
- 4) 全く参考にしていない。()

1-3. 上の質問で3)、4)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)

- 1) 情報量が多く内容を把握できない。()
- 2) 読み込むための時間がない。()
- 3) ガイドラインを入手できない。()
- 4) 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。()
- 5) 自分の診ている患者に適用できない。()
- 6) 費用対効果が悪そう。()
- 7) ガイドライン作成者が信頼できない。()
- 8) 柔軟性がなく型どおりである。()
- 9) 実用的でない。()
- 10) 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。()
- 11) 推奨を実施できる自信がない。()
- 12) 自分の診療を変えたくない。()
- 13) 患者の希望を優先させたい。()
- 14) 推奨と矛盾する別のガイドラインが存在している。()
- 15) 推奨の実行のために必要な医療資源がない。()
- 16) 所属機関の診療方針と異なっている。()
- 17) その他
()

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？

- 1) 意識している。()
- 2) 意識していない。()

2-2. その達成率はどの程度ですか？

- 1) 80%以上 ()
- 2) 50～80% ()
- 3) 20～50% ()
- 4) 20%未満 ()

3. 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 4.5 mg/dl, CRP 11 mg/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)。

- 1) 副腎皮質ステロイド薬 ()
- 2) 副腎皮質ステロイドパルス療法 ()
- 3) シクロホスファミド ()
- 4) リツキシマブ ()
- 5) アザチオプリン ()
- 6) 免疫グロブリン大量静注療法 ()
- 7) ミゾリビン ()
- 8) 血漿交換療法 ()
- 9) その他 ()

4. 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 7.0 mg/dl, 要透析, CRP 11 mg/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)。

- 1) 副腎皮質ステロイド薬 ()
- 2) 副腎皮質ステロイドパルス療法 ()
- 3) シクロホスファミド ()
- 4) リツキシマブ ()
- 5) 免疫グロブリン大量静注療法 ()
- 6) ミゾリビン ()
- 7) アザチオプリン ()
- 8) 血漿交換療法 ()
- 9) その他 ()

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

1.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)

()

2.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)

()

3.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)

()

4.厚労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)

()

小児慢性腎臓病患者における 移行医療についての提言（案）

思春期・若年成人に適切な医療を提供するために

厚生労働科学研究補助金難治性腎疾患等政策研究事業

主任代表者 松尾 清一

診療ガイドライン分科会 トランジションWG 本田 雅敬，岡田 浩一

執筆協力者

東京都立小児総合医療センター 院長	本田 雅敬
埼玉医科大学病院 腎臓内科 教授	岡田 浩一
東京女子医科大学病院 腎臓小児科 教授	服部 元史
福井大学医学部 腎臓病態内科学 教授	岩野 正之
東京女子医科大学病院 腎臓小児科 講師	秋岡 祐子
大阪医科大学 小児科 講師	芦田 明
福島県立医科大学附属 小児科 准教授	川崎 幸彦
東北大学東北メディカル・メガバンク機構 教授	清元 秀泰
国立成育医療研究センター	
臨床研究開発センター 臨床研究推進部 臨床試験推進室 室長	佐古 まゆみ
高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科 教授	寺田 典生
東京慈恵会医科大学小児科学講座	平野 大志
高知大学医学部 小児思春期医学講座 教授	藤枝 幹也
宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学 教授	藤元 昭一
広島大学病院 腎臓内科 教授	正木 崇生
横浜市立大学附属病院 小児科 教授	伊藤 秀一
あいち小児保健医療総合センター 腎臓科 副センター長	上村 治
名古屋第二赤十字病院 小児科 部長	後藤 芳充
聖路加国際病院 腎臓内科 部長	小松 康宏
神戸大学医学部附属病院 腎臓内科 教授	西 慎一
甲南女子大学看護リハビリテーション学部 教授	丸 光恵
東京「腎炎・ネフローゼ児」を守る会・成人部	増田 澄恵
同	金子 由紀子
東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	久保田 亘

(順不同, 敬称略)

移行医療についての提言

1) 転科（転院）について

転科によって高度で良質な医療が妨げられることがないようにする。

患者の転科は、心理的、社会的な発達および教育の達成後に行う。また、症状や心理的に不安定な時期の転科はできる限り避ける。

転科は準備、評価を行ってからすべきで、移行プログラムの実施が重要である。

2) 移行プログラムについて

移行プログラムはできるだけ早期から開始する。

小児、成人ともに移行支援に関する知識を有する医師をおき、専門看護師、心理職、ソーシャルワーカーなどによるチームを作成し、移行外来の設置などの移行支援の手段を考える。

患者、医療者、家族ともに、プログラム開始時から常に患者の将来の自立を意識し、患者自身が家族とは別にプログラムの中心として意志決定過程に参加する。

医療者や家族は、患者に過保護、過干渉にならないようにし、転科前には患者自らの考えで、適切に日常生活を送り、診療を受けることができるようにする。

内科医は、小児CKD患者の特殊性を理解し、AYA世代に対して適切な医療を行えるよう努める。

医療者は、将来予想される変化（成人医療の説明など）や患者の将来について、転科前に患者と時間をかけて話し合い情報を共有する。

医療者は、患者に健康保険や医療費に関する情報提供を必要に応じて行う。

自立支援には、患者が適切な教育を受け、職業を選択できるようにする支援を含む。

患者は、自分の治療内容を把握し、自立して健康管理を行う必要があり、患者と医療者は、移行チェックリストの使用などによりその準備状態を把握する。

小児科医は、患者が自分で管理しやすいような移行サマリーを患者自身に持たせ、内科への転科にもこれを使用できるものにする。

3) 学会による必要な支援

小児医療から成人医療に至る継続した医療サービスの提供について、経済的な問題を明らかにし、行政に適切な支援を求める。

移行患者の実態を調査し、問題点を議論する。

医療者に対する移行医療の教育プログラムを用意する。

移行プログラムを成功させるための移行コーディネーターの認定要件、移行支援のための人的要素を検討し、それに対して行政の支援を求める。

移行医療ステートメント 略語集

Adolescent, Young Adult position paper		AYA 世代(思春期・若年成人) 声明
AAFP	American Academy of Family Physicians	米国家庭医学会
AAP	American Academy of Pediatrics	米國小児科学会
ACP-ASIM	American College of Physicians-American Society of Internal Medicine	米国内科専門医学会
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract	先天性腎尿路奇形
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
ESKD	End Stage Kidney Disease	末期腎不全
IPNA	International Pediatric Nephrology Association	国際小児腎臓病学会
ISN	International Society of Nephrology	国際腎臓学会
SAM	the Society for Adolescent Medicine	米國思春期学会



移行医療の定義・背景

1) はじめに

この提言は、主として日本腎臓学会と日本小児腎臓病学会員に向けて作成されたものである。CKD 患者について、小児から成人に移行する患者への支援が必要なこと、そのための特別な移行プログラムが必要なことを理解し、良質な医療が継続されることを目的とする。この提言では、将来自立可能性のある患者を対象としており、別途支援が必要とされる高度の知的障害を有する患者などは含まれていない。また、本文中で用いる「転科」には転院を含めるが、本来は転科と転院は異なる移行形態であることに留意すべきである。なお、本提言は、前述の人たちの協力によって作成されたものである。

2) 移行医療の背景

医学の進歩に伴い慢性疾患を持つ小児の予後が改善し、小児医療から思春期・成人に至る継続的な医療の提供が必要となった。小児腎疾患の分野でも小児期発症のネフローゼ症候群、IgA 腎症を中心とした慢性糸球体腎炎、CAKUT、様々な疾患による CKD、ESKD など成人期に移行するケースは多い。最近では、ステロイド感受性ネフローゼ症候群の頻回再発型の半数以上が成人期でも再発を繰り返し、免疫抑制薬を使用する事や¹、CAKUT の腎不全になる中央値は 30 - 35 歳程度と報告されている²。しかしながら、小児科で長期管理されてきた患者は、内科への転科が容易ではないことが多い。転科しても上手く適応できなかった患者は小児科に逆戻りし、ドロップアウトした患者の中には原疾患が増悪する場合もある。また、小児科では患者・家族とのつながりが強く、発達を考慮した患者への接し方のために過保護、過干渉となり、結果として患者の自立の妨げとなる可能性がある。一方、内科では、患者の自主性や、妊娠・出産・職業にかかわる問題を重視するが、成長発達や家族との関わりについては等閑視される傾向にある。

自立した生活が可能で AYA 世代の CKD 患者が、本来の能力を発揮し、最大限の QOL が得られるような生活をおくることが最大の課題である。石崎ら³は、成人期支援看護師・医療スタッフのために移行期支援ガイドブックの中で、内科への転科の必要性を以下のように述べている。小児科医にとっては、患者が成人後に直面する成人独特の疾患や妊娠・出産は専門外であるし、患者に入院の必要性が生じた場合に小児病棟に入院できないという問題がある。一方、内科医にとっては、小児期発症の疾患は専門外で対応が困難である。さらに AYA 世代の CKD 患者は同年代の若年成人に比べて社会経験が乏しく未熟な成人になりがちなため、社会適応に困難を生じやすく、医師に依存しがちで、年齢や制度上は内科での治療が望ましいのに内科診療になじめない。このような問題を最小限にするために、患者に対して、小児科医は年齢に応じて疾患の概要、自己の能力、社会参加のためのコミュニケーションについての教育が必要であるとし、内科医は小児期発症の慢性疾患の成人後の医療について知識を深めるべきである、と述べている。患者が能力に見合った教育を受け、職業を持ち、経済的な自立ができることが重要な課題である。

2002 年、AAP/AAFP/ACP-ASIM が発表した提言では、特別なケアが必要な思春期・若年成人に携わる全ての医師に対して「2010 年までに総合、専門領域での移行医療を明確化する」とし、その中で、1) 小児医療から成人医療への移行の理論的根拠の理解、2) プロセスを促進する技術と知識を持つ、3) いつ、どのように移行するか知識を持つ、とした⁴。AYA 世代は誰もが通過する一過程であるが、心理的に不安な時期

でもある。この時期に高度で良質な医療の継続が妨げられてはならない。小児期および AYA 世代医療のギャップを埋め、成人期に相応しい医療を受けられるようにするために、移行プログラムを作成し、それに則ったプロセスを早期に開始する必要がある。そのために患者、家族、医療者、そして行政や政府、学会が協力して適切な移行医療を行うことが求められている。

3) 移行医療の定義

1993 年、SAM の声明で、「移行プログラムとは^(*)、小児科から内科への転科を含む一連の過程を示すもので、思春期の患者が小児科から内科に移るときに必要な医学的・社会心理的・教育的・職業的支援の必要性について配慮した多面的な行動計画である」と定義された⁵。転科はその一部の出来事である。

2011 年、小児 CKD 患者において、ISN/IPNA から提言が発表された⁶。その中では、内科への転科は、準備と評価を行ってからすべきで、学校教育終了後で社会的・心理的に発達し、症状や心理的に安定している時期に行うとされている。また、移行へのサポートとして、移行のための専門医師、専門看護師、心理職やソーシャルワーカー等による組織を作り、内科と連携しながら移行プログラムを実行することが推奨されている。

国内では、2014 年に日本小児科学会から「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が発表された。その中で、移行に関する医療の考え方として、病態の変化と人格の成熟に伴い、小児期医療から成人期医療へ移行する間で、これら 2 つの医療の担い手が、シームレスな医療を提供することが期待され、患者の人格の成熟に対応して、患者-保護者-医療者関係の変容をもたらし、個人の疾患等の特性にあわせた医療システムが選択されるべきであると述べている。

* 移行プログラムは、以下の点について各々行動計画を作成し、実行、評価することとされている⁷。

- ・患者が自分の健康状況を自ら説明できる
- ・患者が自ら受診して健康状態を説明し、服薬を自己管理する
- ・妊娠への影響や避妊を含めた性的問題を話し合うことができる
- ・さまざまな不安や危惧を周囲の人に伝えサポートを求めることができる
- ・自らの能力と適性にあった就業形態の計画を立てられる
- ・生活上の制限や注意事項、趣味などを含めたライフスタイルを話し合うことができる

各提言の解説

1) 転科（転院）について

転科によって高度で良質な医療が妨げられることがないようにする。

AAP/AAFP/ACP-ASIM が 2002 年に発表した提言において、AYA 世代への移行医療は子どもから大人になるための人生の一過程に対する特別な医療であり、高度で良質な医療が妨げられてはならないと述べている⁴。

患者の転科は、心理的、社会的な発達および教育の達成後に行う。また、症状や心理的に不安定な時期の転科はできる限り避ける。

転科は準備、評価を行ってからすべきで、移行プログラムの作成が重要である。

ISN/IPNA による提言の中で、内科への転科は準備と評価を行ってからすべきであるとし、転科は、学校教育終了後で社会的・心理的に発達し、症状や心理的に安定している時期に行うことと述べている⁶。社会的な発達とは、家族や家族以外と適切な対人関係を形成し、集団生活に適合していく過程のことである。AYA 世代は、社会との関わりが上手くいかずに孤立することもあり注意が必要である。

2) 移行プログラムについて

移行プログラムはできるだけ早期から開始する。

AAP/AAFP/ACP-ASIM が 2002 年に発表した提言では、14 歳までに移行計画の準備をすとし⁴、ISN/IPNA が 2011 年に発表した提言では、12 - 14 歳に準備をはじめ、発達段階や知的能力に応じて徐々にすすめること、としている⁶。以上のことから、遅くとも 15 歳までに移行プログラムを開始することが必要である。

小児、成人ともに移行支援に関する知識を有する医師をおき、専門看護師、心理職、ソーシャルワーカーなどによるチームを作成し、移行外来の設置などの移行支援の手段を考える。

AAP/AAFP/ACP-ASIM の提言では、移行医療成功のために専門の診療担当者を作り、ケアの調整と診療計画に沿った移行に責任を持つとしている⁴。ISN/IPNA では、小児と成人側両方に移行に精通した担当医を決めること、看護師やソーシャルワーカーなどの専門家を置き、移行外来を通じて移行準備から転科までを考えるようにする組織を作ることを推奨している。また、急な転科は避け、一定期間を設けるべきであるとし、転科前に内科へ受診することも推奨している⁶。2003 年に SAM から発表された声明では、患者や家族は、移行プログラムに責任を持ち、移行を手助けしてくれる移行コーディネーターを持つべきであるとしている⁸。可能であれば、病気をもつ子どもの心理に精通した専門家（精神科医師、心理職、看護師等）を置くことが望ましい。

患者，医療者，家族ともに，プログラム開始時から常に患者の将来の自立を意識し，患者自身が家族とは別にプログラムの中心として意志決定過程に参加する．

John ら⁹は，2002年に Pediatrics で発表した Health Care Transition の中で，移行医療を成功させるポイントとして，移行計画を早期に作成することを挙げている．また，移行を促進するために，患者と早期から将来について議論すること，将来起こる変化を早めに伝えることを推奨している．移行プログラムでは，患者が自分の健康状況を説明できることと，自ら受診し服薬を自己管理できることが重要なポイントとされている．そのためには，早期から患者が病気に対して理解するプログラムが必要である，

医療者や家族は，患者に過保護，過干渉にならないようにし，転科前には患者自らの考えで，適切に日常生活を送り，診療を受けることができるようにする．

東野ら¹⁰は，移行を妨げる因子として，家族の患者への過度な干渉をあげている．疾患を重く評価する，子どもの能力を過小評価することも移行の妨げとなる因子であり，患者が家で仕事に就かず，両親の庇護のもとで生活することも起こり得る．また小児科医自身が患者や家族と精神的なつながりが強く，現状維持の傾向があり，移行を妨げる最大の抵抗勢力であると述べている．本田¹¹は「小児科医が両親に過保護，過干渉にならないように話していて，小児科医自身が無意識に過保護になるのは避けなければならない」と述べている．移行期支援ガイドブックでも，子どもへの過保護，母子密着，家族機能不全などを移行期の問題の一つとしている³．小児医療者や家族は，患者が医療者に心理的な問題も含めて自ら相談できるようにさせることが重要である．

内科医は，小児 CKD 患者の特殊性を理解し，AYA 世代に対して適切な医療を行えるよう努める．

東野ら¹⁰は，移行を妨げる医療者側の要因として，内科医の小児疾患への理解不足，AYA 世代への対応の理解不足を挙げている．また，石崎ら¹²が行ったアンケート調査で，移行を阻む要因に「内科に専門家がない」ことを挙げており，成人でみられることが少ない CAKUT や多発奇形などによる小児期発症 CKD 患者の特殊性を理解することは，移行医療において重要である．この目的のため，本研究班でも診療指針の準備を進めている．

医療者は，将来予想される変化（成人医療の説明など）や患者の将来について，転科前に患者と時間をかけて話し合い情報を共有する．

Watson ら¹³は，2005年の総説の中で，小児科と内科には違いがあることを患者に納得してもらう必要がある，としている．John ら⁹の Health Care Transition でも，患者と将来について考え，内科や保険についての情報を提供することや患者自身が成人医療のもとで生活していく自覚を持たせることとしている．

患者は疾患治療により，本来の能力に見合った学歴が得られず，教育面や就職面で不安を抱えることもある．医療者は，患者の能力と適性にあった就業形態を患者と共に話し合う．

医療者は，患者に健康保険や医療費に関する情報提供を必要に応じて行う．

ISN/IPNA の提言の中で，移行準備として経済的な問題を解決することと述べられている⁶．John ら⁹の

Health Care Transition では、健康保険の適応範囲の問題が、移行医療を妨げる構造的問題点であると指摘している。移行の準備段階で、健康保険や医療費に関わる問題点を明らかにし、情報提供して解決するように努めることが重要である。

自立支援には、患者が適切な教育を受け、職業を選択できるようにする支援を含む。

自立支援とは、患者の能力に応じた教育ならびに職業の選択ができるようにする支援を含むものである。「成人移行期小児慢性疾患患者の自立支援のための移行支援について」では、大学進学率の低さや就労時に病気が問題になったケースは 56.3%とし、教育を受ける機会の提供と就労の可能性を広げることとしている。移行支援プログラムで目標とする 6 つの領域のひとつに、自らの身体能力にあった就業形態（教育的、職業的計画）をあげている⁷。親・医療者は、患者の自立の妨げにならないよう注意し患者をサポートする。

患者は、自分の治療内容を把握し、自立して健康管理を行う必要があり、患者と医療者は、移行チェックリストの使用などによりその準備状態を把握する。

ISN/IPNA では、移行準備のために Transition medical passport, a self-administered transition, readiness survey, the TRxANSITION Scale などのツールを使用することを推奨している⁶。また、「成人移行期小児慢性疾患患者の自立支援のための移行支援について」では、患者がどこまで自分で健康管理を行っているのかを確認するためにチェックリストの使用を推奨している⁷。

小児科医は、患者が自分で管理しやすいような移行サマリーを患者自身に持たせ、内科への転科にもこれを使用できるものにする。

AAP/AAFP/ACP-ASIM の提言の中で、移行医療の成功のために、移行のための必要な携帯用で患者自身が管理しやすい医療情報を準備するとしている⁴。また、ISN/IPNA の提言でも、移行準備として、患者が医療に加えて社会性や教育などの情報も記載した適切な情報提供書を持参するとしている⁶。患者一人ひとりが自己管理に活用できるように、「健康手帳」のような移行サマリーを持たせる。

3) 学会による必要な支援

小児医療から成人医療に至る継続した医療サービスの提供について、経済的な問題を明らかにし、行政に適切な支援を求める。

2003 年の SAM の声明をはじめ、AAP/AAFP/ACP-ASIM と ISN/IPNA の提言においても小児医療から成人医療にかけての継続的な保険制度を保証することを強調している^{4,6,8}。経済的な問題でノンアドヒアランスが問題となるケースは少なくない。患者自身が保険の適応範囲を理解するとともに、成人医療でも利用可能な保険制度を確実にすることが重要である。「成人移行期小児慢性疾患患者の自立支援のための移行支援について」では、就職の問題（病気が就労時に不利になるなど）があること、医療費がかかること、20 歳で小児慢性特定疾病の医療給付がなくなるため医療の継続に消極的になっているケースがあるとされている⁷。

移行患者の実態を調査し，議論する場を設定する．

2010年5月に本田ら¹⁴が，日本小児腎臓病学会評議員（49施設）に対してネフローゼ症候群の移行プログラムの考え方についてアンケート調査を行った．移行プログラムを有している施設は1施設のみで，内科医と事前に話し合わずに移行させている施設が半数以上あった．しかし，ネフローゼ症候群では成人と小児で治療法が異なるため移行に伴うトラブルは多く，この移行医療の問題に対して日本国内の認識は不十分である．

移行患者の実態を明らかにすること，移行医療の問題点を議論すること，そして移行プログラムの重要性を認識することが求められている．

医療者に対する移行医療の教育プログラムを用意する．

日本小児腎臓病学会評議員へのアンケート調査で，移行コーディネーターが存在している施設は2施設のみであった¹⁴．

ISN/IPNAの提言で，小児，成人ともに移行専門医師を置き，移行外来に専門看護師をはじめ，心理チームや移行コーディネーターらによる組織を作り，そして移行準備から転科までをサポートすることが推奨されている⁶．

移行医療を必要とする小児CKD患者は増える一方で，移行医療に携わる医療者の数は少ないのが現状であり，医療者に対する移行医療の教育プログラムの拡充が急務である．

移行プログラムを成功させるための移行コーディネーターの認定要件，移行支援のための人的要素を検討し，それに対して行政の支援を求める．

移行に不安を抱える患者をスムーズに内科に転科できるよう支援するためには，医師，看護師，心理職，ソーシャルワーカーなどの多職種が携わり，長時間の診療時間を要することになる．そのため，移行支援の運用に対して行政的な財政支援が必要である．また，小児科と内科，患者と病院との関係を円滑にする役割を果たす移行コーディネーターの存在が不可欠であり，その存在を置くことが移行を成功させる要因であると考えられている⁸．移行医療に必要な知識や技術を明確にし，獲得できたスタッフに対する認定要件を作成して移行コーディネーターを養成することが求められる．

IV 引用文献

1. Ishikura K et al.: Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis : 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2014; Epub ahead of print
2. Wühl E et al.: Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(1): 67-74.
3. 石崎優子, 丸 光恵, 他編 : 成人移行期支援看護師・医療スタッフのための移行期支援ガイドブック (第2版). 東京医科歯科大学大学院 保険衛生学研究科, 国際看護開発学, 2012, 東京
4. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002; 110: 1304-1306.
5. Blum RW et al.: Transition from child-centered to adult healthcare systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993; 14: 570-576.
6. Watson AR et al.: Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1753-1757.
7. 石崎優子, 丸 光恵, 他編 : 成人移行期小児慢性疾患患者の自立支援のための移行支援について. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 慢性疾患に罹患している児の社会生活支援並びに療育生活支援に関する実態調査およびそれら施策の充実に関する研究. 2012
8. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; 33: 309-311.
9. Reiss J, Gibson R: Health care transition: destinations unknown. *Pediatrics*. 2002; 110: 1307-1314.
10. 東野博彦, 他 : 小児期発症の慢性疾患患児の長期支援について ~ 小児 - 思春期 - 成人医療のギャップを埋める「移行プログラム」の作成をめざして ~ 小児内科 2006; 38: 962-968.
11. 本田雅敬 : 小児 CKD 患者の移行医療. 日本小児腎不全学会雑誌 2013; 33: 5-9.
12. Ishizaki Y et al.: The transition of adult patients with childhood-onset chronic diseases from pediatric to adult healthcare systems: a survey of the perceptions of Japanese pediatricians and child health nurses. *Biopsychosoc Med*. 2012; 6: 8.
13. Watson AR.: Problems and pitfalls of transition from pediatric to adult renal care. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(2): 113-117.
14. Honda M et al.: The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol*. 2014; Epub ahead of print

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S.	Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).	Clin Exp Nephrol.			2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H.	Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese.	Clin Exp Nephrol.			2014 Dec 13. [Epub ahead of print]
Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S.	The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry.	Clin Exp Nephrol.			2014 Jun 11. [Epub ahead of print]
Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H.	Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese.	Clin Exp Nephrol.			2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
横山仁	日本における腎臓病の疫学	医学のあゆみ	249(9)	751-756	2014
Nakagawa N, Matsuki M, Yao N, Hirayama T, Ishida H, Kikuchi K, Hasebe N	Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis	Ther Apher Dial	19(1)	30-39	2015
Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T	End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011.	Clinical and Experimental Nephrology			2014 DOI:10.1007/s10157-014-1077-8
Yamagata K, Yagisawa T, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Takashi A	Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan.	Clinical and Experimental Nephrology			2014. DOI 10.1007/s10157-014-0978-x
Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M and on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology	Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study	Nephrology Dialysis Transplantation	29	878-84	2014
Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease.	Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan.	Nephrol Dial Transplant			Epub 2015 Jan 22
臼井丈一、山縣邦弘	急速進行性糸球体腎炎	日本内科学会雑誌	103(10)	2587-2593	2014
臼井丈一、山縣邦弘	日本のガイドラインと世界のガイドライン(3):急速進行性糸球体腎炎の治療	医学のあゆみ	249(9)	812-816	2014

Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S.	Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).	Clin Exp Nephrol				2015 Feb 27 [Epub ahead of print]
Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, Ouyang J, Torres VE, Horie S.	The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial.	Clin Exp Nephrol				2015 Feb 7. [Epub ahead of print]
Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue S, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S.	Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT).	Clin Exp Nephrol				2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S.	Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease.	Clin Exp Nephrol				2014 Dec 28. [Epub ahead of print]
Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S.	A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease.	Clin Genet	87(3)	266-72		2015
Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S.	Japanese guidelines of the management of hematuria 2013.	Clin Exp Nephrol	18(5)	679-89		2014
Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase - ANCA - associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol.	25(5)	990-7		2014
Muto S, Horie S.	The cutting-edge of medicine; the pathology and new treatment of ADPKD.	日本腎臓学会誌	103(4)	978-82		2014
Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y.	Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	18(3)	475-80		2014
川村哲也、宮崎陽一、横尾隆	IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法 のランダム化比較試験の結果	Annual Review 腎臓 2015		108 - 15		2015
Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y.	Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy—optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting.	Expert Opinion on Biological Therapy				in press
鈴木祐介、鈴木 仁、富野康 己	病因に基づくバイオマーカーを用いた IgA 腎症の早期発見・診断・治療の試み	Annual Review 腎臓 2015				in press
鈴木 仁、鈴木祐介	IgA 腎症早期発見のための新規バイオマ ーカーを用いた血尿の 2 次スクリーニング の試み	腎・高血圧の最新治療				in press
Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	Changes in Nephritogenic Serum Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy following Tonsillectomy and Steroid Therapy.	PLoS One		e89707		2014
Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H,	Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers.	Int J Nephrol Renovasc Dis.	30(7)	409-14		2014

Okazaki K, Tomino Y.						
Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y.	Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	18(5)	770-7	2014	
Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y.	A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases.	PLoS One	9(5)	e98081	2014	
鈴木祐介, 鈴木仁, 柳川宏之, 松崎慶一, 牧田郁子, 高畑暁子, 富野康日己	IgA 腎症の新しいバイオマーカー	腎と透析	76	31-35	2014	
Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y.	Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy—optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting.	Expert Opinion on Biological Therapy				in press
鈴木祐介, 鈴木 仁, 富野康日己	病因に基づくバイオマーカーを用いた IgA 腎症の早期発見・診断・治療の試み	Annual Review 腎臓 2015				in press
鈴木 仁, 鈴木祐介	IgA 腎症早期発見のための新規バイオマーカーを用いた血尿の 2 次スクリーニングの試み	腎・高血圧の最新治療				in press
Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H.	Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort .	Clin Exp Nephrol.				Epub 2015
Ito T, Watanabe S, Tsuruga K, Aizawa T, Hirono K, Joh K, Ito E, Tanaka H.	Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen .	Pediatrics International				Epub 2015
Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S.	Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy.	Clin Exp Nephrol				Epub 2014
Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S.	Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy.	PLoS One.	9(10)	e110376	2014	
Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S.	Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy.	PLoS One.	9(6)	e100835	2014	