

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 27 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 丸山 彰一

平成 28 ( 2016 ) 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 .....	25
2. 疾患登録・調査研究分科会 .....	36
3. 疾患登録・調査研究分科会・IgA 腎症ワーキンググループ .....	46
4. 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 .....	52
5. 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 .....	57
6. 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 .....	62
7. 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 .....	73
8. 疾患登録・調査研究分科会・Transition ワーキンググループ .....	78
9. 診療ガイドライン分科会 .....	83
III. 班員名簿 .....	87
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	91
V. 資料 .....	323

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

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

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授  
旭 浩一 福島県立医科大学医学部・生活習慣病・慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座・准教授  
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  
柏原 直樹 川崎医科大学・腎臓・高血圧内科・教授  
川村 哲也 東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  
猪阪 善隆 大阪大学大学院・老年・腎臓内科学・准教授  
坪井 直毅 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・講師  
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・教授  
望月 俊雄 東京女子医科大学・第四内科・講師

**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（2014年度）。「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」腎臓病総合レジストリーに2007年より2015年12月までに31,620件が登録された。この内2015年6月までに登録され解析のためのデータクリーニングが実施された29,495例（JRBR 26,535例；JKDR 2,157例；糖尿病, JDMCS 508例；慢性腎臓病/保存期腎不全；CKD/CRF 294例）より血清クレアチニンによる推算糸球体濾過率(eGFR<sub>cr</sub>)の判定が可能であった25,668例を抽出し、登録レジストリー別の臨床評価およびCGA分類に基づくリスクを検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

2015年10月より日本腎臓学会指定研修施設（日腎研修施設）、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する診療科、日本小児腎臓病学会代議員が在籍する診療科など、わが国の腎疾患診療の基幹診療科1753診療科を対象にアンケート調査を実施し、各診療科における重点疾患の2014年度新規受療者数ならびに腎生検年間実施状況等を調査し、稀少疾患の把握、疾患別新規受療患者数の推定と過年度調査との比較検討を行った。

## 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）」

本研究は、新たな予後分類（組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化）の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。新規症例登録の締め切り日を平成27年8月末日と参加施設に周知したが、9月2日にも2症例の登録がありこれをもって新規登録を打ち切った。最終的な参加施設は51施設、総登録症例数は1,132例であり、臨床的重症度により層別化し、血清Crの1.5倍化をエンドポイントとして累積イベント発生率を解析した。

### 「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」

全国49施設の協力の下、2002年より2004年までの3年間に初回腎生検で診断された18歳以上のIgA腎症患者登録1,174症例のうち、解析可能な1,088症例を対象とした。扁桃・ステロイドパルス療法群、ステロイドパルス単独療法群において、血清Crの基礎値からの1.5倍増および2.0倍増の累積イベント発生率について解析を行った。

### 「IgA 腎症における病理組織分類（Oxford分類）を用いた予後予測モデルの構築～国際共同研究～」

Oxford分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行う

ことを目的としている。腎生検時、経過観察時それぞれに観察項目を設定し、データの収集を行った。一次エンドポイントはeGFRの50%減少もしくは末期腎不全への進展とし、腎生検からのエンドポイントまでの経過時間についてCox比例ハザードモデルを用いた予後予測モデルを構築を目指し、計600例の登録が見込まれている。Oxford分類を元にした予後予測モデルの構築および検証を目標とした国際共同研究に参画し、症例集積を開始している。

### 「IgA 腎症病理班」

前向き研究の病理診断：平成27年度はJ-IGACS登録146症例についてバーチャルスライドを取得し、前年度取得したものを含めて、189例について、5名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。

病理診断の病変に対する5人の病理医の再現性：日本のIgA腎症症例においてOxford分類の各病変（日本組織学的重症度分類JHG分類でも使用）の再現性を5人の病理医間で検証した。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を検討した。

JHG分類とOxford分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：IgA腎症の組織学的重症度分類（JHG分類）（lumped system）とOxford分類（MEST）（split system）を用いてIgA腎症分科会前向き多施設共同研究の411例を分類し、それぞれの分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力について比較検討した。

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：扁桃とステロイドパルス併用群とステロイドパルス単独群の無作為前向きコントロール研究を行った。

## 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と共同に所属する全国 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）。生体試料を含む各サンプルをバンク化した（血清、尿、RNA、腎生検バーチャルスライド、呼吸器画像）。

#### **「RPGN アンケート調査」**

平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施。一次調査で RPGN 新規受領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。

#### **「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」**

平成 19～27 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

### **3. ネフローゼ症候群WG**

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。厚生労働省平成 22 年度進行性腎障害に関する調査研究で改定されたネフローゼ症候群の治療効果判定基準に基づいて、日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) を行った。JNSCS には有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録された。JNSCS は、微小変化型ネフローゼ症候群の前向きコホートとしては世界最大である。また、日本の膜性腎症のコホートとしても過去最大である。上記登録患者のうち、腎生検前に治療開始となった症例などを除いた 380 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。

また、JNSCS の外的妥当性を検討するために、

日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行った。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。

### **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」**

多施設共同中央登録による前向き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。

#### **「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」**

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 症例を対象とし、肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満を除外基準とした。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）であり、frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮したマッチング方法を採用した。QOL 調査方法（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）を行った。以上をもとに統計解析計画作成、FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究を計画した。

### **5. 移行 (Transition) WG**

2014 年 10 月に、日本腎臓学会評議員、日本

小児腎臓病学会代議員、日本小児泌尿器科学会評議員が在籍する診療科に対してアンケート調査を行った。一次調査として、2014年9月末の時点での成人期(20歳以上)に達したC-CKD患者の有無と移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無を、そしてC-CKD患者ありの診療科に対しては二次調査として、これら症例の原疾患、転科時の年齢や転科の契機、転科できていない症例ではその理由、そして最終学歴や調査時点での就労状況などを調査した。

### <診療ガイドライン分科会>

本研究班の前身にあたる難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究により、4疾患(急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎)それぞれの診療ガイド(2012年)エビデンスに基づく診療ガイドライン(2014年)が発行されている。本分科会では、これらの評価とUp-to-dateな改訂作業を行う。加えて、小児から成人(小児科-内科)へのトランジションに関するガイドラインを作成する。2014年度は、それぞれのメンバーの決定と作業体制の確立を行い、ガイドライン作成におけるMindsの新指針、AGREEIIによる評価、臨床的な質評価(Quality Indicator, QI)について、講演会、勉強会などを通して意思統一を図った。2015年度は日本医療機能評価機構Mindsからの現行ガイドラインに対する評価を受領し、次回全面改訂における改善点を確認した。また診療や教育現場での利用状況や評価についてアンケート調査を実施した。さらに日本腎臓学会および日本医療情報学会の共同事業として構築される慢性腎臓病統合データベース(J-CKD-DB)を活用したQI調査に向けて、各疾患毎に測定する推奨項目を選定した。小児から成人への移行(トランジション)については、ステートメントの形で発表した。4疾患の新たなCQを決定し、文献検索を行っている。

## 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」

重点疾患であるIgA腎症は7,969例(30.0%)が登録されていた。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より7,480例(28.2%)が抽出され、うち腎生検は6,857例(91.7%)に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群は1,641例(6.2%、腎生検施行1,546例、94.2%)であり、多発性嚢胞腎(PKD)は397例(1.5%)が登録されていた。これらのeGFRからのCGA分類G stageでは、G1 4,169例(16.2%)、G2 8,017例(31.2%)、G3a 4,567例(17.8%)、G3b 3,905例(15.2%)、G4 2,834例(11.0%)、G5 2,176例(8.5%)であった。また、CGA分類による高リスク(赤)は、判定可能であった18歳以上22,536例中9,935例(44.1%)および年齢層別解析を実施した20歳以上21,984例中9,895例(45.0%)であった。登録カテゴリー別では、JRBR 20,398例中8,915例(43.7%)、JKDR 1,300例中769例(59.2%)、DM 202例中136例(67.3%)、CKD/CRF 84例中75例(89.3%)であった。それぞれの主な臨床診断は、JRBRでは慢性腎炎とネフローゼ症候群が約2/3を占めた。さらにJKDRではRPGNと代謝性疾患が増加し、CKD/CRFでは代謝性疾患が約1/4を示した。

#### 「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

2015年12月までに587診療科(内科242科、小児科85科、泌尿器科235科、その他6科)から有効な回答を得た(回収率32.4%)。アンケート回答診療科における2014年度の重点疾患新規受療患者は、IgA腎症(IgAN) 2546例、急速進行性糸球体腎炎(RPGN) 1005例(MPO-ANCA型63.2%、PR3-ANCA型4.7%(47例)、抗GBM抗体型6.1%(61例)、難治性ネフローゼ症候群(NS) 384例(MCNS 28.4%、MN 38.5%、FSGS 15.9%、MPGN 8.9%)、多発性嚢胞腎(PKD) 1781例(ADPKD 1.8%(32例))、腎生検施行数は10166例であった。日腎研修施設におけるアンケート回収率、回答施設の病床数カバー率より推計した2014年度の日腎研修施設全体における新規受療患者はそれぞれIgAN約5400-5900例、RPGN約

2200-2400 例、難治性 NS 約 800-900 例、PKD 約 2600-2900 例、腎生検施行数は約 20000-22000 例と推計された。新規受療患者数の 2007 年度からの経年的推移は RPGN で 2011 年度以降顕著であった増加傾向がやや鈍化し、PKD で 2014 年度の増加が目立った。J-RBR/J-KDR への参加登録済の診療科における、重点疾患の病因・病型分類の構成比は回答を寄せた全診療科ならびに日腎研修施設教育責任者在籍診療科のそれと明らかな乖離はなかった。

## 1. IgA 腎症WG

### 「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」

追跡データが入手できた 542 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は、低リスク群で 212 例中 2 例 (0.9%)、中等リスク群で 192 例中 5 例 (2.6%)、高リスク群で 99 例中 7 例 (7.1%)、超高リスク群 39 例中 12 例 (30.8%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 38.9 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。

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

解析可能な 1,088 症例において、傾向スコアにより、臨床的背景をマッチさせた検討を行った。扁摘・ステロイドパルス療法群における血清 Cr の基礎値からの 1.5 倍増および 2.0 倍増の累積イベント発生率は、ステロイドパルス単独療法群に比べて有意に低値であった。したがって、後方視的研究の結果から、扁摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後に対して有用であることが示唆された。

### 「IgA 腎症における病理組織分類 (Oxford 分類) を用いた予後予測モデルの構築 ~ 国際共同研究 ~」

平成 28 年 1 月末現在、7 施設が参加予定であり、2 施設 208 例についてはデータ収集、データクリーニングが完了している。残り 5 施設についても順次登録作業を行っており、計 600 例

の登録が見込まれている。Oxford 分類を元にした予後予測モデルの構築および検証を目標とした国際共同研究に参画し、症例集積を開始した。順次症例登録を行っており、成果が期待される。

### 「IgA 腎症 WG 病理班」

前向き研究の病理診断：平成 27、28 年度登録 189 例のバーチャルスライドについて、5 名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。

病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性：各病変の定義は再現性が良いが、Oxford 分類の予後に関係する 4 病変 (MEST) のうち E および S の再現性は不良であり、これらの定義を再検討する必要があることを論文にまとめた。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：eGFR はメサンギウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性・慢性病変ともに有意な弱い相関がみられ、特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

JHG 分類と Oxford 分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：JHG 分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split system の Oxford 分類は IgA 腎症の進行期にのみ適応することを明らかにした。

IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性：進行性 IgA 腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出術の単独に対する優位性を明らかにした。

## 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、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 の代表的な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。既報の3つの重症度分類(EUVAS重症度分類、RPGN臨床重症度、Five-factor score 2009)と6カ月後の寛解率・生命予後と比較検討した。寛解率では、各分類別の疾患群間で有意な差がみとめられなかった。一方、生命予後に関しては、非RPGN症例を含んだ検討ではあるが、RPGN臨床重症度のGrade間の層別化が確認できた。

サンプル収集に関しては、血清247例、尿210例、腎生検バーチャルスライド81例、呼吸器画像245例の登録時サンプルをバンク化している。腎生検病理組織に関しては、81例中観察状態の適した70例を解析対象とした。EUVAS系球体組織分類の内訳は、Focal class 31例(43.7%)、Crescentic class 12例(16.9%)、Mixed class 17例(23.9%)、Sclerotic class 10例(14.1%)であった。

### 「RPGN アンケート調査」

平成27年1月27日現在、110診療科(38.1%)より回答を得た。うち98診療科よりRPGN症例ありとの回答があり、RPGN 1,021例のアンケートを回収した。平成8年アンケート調査開始からの累積症例数は3,177例に達している。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆している。登録症例の抗体別病型の内訳はMPO-ANCA陽性RPGN 651例(63.8%)と大半を占め、二番目はその他のRPGN 272例(26.6%)であった。他、抗GBM抗体陽性RPGN 49例(4.8%)、PR3-ANCA陽性RPGN 23例(2.2%)、ANCA+抗GBM抗体陽性RPGN 19例(1.9%)、両ANCA陽性RPGN 7例(0.7%)であった。また、臨床重症度はGrade I 319例(31.2%)、Grade II 529例(51.8%)、Grade III 150例(14.7%)、Grade IV 23例(2.3%)であり、平成14-18年の登録症例と比較し、Grade I症例が増加傾向にあった。予後に関して、平成14-18年以前の

症例と比較し生命予後は改善していた一方で、腎予後はむしろ悪化していた。

### 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

JKDR/JRBRで登録された患者の中でRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで6.6%(1,667/25,201例)の頻度を占め(図2)RPGNの51.6%(860例)をMPO-ANCA陽性腎炎、5.3%を抗GBM抗体型腎炎、2.6%をPR3-ANCA関連腎炎を占め(3疾患で59.5%)、63.9%が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。3疾患は半月体形成性壊死性GNの割合が高く(約90%)、GBM・MPO-ANCAは腎機能低下例が多い。MPO-ANCAでは高齢者の割合が多く(65歳以上72.0%)、GBMは腎機能高度低下例の割合が高い(93.2%)。また、RPGN症例を慢性腎臓病のCGA分類ヒートマップに当てはめると、RPGNの92.6%(1,519/1,641例)は高リスク(赤ゾーン)群に該当した。

### 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」

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(MCD)、膜性腎症(MN)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーである J-RBR の年齢分布とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。

#### 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 ± 27.4ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲(R<sup>2</sup>=0.059082、p=0.0014)と両腎容積 (R<sup>2</sup>=0.255351、p<0.0001)、収縮期血圧 (R<sup>2</sup>=0.048493、p=0.0003)、血清尿酸値 (R<sup>2</sup>=0.369167、p<0.0001)と有意に逆相関し、血清 Hb 値 (R<sup>2</sup>=0.261425、p<0.0001)、血清 Hct 値 (R<sup>2</sup>=0.253074、p<0.0001)、血清 alb 値 (R<sup>2</sup>=0.080838、p<0.0001)と有意に相関した。

2016/2/1 における中間集計では、1 年目 240 例 (88.6%)、2 年目 199 例 (73.4%)、3 年目

123 例 (45.4%)、4 年目 39 例 (16.7%) が登録終了されている。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 (p = 0.0146)、腎容積 (p = 0.0331)、s-Cr (p = 0.0401) は有意に増大し、eGFR (p = 0.0211) は有意に低下したが、収縮期血圧 (p = 0.6213)、拡張期血圧 (p = 0.7216) に差を認めなかった。合併症では感染を 1 年目に 6 例、2 年目に 3 例、3 年目に 1 例、4 年目に 2 例認めた。嚢胞出血は 1 年目に 6 例、2 年目に 4 例、3 年目に 3 例、4 年目に 3 例を認めた。死亡は 2 年目に 1 例、3 年目に 2 例認めた。今回の中間集計までに行われた治療は、腎動脈塞栓術 3 例、肝動脈塞栓術 2 例であった。また末期腎不全に対する治療では、透析療法は 1 年目 1 例、2 年目 6 例、3 年目 4 例、4 年目 2 例が導入され、腎移植は 1 年目に 2 例、2 年目に 3 例に対して行われた。降圧療法は常に約 80%の患者に対して行われ、そのうち約 80%の症例が RA 系阻害薬を投与されていた。

##### 「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 = 102)、2 年後 (n = 97)、3 年後 (n=49)まで確認した。包括的 QOL の経年変化は、p = 0.0329 と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意な QOL の低下を認めた。しかし、肝嚢胞の割合が 0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の 4 群で比較すると、75%以上の群が他の群と比べて有意な QOL 低下を認めた。肝特異的 QOL も同様な結果であった。

#### 5. 移行(Transition)WG

回収率は、一次調査は 51.9%(208/401 診療科)、二次調査は 80.1%(117/146 診療科)であり、合計 3138 名の C-CKD 患者の臨床情報が得られた。移行プログラムや移行メディカルスタッフを有している診療科は極めて限定的であった。

転科できない主な理由は、患者や家族が望まない、小児医療サイドが転科を決断できない・転科に無関心などであった。移行医療の対象となる小児腎泌尿器疾患は多岐にわたることが明らかとなり、なかでも IgA 腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、先天性腎尿路奇形の頻度が高かった。

### <診療ガイドライン分科会>

現行ガイドラインは会員に十分浸透しており、診療の参考になっていると思われた。一方、情報量が多すぎる、読み込むための時間がないなどの問題点も指摘された。Minds の評価は概ね良好（全体評価 63～67%）であったが、いくつかの改善できる（すべき）点を指摘された。特に、“適用対象者となる集団（患者等）の視点や希望に関する情報をどのように集めたか。またその内容をどのようにガイドラインに反映したか。” “ガイドラインの推奨の適用にあたって考慮すべき資源（医療費）”、および“本ガイドラインの作成に関わった人の利益相反の開示および利益相反があった場合の対応”について、指摘を受けた。

各疾患の新規（追加）クリニカルクエスチョン（CQ）を確定し、文献検索を行った。

## D．考察

### <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」

今回の検討では、重点疾患を中心とする腎臓病における CGA 分類の高リスクを登録カテゴリー別に評価したが、非腎生検例を中心とする登録では、より腎機能障害が進行した状態で登録されていた。

また、高リスクのそれぞれの登録における主な臨床診断は、JRBR では重点疾患である IgA 腎症を主とする慢性腎炎と一次性疾患を主とするネフローゼ症候群が約 2/3 を占めた。さらに JKDR では RPGN と代謝性疾患が増加し、CKD/CFR では代謝性疾患が約 1/4 を示した。

以上より、重点疾患はより重度の状態を示すことが明らかとなった。

このように非腎生検例登録では、重点疾患である RPGN およびネフローゼ症候群と診断され、かつ腎機能低下がより進行した状態である実態が明らかとなった。

また、年齢層が進むにしたがって高リスクの比率は増加し、とくに高齢者では高率であることが示された。高齢者ネフローゼ症候群では、調査報告したように、いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示した。一方、治療反応性は保たれていたが、寛解の遅延とともに感染症などの合併症に留意する必要がある、高リスク患者であることを反映している。

以上より重点疾患（IgA 腎症、RPGN、ネフローゼ症候群）、特に高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。また、非腎生検例・DM・CKD/CRF 登録では、わが国の慢性維持透析導入者の半数以上を占める代謝性疾患（DM）および腎硬化症の比率が増加することも明らかとなった。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態をより詳細に把握する事により、高リスク腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。さらに、疫学調査から示された患者数動向の変化に関して、その要因を J-RBR/ J-KDR、DPC 等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

#### 「重点疾患 2014 年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

本年度のアンケート調査は例年とほぼ同様の対象に対し、例年と全く同じ調査項目に新たに難治性 NS における MPGN の新規受療患者数を追加して実施した。新規受療患者数推計の基礎となるアンケート回収率、回答施設の病床カバー率、施設（病床）規模の分布はここ数年大きな変動はなく母集団の特性は安定していると考えられる。

重点疾患の新規受療患者数とその動向は、RPGN で 2011 年度以降続いていた新規受療患者数の推計値の比較的明瞭な増加傾向がやや鈍化したことが示唆された。また PKD は 2014 年度か

ら前年度に比べ明らかな増加を示し、2014年のトルバプタンの保険収載に伴う専門医療機関への患者アクセスが増加したことが要因として考えられた。IgAN、NSはほぼ横ばいと考えられた。

引き続き今後の患者数動向を注視してゆくことで、重点疾患の指定難病への追加や重点疾患に対する各種新規治療の発展などの影響及び難病申請から把握される患者数との関連の検討も含め、腎臓領域の難治性疾患の診療実態の把握に資するデータを得られる可能性がある。稀少疾患は抗GBM抗体型RPGNが61例、ARPKDが集計上32例把握され、今後の二次調査の際に有用な基礎データが蓄積されたと考えられる。

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

## 1. IgA腎症WG

### 「IgA腎症前向きコホート研究(J-IGACS)」

平均35～43か月間の経過観察において、腎生存率(血清Crの1.5倍化)は透析導入リスク4群間、C-Grade3群間、H-Grade4群間で有意差を示し、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。

### 「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」

扁摘・パルス群ではパルス群と比較して、血清Crの1.5倍化および2.0倍化の累積発生率が有意に少ないことが明らかとなったことから、扁摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後の改善の点で有用であることが示唆された。

### 「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」

Oxford分類は再現性、外的妥当性が担保された国際的な病理組織分類であり、この分類を用いた予後予測スコアが開発されることは臨床的に意義深い。

本研究は国際共同研究であり、様々な人種、病態、治療法の患者が登録される予定である。

健診システムが整備されたわが国におけるIgA腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁摘・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニークな背景と特徴がある。このため、わが国が本研究に参加することで、様々なIgA腎症患者を含んだ予後予測モデルが構築されることが期待される。

## 「IgA腎症病理班」

前向き研究の病理診断：多施設共同研究で進めているIgA腎症の前向き研究の登録症例数は1132例であるが、現在までの病理班での病理診断の症例数は688例である。さらに症例の病理標本のバーチャルスライド作成と病理診断を進める必要がある。

病理診断の病変に対する5人の病理医の再現性：Oxford分類の各病変の定義は再現性のよい分類で、日常の診断に利用できる。Oxfordグループが抽出した予後に関係する4病変のうちEおよびSの再現性は不良で、これらの病変の有無の定義を再検討する必要がある。

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関：eGFRはメサンギウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体、間質病変などの慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性病変、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

JHG分類とOxford分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力：lumped systemのJHG分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split systemのOxford分類はIgA腎症の進行期にのみ適応することが判明した。

IgA腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性：進行性IgA腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁摘パルスのパルス単独

に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 以上、慢性病変 20%より大が扁摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。扁摘ステロイドパルス療法は病理学的重症度に応じて採用すべきである。

## 2. 急速進行性糸球体腎炎WG

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

「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)」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。

### 「RPGN アンケート調査」

平成 8 年の RPGN 分科会設立当初から継続的に実施してきた RPGN アンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示している。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善

してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。日本透析医学会の調査では我が国の透析導入例における RPGN のしめる割合は 1.4% に達しており年々増加している。高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、症例全体の高齢化がその背景にあると推察でき、RPGN 症例においても維持治療期の慢性腎臓病管理の重要さが浮き彫りとなったと同時に維持治療期の適切な管理法の開発が求められる。このような腎予後改善を目的とした検討は今後のさらなる高齢化社会を迎えるにあたり、RPGN 研究における重要な課題としてあげられる。

### 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

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

最後に、本 WG の対象疾患 RPGN、抗 GBM 抗体腎炎が指定難病に認定された。2 疾患の指定難病認定は、研究班が平成 8 年からの継続してきた研究の最大の成果である。今後、難病申請時に記載される臨床調査票を用いた疫学調査等への展開が期待される。

## 3. ネフローゼ WG

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) には全国の主たる医療施設の多くが参加し、日本腎臓学会の登録事業 (J-RBR/J-KDR) と連携する形で順調に進行している。有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録されている。今回 5 年延長が決定したことで、合計 10 年の長期コホートなる予定である。これは、世

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

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

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

また、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行うことにより、JNSCS の外的妥当性が確認できた。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始し、今後も予後規定因子など解析を継続する。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステム

であるコホートメーカーを開発している。このようなシステムにより詳細な解析が行えると考えている。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。今後も C3 腎症など希少疾患について解析を継続する。

#### **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」**

JPKD コホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約 80%の症例では降圧剤が投与され、そのうち RA 系降圧薬は約 80%の症例に投与されていた。

##### **「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」**

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

#### **5. 移行 (Transition) WG**

本調査結果より、2015 年 3 月に出版された「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」を活用して移行医療の啓発・普及活動を進める必要性が示された。また、小児医療と成人医療間の treatment gap を埋めるわが国の実情に応じた移行医療に関するガイドライン作成の必要性が示された。

##### **<診療ガイドライン分科会>**

今まで、特定の施設や疾患領域以外に、ガイドラインの臨床・教育現場への普及率や QI を測定する試みはほとんど無い。今回の普及率や QI 調査は、既存ガイドラインをより臨床現場に有用度の高いものへと改訂するための、Minds の評価も含めて、今後のガイドライン作成の際には活用すべきと考えた。

#### **E . 結論**

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。蓄積した登録データをもとに行った疫学的調査により、新規受療者数、希少疾患を含む本邦での腎臓疾患患者数動向の変化とその要因、腎組織診断数が明らかとなった。今後もアンケートとJ-RBR/J-KDR等の調査手法を相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

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。今後も各疾患の本邦での患者数や治療実態の把握とともに、疾患毎に計画立案された臨床学的あるいは病理結果による予後推定因子、治療介入効果検討を通じて、診療ガイドラインの改定の着実な進展をもたらす臨床的エビデンスの創出を継続すべきであると考えられた。

昨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公表したが、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) Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016[Epub ahead of print]
- 2) Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, Matsuo S. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2015[Epub ahead of print]
- 3) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T. A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron Extra*. 5(2):58-66.2015
- 4) Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S; IgA nephropathy Study Group in Japan. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015[Epub ahead of print]
- 5) 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.* 19(5):797-803.2015
- 6) 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.* 19(4):653-60.2015
  - 7) Sato Y, Sato W, Maruyama S, Wilcox CS, Falck JR, Masuda T, Kosugi T, Kojima H, Maeda K, Furuhashi K, Ando M, Imai E, Matsuo S, Kadomatsu K. Midkine Regulates BP through Cytochrome P450-Derived Eicosanoids. *J Am Soc Nephrol.* 26(8):1806-15.2015
  - 8) Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Neutrophil/Lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 19(4):718-24.2015
  - 9) 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.* 19(3):496-505.2015
  - 10) 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, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol.* 19(3):379-86.2015
  - 11) 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* 19: 359-370.2015
  - 12) 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.* 19: 804-814.2015
  - 13) Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, Kitamura H, Sugiyama H, Yokoyama H. Clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol.* 2015 [Epub ahead of print]
  - 14) Nishi S, Imai N, Yoshita K, Ito Y, Ueno M, Saeki T. Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease. *Intern Med.* 2015; 54(2):147-53. [Epub 2015 Jan 15.]
  - 15) Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S, The IgA nephropathy Study Group in Japan. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*[Epub ahead of print]
  - 16) Imaizumi T, Aizawa T, Segawa C, Shimada M, Tsuruga K, Kawaguchi S, Matsumiya T, Yoshida H, Joh K, Tanaka H. Toll-like receptor 3 signaling contributes to the expression of a neutrophil chemoattractant, CXCL1 in human mesangial cells. *Clin Exp Nephrol,* 19:761-770, 2015.
  - 17) Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term

- prognosis in a Japanese single-center cohort. *Clin Exp Nephrol*, 19:411-418, 2015.
- 18) Nakamura Y, McNamara KM, Onodera S, Kitamoto Y, Kisu K, Shibahara Y, Kurosu A, Sasano H, Sato H, Joh K.: Hypoelectrolytic isoosmotic solution for infusion prevents saline-induced ultrastructural artifacts of renal biopsy specimens. *Pathol Int*, 65: 374-378. 2015
  - 19) Abe M, Joh K, Ieiri N, Hotta O, Utsunomiya Y, Sato H, Kisu K, Sakumo N, Kiyomoto H, Sato T, Taguma Y, Ito S. Prominent hyperplasia of renin-producing juxtaglomerular apparatus after chronic and complete blockade of the renin-angiotensin system in adult IgA nephropathy. *CEN Case Rep*, 2015, (in press).
  - 20) Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata Y, Nunoi H. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant* 30: 862-864, 2015.
  - 21) Ueki K, Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Fijisaki K, Tanaka S, Kiyoshima T, Hisano S, Kitazono T, Tsuruya K. Membranoproliferative glomerulonephritis with predominant IgG2 and IgG3 deposition in a patient with IgG4-related disease. *BMC Nephrol* 16: 173, 2015.
  - 22) Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, Takeshita M, Saito T. Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease. *Modern Rheum* 25: 571-578, 2015.
  - 23) Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant suppl* 1: i83-i93, 2015
  - 24) 臼井丈一、山縣邦弘：ANCA 関連血管炎と血液浄化、腎臓内科・泌尿器科、第1巻、6号、595-600頁、2015年6月
  - 25) 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、内科増大号、第115巻、第6号、1010-1012頁、2015年6月
  - 26) 今井圓裕：ネフローゼ症候群の新しい診断基準と定義。医学のあゆみ。252：1135-1138. 2015
  - 27) 横山仁：成人・高齢者におけるネフローゼ症候群の疫学。医学のあゆみ。252：1139-1144. 2015
  - 28) 山本陵平、丸山彰一：一次性ネフローゼ症候群の治療の現状と課題。医学のあゆみ。252：1145-1149. 2015
  - 29) 秋山真一、丸山彰一：膜性腎症と PLA2R 抗体。医学のあゆみ。252：1150-1153. 2015
  - 30) 今田恒夫：ネフローゼ症候群の新しい流れ。医学のあゆみ。252：1155-1159. 2015
  - 31) 西慎一：ネフローゼ症候群ガイドライン 2014。医学のあゆみ。252：1160-1164. 2015
  - 32) 猪阪善隆：ネフローゼ症候群をめぐる研究の進歩。医学のあゆみ。252：1166-1170. 2015
  - 33) Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of Arginine Vasopressin Surrogate Marker Urinary Copeptin with Severity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Clin Exp Nephrol* 19: 1199-205, 2015.
  - 34) Kataoka H, Tsuchiya K, Naganuma T, Okazaki M, Komatsu M, Kimura T, Shiohira S, Kawaguchi H, Nitta K. Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis. *Nephrology (Carlton)*. Suppl 4:14-21. 2015
  - 35) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clinical and Experimental Nephrology* 19: 933-938, 2015
  - 36) Tsurumi H, Kurihara H, Miura K, Tanego A, Ohta Y, Igarashi T, Oka A, Horita S, Hattori M, Harita Y: Afedin is localized

- at cell-cell contact sites in mesangial cells and regulates migratory polarity. *Laboratory Investigation*. 2015[in press]
- 37) Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimiau E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudera K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Heong H, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyataka S, Tsyrysaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N: Biallelic mutations in nuclear pore complex subunit NUP107 cause early-childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 97 : 555-556 , 2015
- 38) Ogino D, Hashimoto T, Hattori M, Sugawara N, Akioka Y, Tamiya G, Makino S, Toyota K, Mitsui T, Hayasaka K: Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole-exome sequencing analysis. *Journal of Human Genetics*. 2015  
DOI:10.1038/jhg.2015.122
- 39) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T: A Prospective observational survey on the long-term effect of LDL apheresis on drug-resistant nephrotic syndrome. *Nephron Extra*. 5:58-66, 2015
- 40) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida A, Guili C, Maruyama H, Kobayashi M, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y: Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015 DOI : 10.1007/s10157-015-1146-7
- 41) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatric Nephrology*. 2015 DOI:10.1007/s00467-015-3196-1
- 42) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sasaki S, Ogira Y, Yukawa S, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T: Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:379-386, 2015
- 43) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatrics International* 57:313-317, 2015
- 44) Nishiyama K, Fukushima K, Tohaku Chiwata, Miyai T, Kanda S, Sugawara N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M: SPECT/CT to diagnose pleuroperitoneal communication-associated hydrothorax in peritoneal dialysis. *Kidney International* 87:866, 2015
- 45) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:1142-1148, 2015
- 46) Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, Akiba T, Masakane I, Takemoto Y, Tomo T, Itami N, Komatsu Y, Hattori M, Mineshima M, Yamashita A,

- Saito A, Naito H, Hirakata H, Minakuchi J: Japanese Society for Dialysis Therapy clinical guideline for maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(suppl.1):67-92, 2015
- 47) Watanabe Y, Yamagata K, Nishi S, Hirakata H, Hanafusa N, Saito C, Hattori M, Itami N, Komatsu Y, Kawaguchi Y, Tsuruya K, Tsubakihara Y, Suzuki K, Sakai K, Kawanishi H, Inaguma D, Yamamoto H, Takemoto Y, Mori N, Okada K, Hataya H, Akiba T, Iseki K, Tomo T, Masakane I, Akizawa T, Minakuchi J: Japanese Society for Dialysis Therapy clinical guideline for hemodialysis initiation for maintenance hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(suppl.1):93-107, 2015
- 48) Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T: Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:54-64, 2015
- 49) 石塚喜世伸、浅野達也、西山慶、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、堀田茂、小池淳樹、本田一穂、服部元史：維持期小児腎移植例に対するエペロリムスの使用経験 日本小児腎不全学会雑誌 35:80-85, 2015
- 50) 多田憲正、神田祥一郎、苗代有鈴、菅原典子、金子直人、藪内智朗、大原信一郎、宮井貴之、石塚喜世伸、近本裕子、金森理恵、森岡宣伊、小谷透、奥見雅由、石田英樹、田邊一成、世川修、秋岡祐子、服部元史：生体腎移植を行った精神発達遅延を有する多発奇形症候群の1例 日本小児腎不全学会雑誌 35:272-274, 2015
- 51) 藪内智朗、秋岡祐子、神田祥一郎、苗代有鈴、金子直人、多田憲正、大原信一郎、宮井貴之、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、高橋英彦、家後理恵、田邊一成、服部元史：腎移植に先行して逆流防止術を施行した腹膜透析患者の2例 日本小児腎不全学会雑誌 35:261-263, 2015
- 52) 大原信一郎、秋岡祐子、金子直人、藪内智朗、苗代有鈴、多田憲正、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、中西浩一、服部元史：濃厚な家族歴と双角子宮を契機にWT1変異による遺伝性巣状分節性糸球体硬化症と診断した1症例 日本小児腎不全学会雑誌 35:135-138, 2015
- 53) 井上敦子、大下隆司、岡部祥、小林清香、佐藤玲美、近本裕子、西村勝治、石郷岡純、服部元史：腎移植を受ける子どもの経験と支援ニーズ。総合病院精神医学 2015
- 54) 服部元史：溶血性尿毒症症候群 腎臓内科・泌尿器科 2:482-487, 2015
- 55) 服部元史：小児末期腎不全の現況と治療戦略-特に腎代替療法の選択と導入について-。大阪透析研究会会誌 33:91-95, 2015
- 56) 服部元史：小児腎臓病診療の進歩。東京女子医科大学雑誌 85:9-13, 2015
- 57) 服部元史：小児CKD患者の貧血管理。腎と透析 79:71-76, 2015
- 58) 服部元史：生物学的製剤の腎疾患への応用。腎と透析 78:767-770, 2015
- 59) 服部元史：小児科医の役割。腎と透析 78:21-25, 2015
- 60) 服部元史：531章 腎臓の先天異常と形成障害(翻訳)ネルソン小児科学 原著第19版(衛藤義勝監修) p2120-2122、ELSEVIER 2015
- 61) 服部元史、矢口有乃、近本裕子：生命倫理-脳死と臓器移植-。人間関係教育と行動科学テキストブック(東京女子医科大学人間関係教育委員会編) p218-221、三恵社、2015
- 62) 服部元史：紫斑病性腎炎(小児、成人)。今日の治療指針第7版(金沢一郎、永井良三総編集)、p1098-1099、医学書院、2015
- 63) 服部元史：小児患者に対する透析。血液浄化療法ハンドブック[2015](透析療法合同専門委員会企画・編集) p265-285、共同医書出版社、2015
- 64) 本田雅敬、岡田浩一、服部元史、岩野正之、秋岡祐子、芦田明、川崎幸彦、清元秀泰、佐古まゆみ、寺田典生、平野大志、藤枝幹也、藤元昭一、正木崇生、伊藤秀一、上村治、後藤芳充、小松康宏、西慎一、丸光恵、増田澄恵、金子由紀子、久保田亘：小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言-思春期・若年成人に適切な医療を提供するために-。日本腎臓学会誌 57:789-803, 2015
- 65) 本田雅敬：小児腎不全患者の成人への移行と成人施設への移行、日本小児腎不全学会雑誌。2015; 35: 40-45

- 66) 久保田 亘, 本田 雅敬 .: 小児腎疾患患者におけるトランジションの現状と課題 . 外来小児科. 2015; 18(3): 313-317
- 67) Ishikura K, Yoshizawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Shuichi I, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis:10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 459-468
- 68) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and outcome in children. *Nephrology (Carlton).* 2015; 20: 286-292
- 69) Matsushita S, Ishikura K, Okamoto S, Okuda Y, Nagaoka Y, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Ogata K, Honda M. Long-term morbidity of IgA nephropathy in children evaluated with newly proposed. remission criteria in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2015 . [Epub ahead of print]
- 70) Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jun;19(3):450-457.
- 71) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 72) Yanagihara T, Hamada R, Ishikura K, Uemura O, Matsuyama T, Takahashi S, Honda M. Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old children in Japan. *Pediatr Int.* 2015 Jun;57(3):354-358.
- 73) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N, Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(6): 961-967
- 74) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jan 17. [Epub ahead of print]
- 75) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Honda M. Mean and standard deviation of reference glomerular filtration rate values in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jul 31. [Epub ahead of print]
- 76) Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Harada R, Hamada R, Hataya H, Ogata K, and Honda M. Irreversible severe kidney injury and anuria in a 3-month-old girl with atypical haemolytic uraemic syndrome under administration of eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2015[in press]
- 77) Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T. Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. *Clin Exp Nephrol,* 19(4):678-682
- 78) Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015; Sep 3. [Epub ahead of print]
- 79) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a two-year combination therapy for severe childhood IgA

nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 961-967

## 2. 学会発表

- 1) Shoichi Maruyama. Nephrotic Syndrome Registration and Treatment in Japan. Training Program of County Hospitals 2015(China) 2015年7月9日-11日
- 2) Kyoko Watanabe, Kentaro Koike, Akihiro Shimizu, Nobuo Tsuboi, Keita Hirano, Makoto Ogura, Sayuri Shirai, Yoshinari Yasuda, Takashi Yasuda, Shoichi Maruyama, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo, Takashi Yokoo. Evaluation of KDIGO Clinical Practice Guidelines for IgA Nephropathy by Japanese Multicenter Large Cohort Study. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. (San Diego, USA) 2015年11月3日-8日
- 3) Hiroyuki Komatsu, Shouichi Fujimoto, Yuji Sato, Akihiro Fukuda, Yoshinari Yasuda, Takashi Yasuda, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo. Effects of Tonsillectomy Combined with Steroid Pulse Therapy upon IgA Nephropathy Depending on Proteinuria Status at Diagnosis. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. (San Diego, USA) 2015年11月3日-8日
- 4) Hiromura K, et al.: Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: an analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. (San Diego, USA) 2015年11月3日-8日
- 5) 安田 隆、安田 宣成、大出 幸子、高橋理、川村 哲也、松尾 清一. 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からみえること. 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 6) 今泉 貴広、井之上 逸郎、細道 一善、黒木 亜紀、柴田 孝則、成田 一衛、松尾 清一、丸山 彰一. 日本人の特発性膜性腎症における遺伝子多型に関する検討. 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 7) 秋山 真一、今井 圓裕、松尾 清一、丸山 彰一. 日本人特発性膜性腎症患者における血中 PLA2R 抗体のサブクラス、濃度と予後. 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 8) 今泉 貴広、秋山 真一、山口 真、黒澤寛之、平山 吉朗、松尾 清一、原 正則、丸山 彰一. 膜性腎症診断のためのバイオマーカーとしての尿中ポドカリキシンの有用性. 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 9) 山本 陵平、丸山 彰一、横山 仁、松尾清一、今井 圓裕. 急性腎傷害は微小変化型ネフローゼ症候群の寛解予測である: 日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS). 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 10) 平野 景太、川村 哲也、小池 健太郎、清水 昭博、坪井 伸夫、宮崎 陽一、小倉 誠、横尾 隆、安田 宣成、安田 隆、松尾 清一. 本邦の多施設大規模コホートによる IgA 腎症のステロイド治療/扁桃摘に関する KDIGO ガイドラインの検証. 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 11) 小松 弘幸、藤元 昭一、佐藤 祐二、福田 顕弘、安田 宣成、安田 隆、川村 哲也、松尾 清一. IgA 腎症診断時の尿蛋白量別にみた扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の治療効果の解析. 第58回日本腎臓学会学術総会(名古屋) 2015年6月5日-7日
- 12) 杉山 齊, 他: 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) の 2014 年次報告と経過報告. 第58回日本腎臓学会学術総会, (名古屋, 2015.6), 日本腎臓学会誌, 57:441, 2015.
- 13) 横山 仁, 他: 二次研究の進展: 高齢者ネフローゼ症候群および薬剤性腎障害. 第58回日本腎臓学会学術総会 (名古屋, 2015.6), 日本腎臓学会誌, 57:441, 2015.
- 14) 杉山 齊, 他: シンポジウム「腎臓病レジストリー研究: 最近の知見と今後の展望」第45回日本腎臓学会西部学術大会, (金沢, 2015.10), 日本腎臓学会誌, 57:1089, 2015.
- 15) 横山 仁, 他: 学会・委員会企画・腎不全総合対策委員会「ESRD: わが国の現状と課題」・腎臓学会と透析医学会のレジストリー連携における課題 第60回日本透析医学会学術集会・総会, (横浜, 2015.6).
- 16) 川村 哲也. IgA 腎症 ~コホート研究を中心に~ 第58回日本腎臓学会学術総会 サ

- テライトシンポジウム（西部）松江 2015 年 7 月
- 17) 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら . 機能の比較的維持された IgA 腎症における蛋白尿の差異による治療効果 . 第 58 回日本腎臓学会学術総会、総会長主導企画 1 : IgA 腎症の診断と治療の UP TO DATE 名古屋、2015 年 6 月
  - 18) Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Kawamura T: The Lumped System in Utilized in the Japanese Histological Grade Classification of IgA Nephropathy May Produce a Score with a Broader Applicability Compared to the Split System of Oxford Classification American Society of Nephrology. ASN, Kidney Week 2015 (San Diego)
  - 19) Katafuchi R: Toward the next version of Oxford classification of IgA nephropathy: Validation study of Oxford Classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. The 4th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting in Nagoya, Japan (Nagoya) 2, 2015
  - 20) 城謙輔、橋口明典、久野 敏、清水 章、片渕律子 . 厚労省科研 IgA 腎症前向き研究をコホートとしたオックスフォード分類と日本分類の比較 . 第 104 回日本病理学会総会 (名古屋) 5, 2015
  - 21) 城謙輔: IgA 腎症の病理学的鑑別診断と組織学的重症度分類の実際 . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 (名古屋) 6, 2015
  - 22) 片渕律子: IgA 腎症の診断と治療の UP TO DATE: 半月体形成は組織予後予測に有用か? Oxford 分類改訂にむけて . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 (名古屋) 6, 2015
  - 23) 片渕律子: 腎炎・ネフローゼ症候群のトピックス, IgA 腎症における Oxford 分類の課題と Validation. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 (金沢) 10, 2015
  - 24) 片渕律子: 腎病理を日常診療に生かす: IgA 関連腎疾患の病理と臨床, IgA 腎症における IgA 沈着の意義 . 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 (金沢) 10, 2015
  - 25) 片渕律子, 川村哲也, 城謙輔, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 宮崎陽一, 永田雅治, 松尾清一, IgA 腎症分科会 . 扁摘・ステロイドパルス療法のランダム化比較試験の病理学的サブ解析: 尿蛋白寛解と関連する病理所見 . 第 11 回 IgA 腎症臨床病理研究会 (東京) 12, 2015
  - 26) 田原敬、臼井丈一、高田健治、海老原至、錦健太、植田敦志、岩淵聡、石津隆、飯塚正、竹村克己、小山哲夫、長田道夫、小林正貴、山縣邦弘: 腎生検データに基づく感染後腎炎の時代的変遷の検討、第 58 回日本腎臓学会学術総会、名古屋、2015 年 6 月 5 日
  - 27) 臼井丈一、山縣邦弘: シンポジウム 12 血管炎、ANCA 関連 RPGN と血漿交換 - 日本の現況を含めて、第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、川越、2015 年 10 月 31 日
  - 28) Shin'ichi Akiyama, PhD. Anti phospholipase A2 receptor antibody in Japanese patients with Membranous nephropathy. 4th CKD Frontier, (名古屋, 2015 年 2 月 28 日)
  - 29) 秋山真一、今井圓裕、松尾清一、丸山彰一: 日本人特発性膜性腎症患者における血中 PLA2R 抗体のサブクラス、濃度と予後 . 第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
  - 30) 秋山真一、丸山彰一: 日本の膜性腎症の診断-PLA2R 抗体とポドカリキシン-. ワークショップ、第 45 回日本腎臓学会西部学術大会、(金沢、2015 年 10 月 23 日)
  - 31) 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕: 急性腎傷害は微小変化型ネフローゼ症候群の寛解予測である: 日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)、第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
  - 32) 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕: 微小変化型ネフローゼ症候群の寛解までの期間は再発を予測する: 日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)、第 58 回日本腎臓学会学術総会、(名古屋、2015 年 6 月 6 日)
  - 33) 山本陵平、新澤真紀、横山仁、今井圓裕、丸山彰一、猪阪善隆、松尾清一: ネフローゼ症候群、ワークショップ、第 58 回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム、(松江、2015 年 7 月 11 日)
  - 34) 山本陵平、猪阪善隆、守山敏樹: 生存解析を目的としたデータシート作成支援システムの開発、第 35 回医療情報学会連合大会 (沖縄、2015 年 11 月 2 日)

- 35) Muto S, Lu Y, Kawano H, Horie S. Urinary copeptin is the surrogate marker of progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 36) Muto S, Kawano H, Noguchi T, Sugiura S, Koyasu H, Kimura M, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. The Burden of Tolvaptan Treatment for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 37) Higashihara E, Horie S, Ubara Y, Muto S, Nutahara K, Narita I, Okada T. Long-term safety profile of tolvaptan in Japanese ADPKD patients. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
- 38) Kawano H, Muto S, Horie S. The short term effect of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2015. 2015/11/7, San Diego, CA, US.
- 39) Nakanishi K, Yoshikawa N. <Symposium 8 Evidence-based treatments for childhood diseases > Evidence-based Treatments for Childhood IgA Nephropathy. The 11th Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka, Japan
- 40) Nozu K, Kamiyoshi N, Minamikawa S, Matsunoshita N, Otsubo H, Yamamura T, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic, pathological and clinical backgrounds in autosomal dominant Alport syndrome. 48th annual scientific meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, September 3-5, 2015, Brussels, Belgium
- 41) Urine 2-microglobulin as a sensitive diagnostic maker in children with CKD stage 3-5. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Hattori M, Tanaka R, Ohashi Y, Nakanishi K, Harada R, Mikami N, Nakai H, Kaneko T, Iijima K, Honda M. 48th annual scientific meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, September 3-5, 2015, Brussels, Belgium
- 42) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Togawa H, Mukaiyama H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Childhood IgA nephropathy with nephrotic syndrome (NS-IgAN) at onset. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
- 43) Kamiyoshi N, Nozu K, Yamamura T, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Somatic mosaicism and variant frequency detected by next-generation sequencing in X-linked Alport syndrome. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
- 44) Sato M, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Dysregulation of miR-378a-3p and ADAMTS1 gene in cpk mice, a model of ARPKD. (Publication only) 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8, 2015, San Diego, USA
- 45) 武藤 智 . 特別企画 2 . よくわかるシリーズ 21 ADPKD に対する治療の breakthrough . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 . 名古屋 . 2015/6/5-7
- 46) 片岡浩史 . BMI23 にて層別化した IgA 腎症患者の 20 年予後について . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 . 2015/6/6 名古屋 .
- 47) 金子佳賢 , 酒巻裕一 , 成田一衛 . IgA のインテグリンを介したメサンギウム細胞への作用 . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 . 2015/6/6 名古屋 .
- 48) 後藤 慧 , 金子佳賢 , 佐藤勇也 , 河内 裕 , 成田一衛 . レプチン欠乏は IL-23/IL-17 連関抑制を介し腎炎を軽減する . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 .
- 49) 河野春奈 , 武藤 智 , 堀江重郎 . CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療の経験 . 第 58 回日本腎臓学会学術総会 . 2015/6/6 名古屋 .
- 50) 河野春奈 , 武藤 智 , 堀江重郎 . 当院における CKD stage 4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療 . 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会 . 2015/10/2,3 , 東京 .

- 51) 武藤 智,河野春奈,野口尊弘,子安洋輝,木村将貴,磯谷周治,井手久満,山口雷蔵,堀江重郎. ADPKD 患者に対する Tolvaptan 投与は患者にとってどの程度負担になるか? 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2,3, 東京.
- 52) 須藤真則,酒巻裕一,若松彩子,渡辺博文,蒲沢秀門,山本 卓,金子佳賢,山崎 肇,風間順一郎,成田一衛. TAFRO 症候群に合併した急性腎障害に対して CRRT を要した 1 例. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 東京
- 53) 河野春奈,武藤 智,堀江重郎. 当院における CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療. 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会. 2015/10/2, 東京
- 54) 片岡浩史. 透析導入時の貧血管理と患者予後との関連性について～長時間作用型 ESA の効果の検討～. 第 60 回日本透析医学会 2015
- 55) 河野春奈,武藤 智,堀江重郎. CKD stage4 の常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療の経験. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 2015/4/21, 金沢
- 56) 河野春奈,堀江重郎. 腎癌モデル動物の幹細胞を用いた Tsc2 欠損による腫瘍発生機序の解明. 第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2015/6/11, 愛媛
- 57) 河野春奈,堀江重郎. 結節性硬化症に常染色体優性多発性嚢胞腎を合併した二例. 第 3 回日本結節性硬化症学会学術総会. 2015/10/17, 東京
- 58) 金子佳賢,成田一衛. 糞便性イレウスから腹部コンパートメント症候群に陥った慢性腎不全の 1 例. 第 61 回日本老年医学会関東甲信越地方会.
- 59) 服部元史,佐古まゆみ,岩野正之: 小児末期腎不全患者の現状と問題点(とくに移行). 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会 SY-03-4, 2015(横浜)
- 60) 服部元史,芦田明: 2015 腎性貧血治療ガイドラインの改訂ポイント: 小児. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会 SY-03-4, 2015(横浜)
- 61) 服部元史: 小児の腎性貧血治療. 日本小児腎臓病学会学術集会第 50 回記念大会 LS3, 2015(神戸)
- 62) 服部元史: 小児腎移植の歩みと現況. 日本小児腎臓病学会学術集会第 50 回記念大会 EL11, 2015(神戸)
- 63) 服部元史,佐古まゆみ: 小児期発症慢性腎疾患患者の移行に関する実態調査報告(小児科の立場から). 第 58 回日本腎臓学会学術総会, 2015(名古屋)
- 64) 服部元史: 小児腎不全の治療. 平成 27 年度透析療法従事職員研修, 2015(大宮)
- 65) 服部元史: 小児腎疾患治療の動向. 第 15 回石川腎不全合併症研究会 特別講演, 2015(金沢)
- 66) 服部元史: 腎移植から見た小児腎臓病. 第 45 回京都腎臓免疫研究会 特別講演, 2015(京都)
- 67) 服部元史: 本邦小児腎移植の現況. 第 118 回日本小児科学会学術集会 総合シンポジウム 4, 2015(大阪)
- 68) 服部元史: 小児腎不全の現況と治療戦略. 第 84 回大阪透析研究会 特別講演, 2015(大阪)
- 69) 服部元史: TMA の病的分類から見た aHUS の診断と治療: 基本的な考え方とエクリズマブ治療を行った症例の提示. 第 48 回日本臨床腎移植学会 LS8, 2015(名古屋)

## 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。

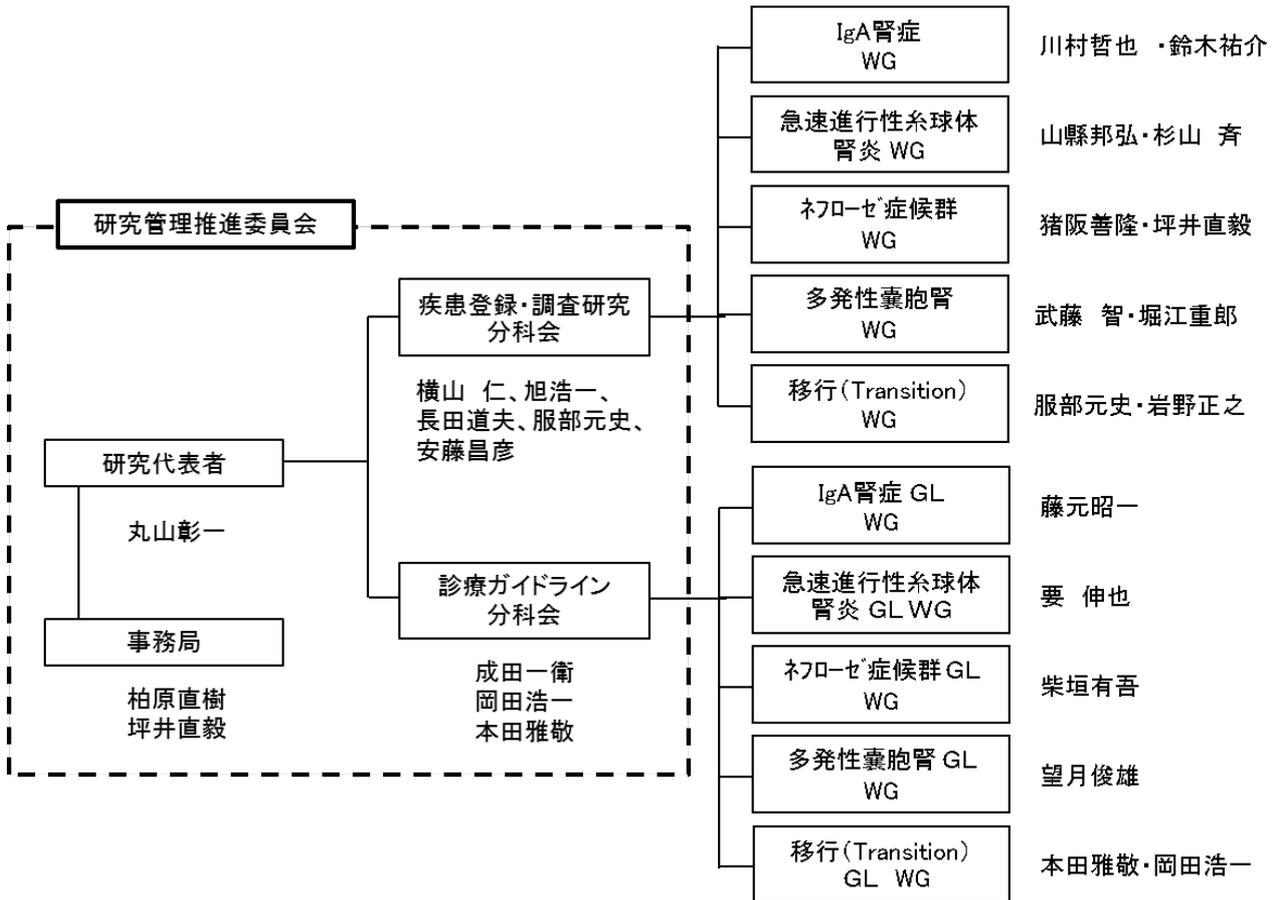
### 2. 実用新案登録

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

責任研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授

研究分担者

旭 浩一 福島県立医科大学医学部 生活習慣病・慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座・特任教授

長田道夫 筑波大学医学医療系生命医科学域病理学・教授

服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科・教授

安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター・准教授

研究協力者

佐藤 博 東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野・教授

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

清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授

西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター・教授

川端雅彦 富山県立中央病院内科（腎臓・高血圧）・医療局長

武田朝美 名古屋第二赤十字病院 第一腎臓内科・部長

佐々木環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学・教授

鶴屋和彦 九州大学大学院 包括的腎不全治療学・准教授

江田幸政 仁誠会クリニック光の森・院長

上條祐司 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科・診療教授

清元秀泰 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構統合遠隔腎臓学分野・教授

香美祥二 徳島大学医学部 小児医学分野・教授

幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科・医長

吉川徳茂 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臨床研究開発センター長

深澤雄一郎 市立札幌病院 病理診断科・部長

岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・部長

上田善彦 獨協医科大学越谷病院 病理診断科・教授

北村博司 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター・部長

清水 章 日本医科大学 解析人体病理学・教授

笹富佳江 福岡大学病院 腎臓・膠原病内科・准教授

後藤 眞 新潟大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科学分野・准教授

中川直樹 旭川医科大学・内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野・助教

伊藤孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科・診療教授

内田俊也 帝京大学医学部・内科・教授

古市賢吾 金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）・准教授

中屋来哉 岩手県立中央病院・腎臓内科・医長

廣村桂樹 群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科・診療教授

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

重松 隆 和歌山県立医科大学 腎臓内科学・教授

深川雅史 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科・教授

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

上村 治 あいち小児保健医療総合センター・腎臓科・副センター長

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

荻野大助 山形大学医学部 小児科・助教

黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・兼任講師

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

## 研究要旨

【背景・目的】高齢者を含むわが国における重点疾患を中心とした腎臓病の実態を腎臓病総合レジストリー（以下、腎生検例 JRBR/非腎生検例 JKDR）および全国アンケート調査を用いて調査した。さらに JRBR データの病理診断としての精度管理における病理診断および小児期から成人期に至る疾病について検討した。【方法】腎臓病総合レジストリーに 2007 年 7 月より 2015 年 6 月までに登録された 29,495 例（JRBR 26,535 例；JKDR 2,157 例；糖尿病, JDMCS 508 例；慢性腎臓病/保存期腎不全；CKD/CRF 294 例）より血清クレアチニンによる推算糸球体濾過率(eGFR)の判定が可能であった 25,668 例を抽出し、登録レジストリー別の臨床評価および CGA 分類に基づくリスクを検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。【結果】重点疾患である IgA 腎症は 7,969 例（30.0%）が登録されていた。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より 7,480 例（28.2%）が抽出され、うち腎生検は 6,857 例（91.7%）に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群は 1,641 例（6.2%、腎生検施行 1,546 例、94.2%）であり、多発性嚢胞腎(PKD)は 397 例（1.5%）が登録されていた。これらの eGFR からの CGA 分類 G stage では、G1 4,169 例（16.2%）、G2 8,017 例（31.2%）、G3a 4,567 例（17.8%）、G3b 3,905 例（15.2%）、G4 2,834 例（11.0%）、G5 2,176 例（8.5%）であった。また、CGA 分類による高リスク（赤）は、判定可能であった 18 歳以上 22,536 例中 9,935 例（44.1%）および年齢層別解析を実施した 20 歳以上 21,984 例中 9,895 例（45.0%）であった。登録カテゴリー別では、JRBR 20,398 例中 8,915 例（43.7%）、JKDR 1,300 例中 769 例（59.2%）、DM 202 例中 136 例（67.3%）、CKD/CRF 84 例中 75 例（89.3%）であった。それぞれの主な臨床診断は、JRBR では慢性腎炎とネフローゼ症候群が約 2/3 を占めた。さらに JKDR では RPGN と代謝性疾患が増加し、CKD/CRF では代謝性疾患が約 1/4 を示した。【まとめ】非腎生検例を中心とする登録では、より腎機能障害が進行した状態で登録されていた。今後、超高齢者を含む重点疾患において、その早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。

## A. 研究目的

わが国においては 65 歳以上の高齢者が増加しており、2030 年には 31.6%になると推測されている。今後も高齢者腎臓病の増加が予測されるが、わが国における高齢化と関連した難治性腎疾患の実態は未だ不明な点が多い。腎臓病総合レジストリー（以下、腎生検実施 J-RBR/腎生検非実施 J-KDR、糖尿病 JDMCS および慢性腎臓病/保存期腎不全 CKD/CRF）およびアンケートを用いた難治性腎疾患、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 2015 年 12 月までに 31,620 件が登録された。この内 2015 年 6 月までに登録され解析のためのデータクリーニングが実施された 29,495 例（JRBR 26,535 例；JKDR 2,157 例；糖尿病, JDMCS 508 例；慢性腎臓病/保存期腎不全；CKD/CRF 294 例）

より血清クレアチニンによる推算糸球体濾過率(eGFRcr)の判定が可能であった 25,668 例を抽出し、登録レジストリー別の臨床評価および CGA 分類に基づくリスクを検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

## （倫理面への配慮）

レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

## C. 研究結果

### ・レジストリー登録例の臨床病理診断

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

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

診断 7,480 例 (28.2%) が抽出され, うち腎生検は 6,857 例 (91.7%) に施行されていた. また, 急速進行性腎炎症候群は 1,641 例 (6.2%, 腎生検施行 1,546 例, 94.2%) であり, 多発性嚢胞腎 (PKD) は 397 例 (1.5%) が登録されていた (図 1).

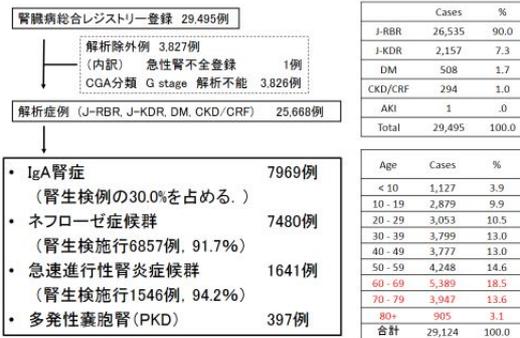


図1: 難治性腎疾患の実態調査・登録・腎機能の解析対象(2007.7-2015.6)

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

表1: 疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

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

表2: 疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

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

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

1) eGFRcr からの CGA 分類 G stage 評価では, G1 4,169 例 (16.2%), G2 8,017 例 (31.2%), G3a 4,567 例 (17.8%), G3b 3,905 例 (15.2%), G4 2,834 例 (11.0%), G5 2,176 例 (8.5%) であり, 将来の腎機能低下のリスクがある G3b 以上の進行例が 8,915 例 (34.7%) を占めた.

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

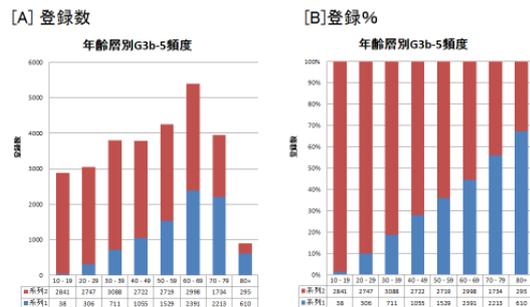


図2: CKD分類G3b-5の解析: 年齢層別分布

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

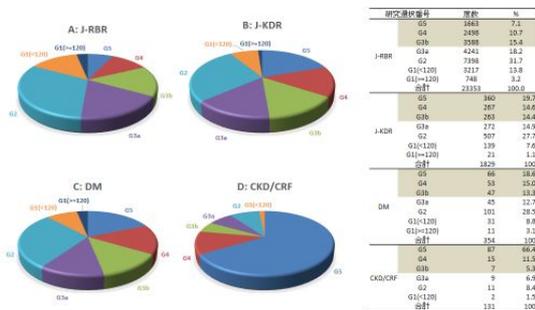


図3: CKD分類G3b-5の解析: 登録別におけるG stage

## レジストリー登録例のCGA分類リスク：登録コホート別の解析と評価

1) CGA分類による高リスク(赤)は、判定可能であった18歳以上22,536例中9,935例(44.1%)および年齢層別解析を実施した20歳以上21,984例中9,895例(45.0%)であった(図4)。

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

図4: 腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類)

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

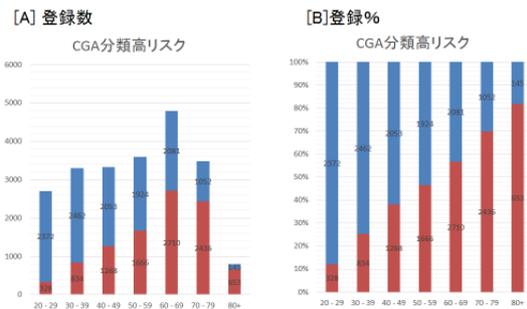


図5: 年齢層別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

3) 登録カテゴリー別では、JRBR 20,398例中8,915例(43.7%)、JKDR 1,300例中769例(59.2%)、DM 202例中136例(67.3%)、CKD/CRF 84例中75例(89.3%)であった(図6A,B,C,D)。

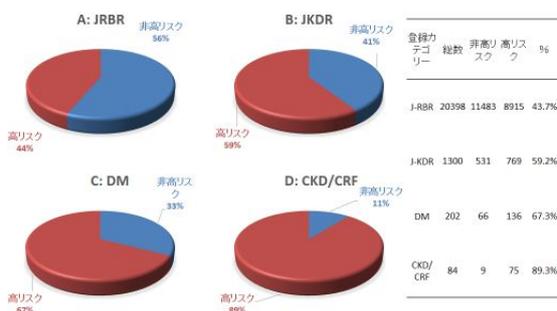


図6: 登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

4) それぞれの主な臨床診断は、JRBRでは慢性腎炎とネフローゼ症候群が約2/3を占めた。さらにJKDRではRPGNと代謝性疾患が増加し、CKD/CRFでは代謝性疾患が約1/4を示した。以上の臨床的背景に加えて、腎病理診断調査において、腎硬化症と分節性硬化の診断標準化の必要性が指摘された(表3)。

表3: 登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の基礎疾患

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

## 病理診断標準化の問題点:

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

## 重点疾患の疫学アンケート調査:

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

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

#### D．考察

今回の検討では、重点疾患を中心とする腎臓病における CGA 分類の高リスクを登録カテゴリー別に評価したが、非腎生検例を中心とする登録では、より腎機能障害が進行した状態で登録されていた。

また、高リスクのそれぞれの登録における主な臨床診断は、JRBR では重点疾患である IgA 腎症を主とする慢性腎炎と一次性疾患を主とするネフローゼ症候群が約 2/3 を占めた。さらに JKDR では RPGN と代謝性疾患が増加し、CKD/CFR では代謝性疾患が約 1/4 を示した。

以上より、重点疾患はより重度の状態を示すことが明らかとなった。

このように非腎生検例登録では、重点疾患である RPGN およびネフローゼ症候群と診断され、かつ腎機能低下がより進行した状態である実態が明らかとなった。

また、年齢層が進むにしたがって高リスクの比率は増加し、とくに高齢者では高率であることが示された。高齢者ネフローゼ症候群では、調査報告（文献 1）したように、いずれの基礎疾患においても、臨床的に腎機能低下・低アルブミン血症・高度尿蛋白を示した。一方、治療反応性は保たれていたが、寛解の遅延とともに感染症などの合併症に留意する必要がある、高リスク患者であることを反映している。

以上より重点疾患（IgA 腎症、RPGN、ネフローゼ症候群）、特に高齢者は、より糸球体係蹄障害が進行した状態で登録されていた。また、非腎生検例・DM・CKD/CRF 登録では、わが国の慢性維持透析導入者の半数以上を占める代謝性疾患（DM）および腎硬化症の比率が増加することも明らかとなった。今後、超高齢者を含む重点疾患の実態をより詳細に把握する事により、高リスク腎臓病の早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患診断・診療指針の検討が必要と考えられた。さらに、疫学調査から示された患者数動向の変化に関して、その要因を J-RBR/ J-KDR、DPC 等の調査手法により相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

#### E．結論

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

また、腎病理診断調査からは非腎生検例および高齢者に高頻度にみられる代謝性疾患と腎硬化症の病理診断標準化を進めるとともに、これに対応したレジストリシステムを検討する必要がある。さらに、疫学調査から示された患者数動向の変化とその要因について、アンケートと J-RBR/J-KDR 等の調査手法を相互補完しながら検証し、継続的に観察すべきと考えられた。

#### F．研究発表

##### 1．論文発表

- 1) Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* (2015) 19: 496-505.
- 2) Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. *Clin Exp Nephrol* (2015) 19: 359-370.
- 3) Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. (2015) 19: 797-803.
- 4) Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated

- glomerulonephritis in Japanese. Clin Exp Nephrol. (2015) 19: 804-814.
- 5) Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, Kitamura H, Sugiyama H, Yokoyama H. Clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2015 Oct 11. [Epub ahead of print] (DOI 10.1007/s10157-015-1177-0)
- 6) Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, Matsuo S. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. Clin Exp Nephrol 2015 Nov 21. [Epub ahead of print] (DOI 10.1007/s10157-015-1201-4)
- 7) Nishi S, Imai N, Yoshita K, Ito Y, Ueno M, Saeki T. Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease. Intern Med. 2015; 54(2):147-53. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2581. [Epub 2015 Jan 15.]

## 2. 学会発表

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

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

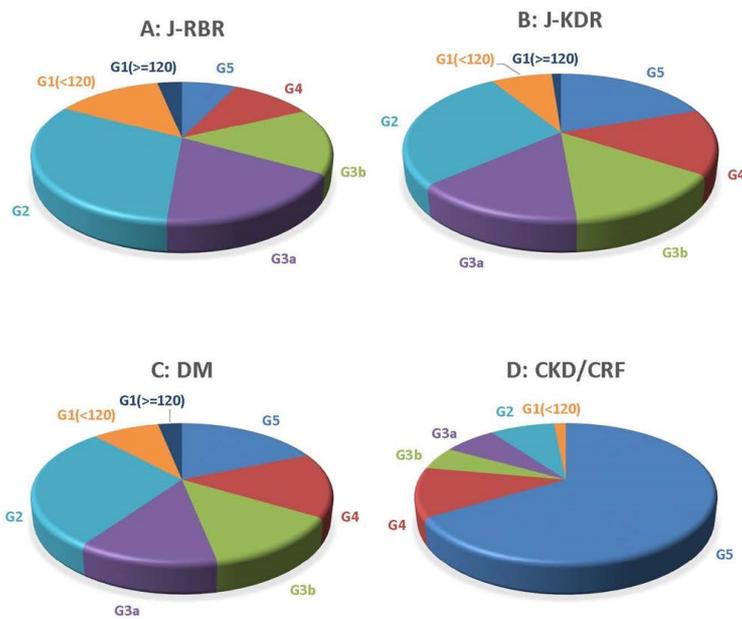
## G. 知的財産権の出願・登録状況



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

表1: 疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

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



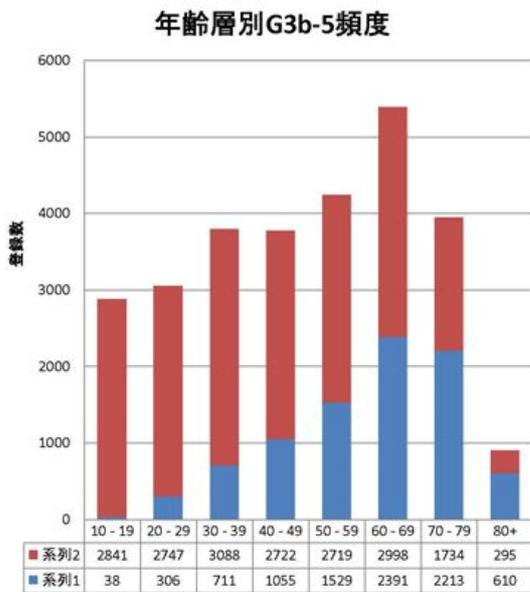
研究選択番号	度数	%
G5	1663	7.1
G4	2498	10.7
G3b	3588	15.4
J-RBR		
G3a	4241	18.2
G2	7398	31.7
G1(<120)	3217	13.8
G1(>=120)	748	3.2
合計	23353	100.0
G5	360	19.7
G4	267	14.6
G3b	263	14.4
J-KDR		
G3a	272	14.9
G2	507	27.7
G1(<120)	139	7.6
G1(>=120)	21	1.1
合計	1829	100
G5	66	18.6
G4	53	15.0
G3b	47	13.3
DM		
G3a	45	12.7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

図3:CKD分類G3b-5の解析:登録別におけるG stage

表2:疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

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

[A] 登録数



[B] 登録%

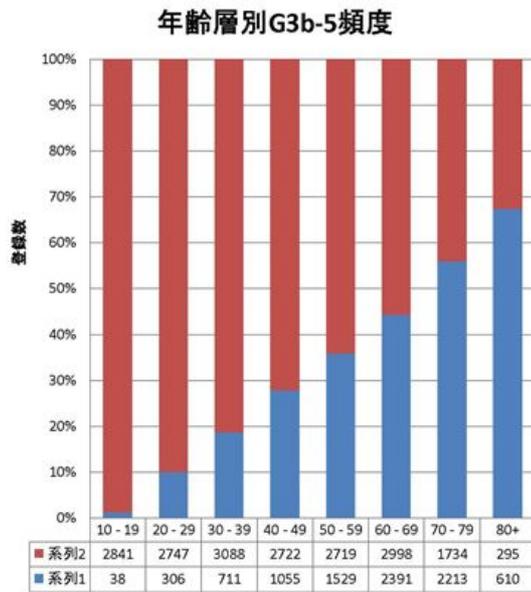
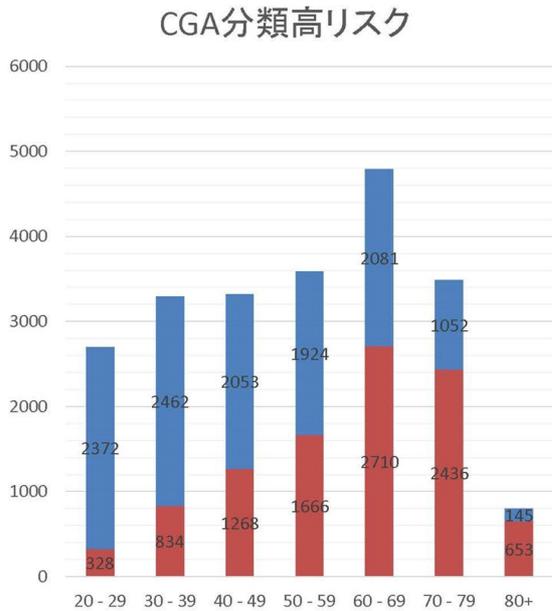


図2:CKD分類G3b-5の解析:年齢層別分布

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

図4:腎臓病総合レジストリー登録20歳以上(CGA分類)

[A] 登録数



[B] 登録%

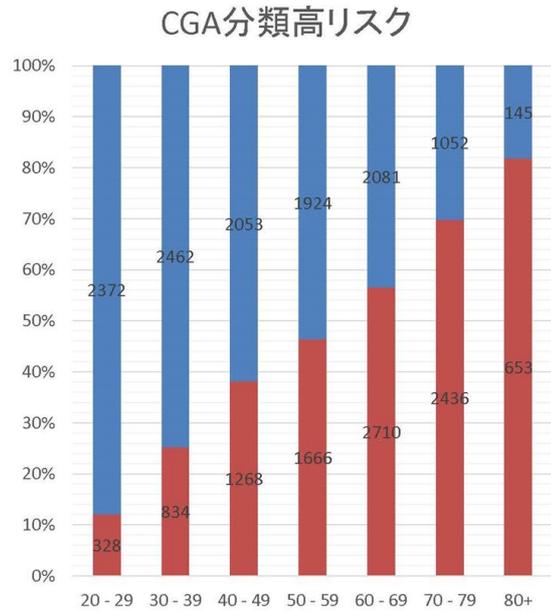


図5: 年齢層別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

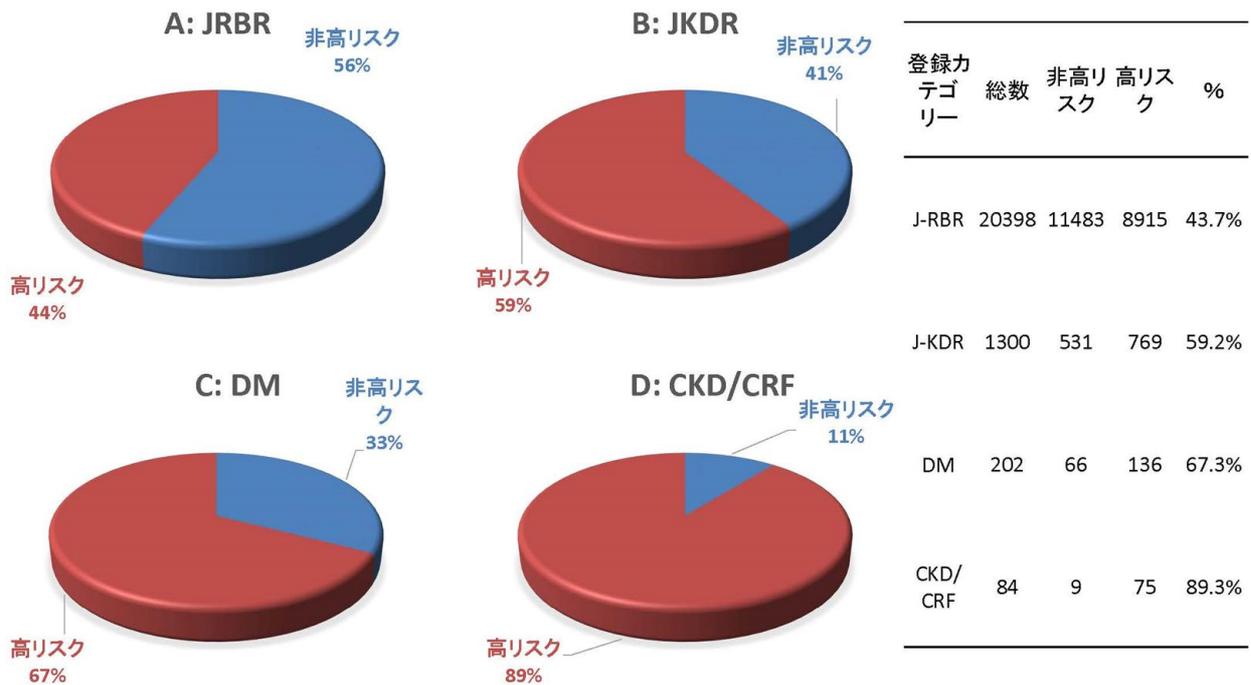


図6: 登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の解析

表3:登録別におけるCGA分類・高リスク(20歳以上)の基礎疾患

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

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

疾患登録・調査研究分科会

「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」

研究分担者

旭 浩一 福島県立医科大学医学部 生活習慣病・慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座 准教授

研究協力者

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

**研究要旨**

2015年10月より日本腎臓学会指定研修施設(日腎研修施設)、日本泌尿器科学会の教育基幹施設に所属する診療科、日本小児腎臓病学会代議員が在籍する診療科など、わが国の腎疾患診療の基幹診療科1753診療科を対象にアンケート調査を実施し、各診療科における重点疾患の2014年度新規受療患者数ならびに腎生検年間実施状況等を調査し、稀少疾患の把握、疾患別新規受療患者数の推定と過年度調査との比較検討を行った。

2015年12月までに587診療科(内科242科、小児科85科、泌尿器科235科、その他6科)から有効な回答を得た(回収率32.4%)。アンケート回答診療科における2014年度の重点疾患新規受療患者は、IgA腎症(IgAN)2546例、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)1005例(MPO-ANCA型63.2%、PR3-ANCA型4.7%(47例)、抗GBM抗体型6.1%(61例))、難治性ネフローゼ症候群(NS)384例(MCNS28.4%、MN38.5%、FSGS15.9%、MPGN8.9%)、多発性嚢胞腎(PKD)1781例(ADPKD1.8%(32例))、腎生検施行数は10166例であった。日腎研修施設におけるアンケート回収率、回答施設の病床数カバー率より推計した2014年度の日腎研修施設全体における新規受療患者はそれぞれIgAN約5400-5900例、RPGN約2200-2400例、難治性NS約800-900例、PKD約2600-2900例、腎生検施行数は約20000-22000例と推計された。新規受療患者数の2007年度からの経年的推移はRPGNで2011年度以降顕著であった増加傾向がやや鈍化し、PKDで2014年度の増加が目立った。J-RBR/J-KDRへの参加登録済の診療科における、重点疾患の病因・病型分類の構成比は回答を寄せた全診療科ならびに日腎研修施設教育責任者在籍診療科のそれと明らかな乖離はなかった。

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

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

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

調査項目：

A)施設、診療科に関する項目

A-1.所属診療科

A-2.所属医療機関総病床数

B)2014年度(2014.4.1~2015.3.31)新規受療

## 患者数

B-1) IgA 腎症 (当該診療科で腎生検により新たに確定診断したもの)

B-2) 急速進行性糸球体腎炎

(総数、腎生検施行例数)

B-2-1. うち MPO-ANCA 型

B-2-2. うち PR3-ANCA 型

B-2-3. うち抗 GBM 抗体型

B-3) 一次性ネフローゼ症候群

(総数、腎生検施行例数)

B-3-1) うち難治性ネフローゼ症候群

B-3-1-1) うち微小変化型 (MC)

B-3-1-2) うち膜性腎症 (MN)

B-3-1-3) うち巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

B-3-1-4) うち膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)

B-4) 多発性嚢胞腎 (総数)

B-4-1) うち常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)

C) 任意回答項目

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

C-2) 2014 年度年間腎生検施行数

B-3-1-4 は本年度新規追加調査項目

## C . 研究結果

i) 調査票回収率と回答診療科の内訳 :

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

ii) 2014 年度の重点疾患新規受療患者数 :

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

iii) 2014 年度年間腎生検施行数 :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

vi) 日腎研修施設における重点疾患新規受療患者推計数の推移の検討 :

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

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

## D . 考察

本年度のアンケート調査は例年とほぼ同様の対象に対し、例年と全く同じ調査項目に新たに難治性 NS における MPGN の新規受療患者数を追加して実施した。新規受療患者数推計の基礎となるアンケート回収率、回答施設の病床カバー率、施設（病床）規模の分布はここ数年大きな変動はなく母集団の特性は安定していると考えられる。

重点疾患の新規受療患者数とその動向は、RPGN で 2011 年度以降続いていた新規受療患者数の推計値の比較的明瞭な増加傾向がやや鈍化したことが示唆された。また PKD は 2014 年度から前年度に比べ明らかな増加を示し、2014 年のトルバプタンの保険収載に伴う専門医療機関への患者アクセスが増加したことが要因として考えられた。IgAN、NS はほぼ横ばいと考えられた。

引き続き今後の患者数動向を注視してゆくことで、重点疾患の指定難病への追加や重点疾患に対する各種新規治療の発展などの影響及び難病申請から把握される患者数との関連の検討も含め、腎臓領域の難治性疾患の診療実態の把握に資するデータを得られる可能性がある。

稀少疾患は抗 GBM 抗体型 RPGN が 61 例、ARPKD が集計上 32 例把握され、今後の二次調査の際に有用な基礎データが蓄積されたと考えられる。

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

## E . 結論

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

謝辞：別表にアンケート調査にご協力をいただ

きました医療機関の施設名・診療科名を示し、深甚なる感謝の意を表します。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし

### 2 . 学会発表

なし

## H . 知的財産権の出願・登録状況

### 1 . 特許取得

なし

### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし

平成27年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
**「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学アンケート調査 回答票**

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

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

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

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

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

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

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

3. 一性性ネフローゼ症候群(NS) → \_\_\_\_\_人（→3のうち腎生検施行例 \_\_\_\_\_人）

3-1 上記3のうち難治性NS※2)	→	_____人
3-1-1 難治性NSのうち 微小化型NS (MCNS) →		_____人
3-1-2 難治性NSのうち 特異性膜性腎症 (MN) →		_____人
3-1-3 難治性NSのうち 一性性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) →		_____人
3-1-4 難治性NSのうち 一性性膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) →		_____人

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

4. 多発性嚢胞腎 → \_\_\_\_\_人

4-1 うちARPKD（常染色体劣性多発性嚢胞腎） → \_\_\_\_\_人

**C. その他**

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

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

□1 済	□2 未
例	

ご協力誠にありがとうございました。返信用封筒（切手不要）にてご返信下さい。

図1 調査票（アンケート回答票）

表1 アンケート送付先、回収率と診療科内訳(2015年度調査)

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

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

表2 2014年度 重点疾患新規受療患者数(2015年度調査)

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

表3 2014年度年間腎生検施行数(2015年度調査)

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

表4-1 2014年度 RPGNの病因別新規受療患者(2015年度調査)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 6 2007 から 2014 年度の重点疾患の新規受療患者推計数

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

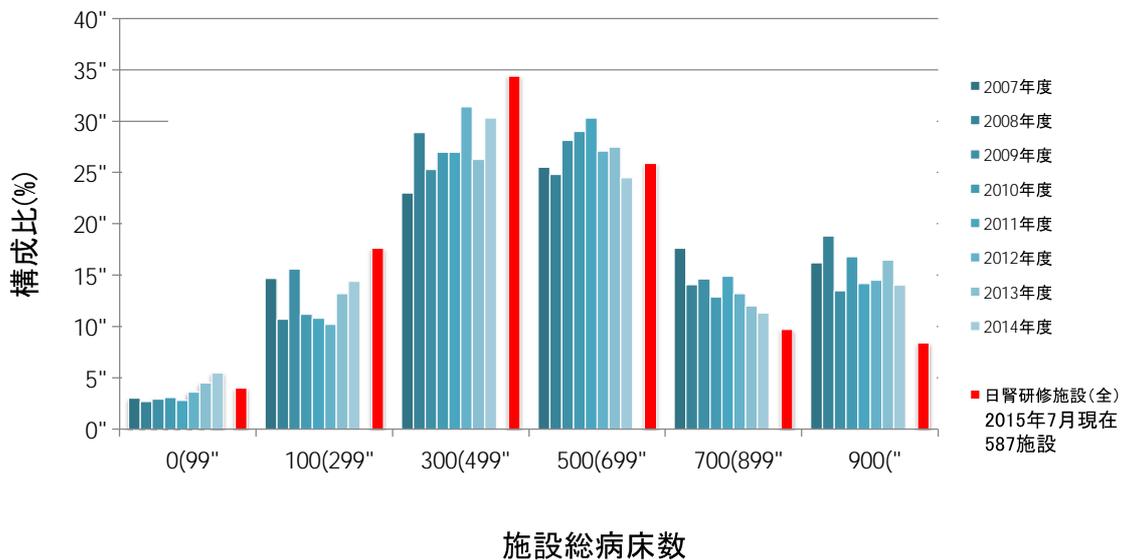


図 2 回答診療科(日腎研修施設)の総病床数の分布(2007~2014年度)

## 別表 アンケート回答診療科

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

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

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

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

IgA腎症ワーキンググループ

責任分担研究者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科 教授

分担研究者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

研究協力者

石村 栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学 准教授

伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授

内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授

遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 教授

小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授

片淵 律子 福岡東医療センター内科 部長

木村健二郎 東京高輪病院 院長

佐藤 光博 仙台病院腎センター内科 部長

柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 教授

清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授

城 謙輔 東北大学大学院医科学専攻病理病態学講座 病理診断学分野 客員教授

白井 小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師

富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 名誉教授

西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 教授

橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教

幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 医長

服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授

堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 助教

松島 雅人 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室 教授

宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

安田 隆 吉祥寺あさひ病院内科 副院長

安田 宜成 名古屋大学腎臓内科 CKD 地域連携システム寄附講座 准教授

横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授

吉川 徳茂 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター センター長

## 研究要旨

「IgA腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」は、新たな予後分類 (組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化) の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。新規症例登録の締め切り日を平成 27 年 8 月末日と参加施設に周知したが、9 月 2 日にも 2 症例の登録がありこれをもって新規登録を打ち切った。最終的な参加施設は 51 施設、総登録症例数は 1,132 例である。透析導入リスクの分類が可能であった 577 例のうち、追跡データが入手できた 542 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は、低リスク群で 212 例中 2 例 (0.9%)、中等リスク群で 192 例中 5 例 (2.6%)、高リスク群で 99 例中 7 例 (7.1%)、超高リスク群 39 例中 12 例 (30.8%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 38.9 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。

「IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」では、全国49施設の協力の下、2002年より2004年までの3年間に初回腎生検で診断された18歳以上のIgA腎症患者1,174症例が登録され、そのうち十分なデータの揃った1,088症例を解析した。傾向スコアにより、臨床的背景をマッチさせた解析において、扁摘・ステロイドパルス療法群における血清Crの基礎値からの1.5倍増および2.0倍増の累積イベント発生率は、ステロイドパルス単独療法群に比べて有意に低値であった。したがって、後方視的研究の結果から、扁摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後に対して有用であることが示唆された。

「IgA腎症における病理組織分類 (Oxford 分類) を用いた予後予測モデルの構築 ~ 国際共同研究 ~」では、Oxford 分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行うことを目的としている。腎生検時、経過観察時それぞれに観察項目を設定し、データの収集を行う。一次エンドポイントは eGFR の 50% 減少もしくは末期腎不全への進展とし、腎生検からのエンドポイントまでの経過時間について Cox 比例ハザードモデルを用いた予後予測モデルを構築する。平成 28 年 1 月末現在、7 施設が参加予定であり、2 施設 208 例についてはデータ収集、データクリーニングが完了している。残り 5 施設についても順次登録作業を行っており、計 600 例の登録が見込まれている。Oxford 分類を元にした予後予測モデルの構築および検証を目標とした国際共同研究に参画し、症例集積を開始した。順次症例登録を行っており、成果が期待される。

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

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

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

ニクスファイルを Web 上の UMIN サイトにアップロードする。

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

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

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

解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(研究の倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

新規症例登録の締め切り日を平成 27 年 8 月末日と参加施設に周知したが、9 月 2 日にも 2 症例の登録があり、これをもって新規登録を打ち切った。最終的な参加施設は 51 施設、総登録症例数は 1,132 例である。平成 28 年 1 月 12 日現在で、臨床データの UMIN サイトへのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ 1,040 例 (91.9%) および 840 例 (74.2%) である。生検時臨床データの解析が可能であった 1,132 例の腎生検時の男女比は 1:1、年齢の中央値は 37 歳で、20 歳未満の小児例は 132 例 (11.7%) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.56 g/日、血清 Cr および eGFR の平均値はそれぞれ 1.0 mg/dl および 76ml/分/1.73 m<sup>2</sup> であった。

#### 1. 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較

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

#### 2. 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較

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

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

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

血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群で 2 例 (0.9%)、中等リスク群で 5 例 (2.6%)、高リスク群で 7 例 (7.1%)、超高リスク群で 12 例 (30.8%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた (図 1)。血清 Cr が基礎値の 2 倍に達した症例は低リスク群には無く、中等リスク群で 2 例 (1.0%)、高リスク群で 5 例 (5.1%)、超高リスク群で 10 例 (25.6%) であった。

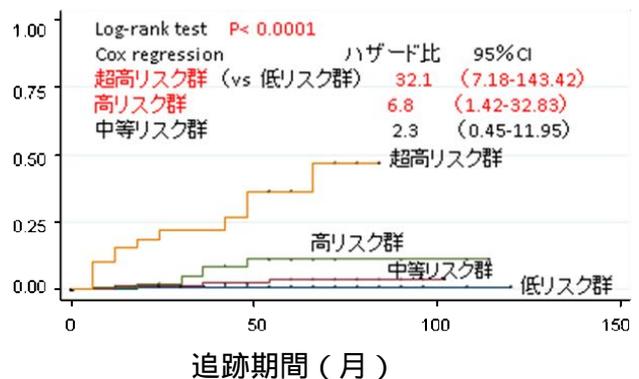


図 1. 透析導入リスク群別イベント (SCr1.5 倍化) 発生率

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

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

### D. 考察

平均 35 ~ 43 か月間の経過観察において、腎生存率 (血清 Cr の 1.5 倍化) は透析導入リス

ク 4 群間、C-Grade3 群間、H-Grade4 群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Grade に比べて他群の腎生存率が有意に低かった。

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

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし

### 2 . 学会発表

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

## G . 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

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

### A . 研究目的

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

そこで、J-IGACS と並行して、「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」を開始した。後向き研究においても解析法の工夫により、短期間で日常臨床に

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

### B . 研究方法

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

( 倫理面への配慮 )

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

### C . 結果および考察

全国 49 施設の協力の下、合計 1,174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1,088 症例を解析した。観察期間は中央値 5.9 年 ( 四分位範囲 1.5 年 - 8.6 年 ) であった。

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

扁桃摘・ステロイドパルス療法群 ( 扁桃摘・パルス群 ) とステロイドパルス単独療法群 ( パルス群 ) の腎予後の差異を検討するために、まず、両治療群間で治療前の臨床的背景を比較したところ、扁桃摘・パルス群ではパルス群に比し、年齢および 1 日尿蛋白排泄量が有意に低値で、eGFR が有意に高値であった。そこで、傾向スコアにより背景をマッチさせた症例を抽出し、Cox 比例ハザードモデルにて腎予後を比較したところ、扁桃摘・パルス群ではパルス群と比較して、血清 Cr の 1.5 倍化および 2.0 倍化の累積発生率が有意に少ないことが明らかとなった。

以上より、後方視的な多施設大規模研究において、傾向スコアを用いた解析により、扁桃摘・パルス療法はステロイドパルス療法に比べて、腎予後の改善の点で有用であることが示唆された。

### D . 研究発表

#### 1 . 論文発表

なし

#### 2 . 学会発表

1. 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら . 機能の比較的維持された IgA 腎症における蛋白尿の

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

## E．知的財産権の出願・登録状況

とくになし

### 【IgA 腎症における病理組織分類(Oxford分類) を用いた予後予測モデルの構築 ~ 国際共同研 究 ~】

#### A．研究目的

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

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

#### B．研究方法

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

無・日時、腎移植の有無・日時、死亡  
の有無・日時

- (3) 統計解析方法  
患者背景（性別、年齢、病理組織所見  
など）について基本統計量を算出する。  
一次エンドポイントはeGFRの50%減少  
もしくは末期腎不全への進展とし、腎  
生検からのエンドポイントまでの経過  
時間についてCox比例ハザードモデル  
を用いた予後予測モデルを構築する。  
先行研究より予測モデルにはeGFR、尿  
蛋白、血圧、病理学的所見（Oxford 分  
類）を投入し、モデルのあてはまり、  
峻別能（discrimination）、較正能  
（calibration）についての検討を行う。  
次にこのモデルの変数に年齢、性別、  
人種を追加し、同様の解析を行う。ま  
た、作成された2つのモデルに対して  
cNRI、NRI、IDIを用いた比較を行う。  
信頼区間についてはブートストラップ  
法を用いて算出する。作成された予後  
予測モデルは独立したコホート研究に  
おいて検証を行う。

#### （倫理面への配慮）

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

#### C．研究結果

7 施設が参加予定であり、2 施設 208 例につ  
いてはデータ収集、データクリーニングが完了  
している。残り 5 施設についても順次登録作業  
を行っており、計 600 例の登録が見込まれてい  
る。

#### D．考察

Oxford 分類は再現性、外的妥当性が担保され  
た国際的な病理組織分類であり、この分類を用  
いた予後予測スコアが開発されることは臨床  
的に意義深い。

本研究は国際共同研究であり、様々な人種、病態、治療法の患者が登録される予定である。健診システムが整備されたわが国における IgA 腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニークな背景と特徴がある。このため、わが国が本研究に参加することで、様々な IgA 腎症患者を含んだ予後予測モデルが構築されることが期待される。

## **E . 結論**

Oxford 分類を元にした予後予測モデルの構築および検証を目標とした国際共同研究に参画し、症例集積を開始した。順次症例登録を行っており、成果が期待される。

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

無し

### **2 . 学会発表**

無し

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

### **1 . 特許取得**

無し

### **2 . 実用新案登録**

無し

### **3 . その他**

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
分担研究報告書  
IgA腎症ワーキンググループ（病理班）

責任研究協力者

清水 章 日本医科大学・解析人体病理学

研究協力者

城 謙輔 東北大学大学院・病理病態学講座

久野 敏 福岡大学医学部・病理学

片渕律子 福岡東医療センター・内科

橋口明典 慶応義塾大学医学部・病理学

## 研究要旨

(前向き研究の病理診断) (橋口明典)

平成 27 年度には 146 症例についてバーチャルスライドを取得し、前年度取得したものを含めて、189 例のバーチャルスライドについて、5 名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。

(病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性) (久野敏)

日本の IgA 腎症症例において Oxford 分類の各病変(日本組織学的重症度分類 JHG 分類でも使用)の再現性を 5 人の病理医間で検証し、各病変の定義は再現性が良いが、Oxford 分類の予後に関する 4 病変(MEST)のうち E および S の再現性は不良であり、これらの定義を再検討する必要があることを論文にまとめている。

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関) (清水章)

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を検討し、eGFR はメサンギウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性・慢性病変ともに有意な弱い相関がみられ、特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

(JHG 分類と Oxford 分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力) (城謙輔, 橋口明典)

IgA 腎症の組織学的重症度分類 (JHG 分類) (lumped system) と Oxford 分類(MEST) (split system) を用いて IgA 腎症分科会前向き多施設共同研究の 411 例を分類し、それぞれの分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力について比較検討した。JHG 分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split system の Oxford 分類は IgA 腎症の進行期にのみ適応することを明らかにした。

(IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性) (片渕律子)

扁桃摘出術とステロイドパルス併用群とステロイドパルス単独群の無作為前向きコントロール研究を行い、進行性 IgA 腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出術の単独に対する優位性を明らかにした。

## A . 研究目的

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

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

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする (清水章)。

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

IgA 腎症の扁桃摘出術とステロイドパルス併用群とステロイドパルス単独群の尿所見寛解に対する“治療効果の差”と“病理所見”との関係を明らかにする (片渕律子)。

## B . 研究方法

(前向き研究の病理診断)(橋口明典)

平成 27 年度分として、IgA 腎症分科会前向き多施設共同研究で進めている IgA 腎症症例のうち、新たに 6 施設、146 症例、559 枚のガラス標本について、バーチャルスライドを作成した。前年度取得したものを含めて、189 例のバーチャルスライドについて、5 名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。

(病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性)(久野敏)

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

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関)(清水章)

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

(JHG 分類と Oxford 分類の腎機能予後ならびに

蛋白尿予後の識別能力) (城謙輔, 橋口明典)

IgA 腎症前向きコホート登録症例 411 症例を用いて JHG 分類 grade I-IV (HG1-HG4) ならびに Oxford 分類(MEST)にて各症例を分類し、それぞれの分類の各群間での腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力について比較検討した。

(IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性) (片渕律子)

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

## (倫理面への配慮)

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

## C . 研究結果

(前向き研究の病理診断)(橋口先生)

189 例のバーチャルスライドについて、5 名の腎病理医による評価を行い、組織学的重症度分類を決定した。内訳は Grade I (27 例) Grade I(A) (1 例) Grade I(A/C) (28 例) Grade I(C) (71 例) Grade II(A) (0 例) Grade II(A/C) (21 例) Grade II(C) (19 例) Grade III(A) (0 例) Grade III(A/C) (8 例) Grade III(C) (5 例) Grade IV(A) (0 例) Grade IV(A/C) (2 例) Grade IV(C) (5 例) 評価不能(糸球体数不足など)(2 例)であった。

(病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性)(久野敏)

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

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

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関)(清水章)

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

(JHG分類とOxford分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力)(城謙輔, 橋口明典)

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

(IgA腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性)(片渕律子)

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

## D. 考察および結論

(前向き研究の病理診断)(橋口先生)

多施設共同研究で進めているIgA腎症の前向き研究の登録症例数は1132例であるが、現在ま

での病理班での病理診断の症例数は688例である。さらに症例の病理標本のバーチャルスライド作成と病理診断を進める必要がある。

(病理診断の病変に対する5人の病理医の再現性)(久野敏)

Oxford分類の各病変の定義は再現性のよい分類で、日常の診断に利用できる。Oxfordグループが抽出した予後に関する4病変のうちEおよびSの再現性は不良で、これらの病変の有無の定義を再検討する必要がある。

(腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関)(清水章)

eGFRはメサンギウム増殖とも弱い相関がみられたが、主に全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体、間質病変などの慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性病変、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。特に小児患者では急性病変との相関を認めた。

(JHG分類とOxford分類の腎機能予後ならびに蛋白尿予後の識別能力)(城謙輔, 橋口明典)

lumped systemのJHG分類は腎機能予後ならびに蛋白尿改善の予測に関して、早期から進行期のコホートに対応できる適応性を持っていた。一方、split systemのOxford分類はIgA腎症の進行期にのみ適応することが判明した。

(IgA腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性)(片渕律子)

進行性IgA腎症において尿蛋白寛解、臨床的寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度以上、慢性病変20%より大が扁桃摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。扁桃摘ステロイドパルス療法は病理学的重症度に応じて採用すべきである。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S, The IgA nephropathy Study Group in Japan. Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid

- pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* DOI 10.1007/s10157-015-1159-2.
- 2) Imaizumi T, Aizawa T, Segawa C, Shimada M, Tsuruga K, Kawaguchi S, Matsumiya T, Yoshida H, Joh K, Tanaka H. Toll-like receptor 3 signaling contributes to the expression of a neutrophil chemoattractant, CXCL1 in human mesangial cells. *Clin Exp Nephrol*, 19:761-770, 2015.
  - 3) Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. *Clin Exp Nephrol*, 19:411-418, 2015.
  - 4) Nakamura Y, McNamara KM, Onodera S, Kitamoto Y, Kisu K, Shibahara Y, Kurosu A, Sasano H, Sato H, Joh K.: Hypoelectrolytic isoosmotic solution for infusion prevents saline-induced ultrastructural artifacts of renal biopsy specimens. *Pathol Int*, 2015, 65: 374-378.
  - 5) Abe M, Joh K, Ieiri N, Hotta O, Utsunomiya Y, Sato H, Kisu K, Sakumo N, Kiyomoto H, Sato T, Taguma Y, Ito S. Prominent hyperplasia of renin-producing juxtaglomerular apparatus after chronic and complete blockade of the renin-angiotensin system in adult IgA nephropathy. *CEN Case Rep*, 2015, (in press).
  - 6) Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata Y, Nunoi H. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant* 30: 862-864, 2015.
  - 7) Ueki K, Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Fijisaki K, Tanaka S, Kiyoshima T, Hisano S, Kitazono T, Tsuruya K. Membranoproliferative glomerulonephritis with predominant IgG2 and IgG3 deposition in a patient with IgG4-related disease. *BMC Nephrol* 16: 173, 2015.
  - 8) Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, Takeshita M, Saito T. Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease. *Modern Rheum* 25: 571-578, 2015.
- ## 2. 学会発表
- 1) Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Kawamura T: The Lumped System in Utilized in the Japanese Histological Grade Classification of IgA Nephropathy May Produce a Score with a Broader Applicability Compared to the Split System of Oxford Classification American Society of Nephrology. ASN, Kidney Week 2015 (San Diego)
  - 2) Katafuchi R: Toward the next version of Oxford classification of IgA nephropathy: Validation study of Oxford Classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. The 4<sup>th</sup> Chronic Kidney Disease Frontier Meeting in Nagoya, Japan (Nagoya) 2, 2015
  - 3) 城謙輔、橋口明典、久野 敏、清水 章、片渕律子. 厚労省科研 IgA 腎症前向き研究をコホートとしたオックスフォード分類と日本分類の比較. 第 104 回日本病理学会総会 (名古屋) 5, 2015
  - 4) 城謙輔: IgA 腎症の病理学的鑑別診断と組織学的重症度分類の実際. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 (名古屋) 6, 2015
  - 5) 片渕律子: IgA 腎症の診断と治療の UP TO DATE: 半月体形成は組織予後予測に有用か? Oxford 分類改訂にむけて. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 (名古屋) 6, 2015
  - 6) 片渕律子: 腎炎・ネフローゼ症候群のトピックス, IgA 腎症における Oxford 分類の課題と Validation. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 (金沢) 10, 2015
  - 7) 片渕律子: 腎病理を日常診療に生かす: IgA 関連腎疾患の病理と臨床, IgA 腎症における IgA 沈着の意義. 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会 (金沢) 10, 2015
  - 8) 片渕律子, 川村哲也, 城謙輔, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 宮崎陽一, 永田雅治, 松尾清一, IgA 腎症分科会. 扁摘・ステロイドパルス療法のランダム化比較試験の病

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

**G . 知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む。）

**1 . 特許取得**

なし

**2 . 実用新案登録**

なし

**3 . その他**

なし

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

急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

責任研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

研究分担者

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

研究協力者

要伸也 杏林大学第一内科 教授  
武曾恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長  
新田孝作 東京女子医科大学第四内科 教授  
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授  
田熊淑男 仙台社会保険病院 院長  
小林正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授  
堀越哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授  
横尾隆 東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座 教授  
川村哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター 副センター長  
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授  
旭浩一 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 准教授  
中島衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授  
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授  
平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授  
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師  
湯村和子 国際医療福祉大学予防医学センター 教授  
伊藤孝史 島根大学腎臓内科 診療教授  
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授  
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授  
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 教授  
佐田憲映 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 准教授

共同研究者

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

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学：榎野博史、森永裕士

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 坪井直毅

**研究要旨**

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

## A . 研究目的

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

## B . 研究方法

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

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

### 「RPGN アンケート調査」

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

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19～27 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、

臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

## （倫理面への配慮）

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

## C . 研究結果

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV-RPGN）」平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳は、RPGN の代表的原因疾患である顕微鏡的多発血管炎（MPA）198 例、他、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）28 例、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）53 例、分類不能型 42 例であった。登録 321 例のうち、171 例（53%）が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 198 例中 144 例（73%）と高頻度であり、続いて GPA 53 例中 19 例（36%）、分類不能型 42 例中 8 例（19%）であり、RPGN を呈した EGPA は含まれなかった（論文発表、英文論文 2）。既報の 3 つの重症度分類（EUVAS 重症度分類、RPGN 臨床重症度、Five-factor score 2009）と 6 カ月後の寛解率・生命予後と比較検討した。寛解率では、各分類別の疾患群間で有意な差がみとめられなかった。一方、生命予後に関しては、非 RPGN 症例を含んだ検討ではあるが、RPGN 臨床重症度の Grade 間の層別化が確認できた。サンプル収集に関しては、血清 247 例、尿 210 例、腎生検パーチャールスライド 81 例、呼吸器画像 245 例の登録時サンプルをバンク化している。腎生検病理組織に関しては、81 例中観察状態の適した 70 例を解析対象とした。EUVAS 糸球体組織分類の内訳は、Focal class 31 例（43.7%）、Crescentic class 12 例（16.9%）、Mixed class 17 例（23.9%）、Sclerotic class 10 例（14.1%）であった。

#### 「RPGN アンケート調査」

平成 27 年 1 月 27 日現在、110 診療科(38.1%)より回答を得た。うち 98 診療科より RPGN 症例ありとの回答があり、RPGN 1,021 例のアンケートを回収した。平成 8 年アンケート調査開始からの累積症例数は 3,177 例に達している(図 1)。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆している。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 651 例(63.8%)と大半を占め、二番目はその他の RPGN 272 例(26.6%)であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 49 例(4.8%)、PR3-ANCA 陽性 RPGN 23 例(2.2%)、ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 19 例(1.9%)、両 ANCA 陽性 RPGN 7 例(0.7%)であった。また、臨床重症度は Grade I 319 例(31.2%)、Grade II 529 例(51.8%)、Grade III 150 例(14.7%)、Grade IV 23 例(2.3%)であり、平成 14-18 年の登録症例と比較し、Grade I 症例が増加傾向にあった。予後に関して、平成 14-18 年以前の症例と比較し生命予後は改善していた一方で、腎予後はむしろ悪化していた(図 1)。

#### 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

JKDR/JRBR で登録された患者の中で RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで 6.6%(1,667/25,201 例)の頻度を占め(図 2)、RPGN の 51.6%(860 例)を MPO-ANCA 陽性腎炎、5.3%を抗 GBM 抗体型腎炎、2.6%を PR3-ANCA 関連腎炎を占め(3 疾患で 59.5%)、63.9%が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。3 疾患は半月体形成性壊死性 GN の割合が高く(約 90%)、GBM・MPO-ANCA は腎機能低下例が多い。MPO-ANCA では高齢者の割合が多く(65 歳以上 72.0%)、GBM は腎機能高度低下例の割合が高い(93.2%)。また、RPGN 症例を慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップに当てはめると、RPGN の 92.6%(1,519/1,641 例)は高リスク(赤ゾーン)群に該当した。

#### D. 考察

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

RPGN 症例の大半を占める ANCA 関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究(RemIT-JAV-RPGN)を計画、開始した。厚生

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

平成 8 年の RPGN 分科会設立当初から継続的に実施してきた RPGN アンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示している。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。日本透析医学会の調査では我が国の透析導入例における RPGN のしめる割合は 1.4%に達しており年々増加している。高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、症例全体の高齢化がその背景にあると推察でき、RPGN 症例においても維持治療期の慢性腎臓病管理の重要性が浮き彫りとなったと同時に維持治療期の適切な管理法の開発が求められる。このような腎予後改善を目的とした検討は今後のさらなる高齢化社会を迎えるにあたり、RPGN 研究における重要な課題としてあげられる。

平成 19 年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されている JKDR/JRBR は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症例群である。登録された RPGN 症例の臨床病理所見結果から J-RBR 臨床診断に RPGN の占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ 3 番目の頻度を占め、MPO-ANCA 陽性腎炎で約半数を占めることが示された。さらに臨床病理像の関連性(RPGN の頻度、半月体形成性腎炎の頻度)を明確にし、慢性腎臓病の CGA 分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待される。今後は JKDR/JRBR の予後調査が計画されている。こ

れまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。

最後に、本WGの対象疾患 RPGN、抗 GBM 抗体腎炎が指定難病に認定された。2 疾患の指定難病認定は、研究班が平成 8 年からの継続してきた研究の最大の成果である。今後、難病申請時に記載される臨床調査票を用いた疫学調査等への展開が期待される。

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

英文論文

- 1) Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant suppl*1: i83-i93, 2015
- 2) Ken-ei Sada, Masayoshi Harigai, Joichi Usui, Kunihiro Yamagata, Sakae Homma, Hiroaki Dobashi, Naoki Tsuboi, Akihiro Ishizu, Hitoshi Sugiyama, Yasunori Okada, Yoshihiro Arimura, Seiichi Matsuo, and Hirofumi Makino for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated

vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Modern Rheumatology* 2015 in press

和文論文

- 1) 臼井丈一、山縣邦弘：ANCA 関連血管炎と血液浄化、腎臓内科・泌尿器科、第 1 巻、6 号、595-600 頁、2015 年 6 月
- 2) 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、内科増大号、第 115 巻、第 6 号、1010-1012 頁、2015 年 6 月

## 2 . 学会発表

- 1) 田原敬、臼井丈一、高田健治、海老原至、錦健太、植田敦志、岩淵聡、石津隆、飯塚正、竹村克己、小山哲夫、長田道夫、小林正貴、山縣邦弘：腎生検データに基づく感染後腎炎の時代的変遷の検討、第 58 回日本腎臓学会学術総会、名古屋、2015 年 6 月 5 日 ポスター
- 2) 臼井丈一、山縣邦弘：シンポジウム 12 血管炎、ANCA 関連 RPGN と血漿交換 - 日本の現況を含めて、第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、川越、2015 年 10 月 31 日 口演

## G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1 . 特許取得

なし

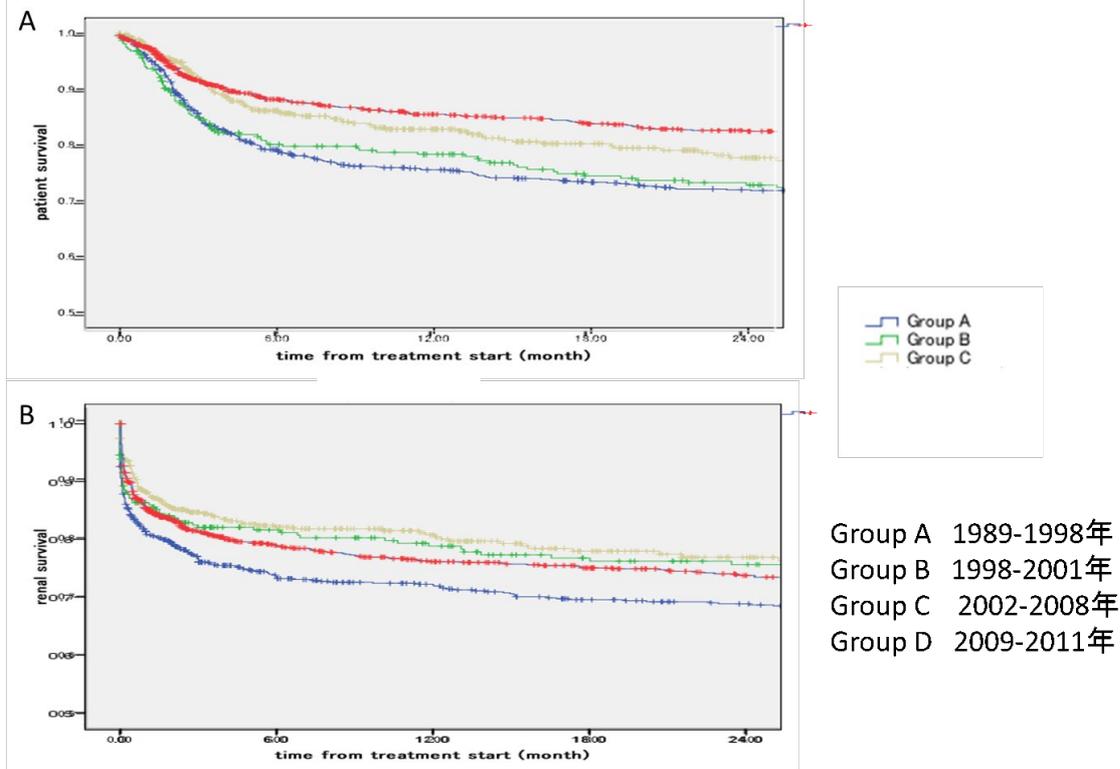
### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし

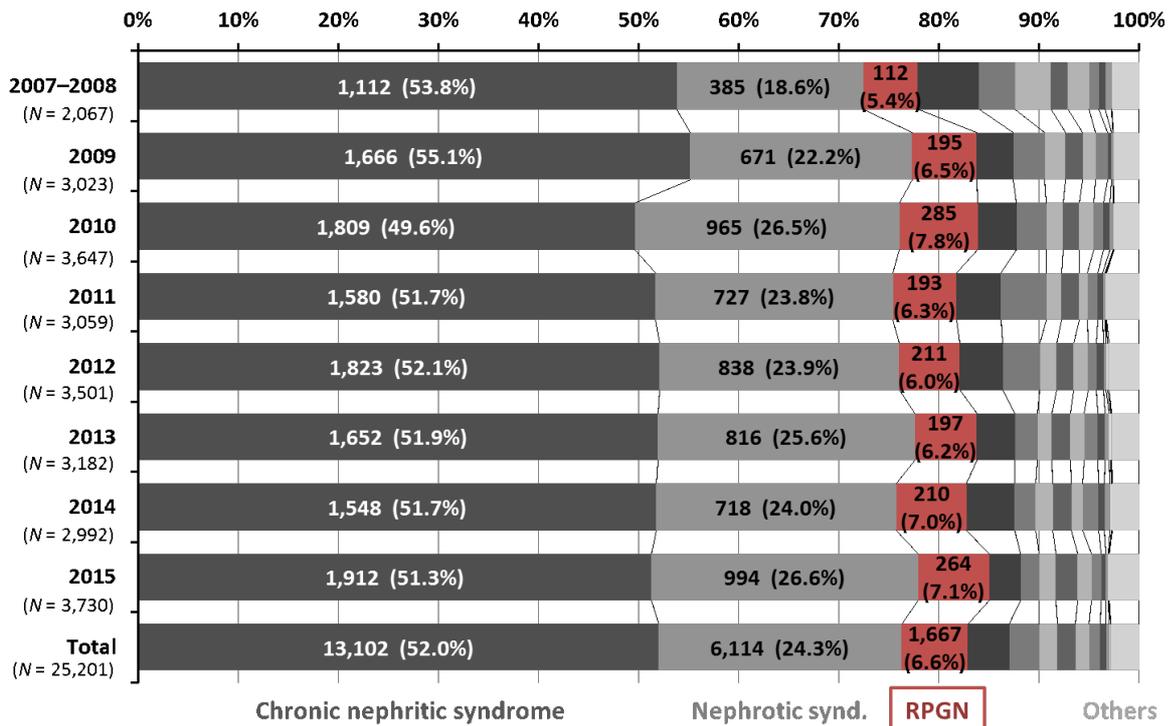
図1 RPGN全国アンケート:生命予後・腎予後の時代的変遷



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

2015 J-RBR

図2 臨床診断に占めるRPGNの割合：6.6%



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

ネフローゼ症候群ワーキンググループ

責任研究分担者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

研究分担者

坪井直毅 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科

研究協力者

丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科  
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科  
今井圓裕 中山寺いまいクリニック  
南学正臣 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科  
斉藤喬雄 福岡大学医学部腎臓総合医学研究センター  
笹富佳江 福岡大学医学部腎臓膠原病内科学  
今田恒夫 山形大学医学部附属病院第一内科  
佐藤壽伸 仙台社会保険病院腎センター  
佐藤 博 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野  
槇野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学  
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学  
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学  
深水 圭 久留米大学医学部腎臓内科  
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学  
成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学  
西野友哉 長崎大学病院第二内科  
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座  
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学  
岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科  
木村健二郎 JCOH 東京高輪病院  
柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
石村栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学  
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科  
武曾恵理 田附興風会北野病院腎臓内科  
新田孝作 東京女子医科大学病院第四内科  
岩野正之 福井大学腎臓内科  
赤井靖宏 奈良県立医科大学附属病院第一内科  
林 晃正 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科  
森 典子 静岡県立総合病院腎臓内科  
武田朝美 名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科  
稲熊大城 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター血液浄化療法部  
竹治 正展 市立豊中病院腎臓内科  
柴田孝則 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門  
黒木亜紀 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門  
山本陵平 大阪大学保健センター  
内田俊也 帝京大学医学部内科

伊藤孝史	島根大学医学部附属病院腎臓内科
土井俊夫	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部腎臓内科学
西 慎一	神戸大学大学院腎臓内科腎・血液浄化センター
西尾妙織	北海道大学第二内科
川上貴久	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
乳原善文	虎ノ門病院分院腎センター
柏原直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
寺田典生	高知大学内分泌代謝腎臓内科
河野雅和	香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科
大澤 勲	順天堂大学腎・高血圧内科
廣村桂樹	群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学
片渕律子	福岡東医療センター内科
安田日出夫	浜松医科大学第一内科
伊藤貞嘉	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野
長井幸二郎	徳島大学医学部腎臓内科
重松 隆	和歌山県立医科大学・腎臓内科学
中川直樹	旭川医科大学第一内科
林 宏樹	藤田保健衛生大学医学部腎内科
安藤昌彦	名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター
秋山真一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

## 研究要旨

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

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

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

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

また、JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行い、微小変化型ネフローゼ症候群（MCD）、膜性腎症（MN）、巣状分節性糸球

体硬化症(FSGS)いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーであるJ-RBRの年齢分布とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに5年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始した。また、JCNS-In 研究としてJ-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。

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

- 1) 登録症例の原疾患と治療
- 2) 生命予後
- 3) 腎機能予後
- 4) 尿蛋白予後
- 5) JNSCS の外的妥当性の検討
- 6) JCNS-Ex 研究
- 7) JCNS-In 研究
- 8) 希少疾患レジストリーとしてMPGN コホート

## 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)

### A. 研究目的

平成6年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約20%、微小変化群約30%、巣状糸球体硬化症約10%、膜性増殖性糸球体腎炎約10%、メサング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候群の可能な限り多数の登録を目指す。

#### 6) 登録期間

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

#### 7) 統計解析

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

#### 8) 登録時、治療開始時、その後継続的に収集するデータ項目

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

#### (倫理面への配慮)

本研究は「観察研究」に当たるが、腎生検標本を使用する症例が多いため、その実施においては各施設の施設長の承認が必要であり、その

ためには、倫理委員会又は IRB (Internal Review Board, 機関審査委員会)による承認を必要とする。本研究は日本腎臓学会の倫理委員会で承認された。

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

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

#### 個人情報取り扱いについて

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

## C . 研究結果

### 1) 登録症例の原疾患

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

**表1 JNSCS 登録患者の病理型別分類**

	合計 (人[%])	免疫抑制療法(人[%])
微小変化型ネフローゼ症候群	157 (41.3)	155 (98.7)
膜性腎症	152 (40.0)	130 (85.5)
巣状分節性糸球体硬化症	38 (10.0)	35 (92.1)
NOS variant	18 (4.7)	16 (93.8)
Tip variant	16 (4.2)	15 (93.8)
Perihilar variant	2 (0.5)	2 (100.0)
Collapsing variant	1 (0.3)	1 (100.0)
Cellular variant	1 (0.3)	1 (100.0)
その他	33 (8.7)	24 (72.7)
IgA腎症	14 (3.7)	11 (78.6)
膜性増殖性糸球体腎炎	9 (2.4)	7 (77.8)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (非IgA腎症)	6 (1.6)	3 (50.0)
半月体形成性糸球体腎炎	2 (0.5)	1 (50.0)
管内増殖性糸球体腎炎	2 (0.5)	2 (100.0)
合計	380 (100.0)	344 (90.5)

血圧はほとんどが正常範囲にあり、腎機能も正常範囲のものが多かった(表2)。しかしながら、FSGSにおいては、腎機能が中央値でCr 1.17 mg/dLとやや低下していた。尿蛋白は、微小変化型ネフローゼ症候群 5.8g/day、膜性腎症 4.6g/day、巣状分節性糸球体硬化症 7.7g/dayと膜性腎症で少ない傾向にあった。

**表2 免疫抑制療法開始時(あるいは腎生検時)**

	MCD	欠損	MN	欠損	FSGS	欠損	その他	欠損
人数	157		152		38		33	
免疫抑制療法 (人[%])	155 (98.7)		130 (85.5)		35 (92.1)		24 (72.7)	
年齢 (歳)	42 (26-61)	0	67 (59-75)	0	62 (29-73)	0	58 (46-71)	0
男性 (人[%])	90 (57.3)	0	84 (55.3)	0	25 (65.8)	0	19 (57.6)	0
浮腫 (人[%])	146 (93.0)	0	127 (85.2)	0	36 (94.7)	0	25 (75.8)	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	70 (46-85)	16	61 (46-73)	1	51 (29-61)	0	52 (29-63)	1
尿蛋白 (g/日 or g/gCr)	7.0 (4.4-10.3)	0	4.7 (3.1-6.4)	0	6.0 (4.3-8.8)	0	5.5 (5.9-7.6)	0
総蛋白 (g/dL)	4.4±0.7	0	4.9±0.8	3	4.5±0.8	0	5.3±0.8	0
アルブミン (g/dL)	1.7±0.6	1	2.1±0.6	1	1.9±0.7	0	2.5±0.4	0
TCHO (mg/dL)	402 (314-492)	22	288 (239-354)	22	359 (258-420)	5	296 (245-335)	4
LDL-C (mg/dL)	261 (190-329)	47	179 (140-232)	44	242 (170-274)	15	170 (144-227)	10
HDL-C (mg/dL)	72 (58-84)	50	59 (48-74)	49	57 (45-73)	18	57 (43-69)	9
総蛋白 (mg/dL)	195 (54-695)	32	184 (50-1051)	33	224 (73-601)	9	147 (55-633)	6
HbA1c (%)	5.4±1.3	61	5.4±0.5	60	5.5±1.0	15	5.3±0.5	14
ヘモグロビン (g/dL)	14.2±2.0	4	12.5±2.1	6	13.1±2.1	2	11.7±2.5	0

平均値±標準偏差、中央値 (25%-75%)

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

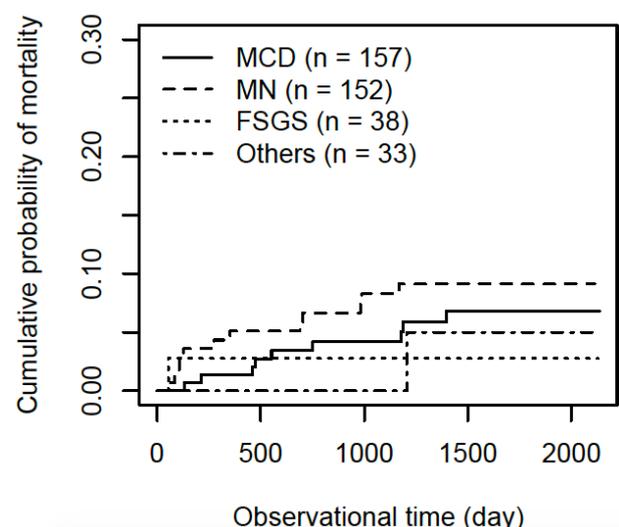
**表3 免疫抑制療法開始後1ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬**

	MCD	欠損	MN	欠損	FSGS	欠損	その他	欠損
人数	157		152		38		33	
免疫抑制療法 (人[%])	155 (100.0)		130 (100.0)		35 (100.0)		24 (100.0)	
免疫抑制療法開始後1ヶ月の薬剤								
経口プレドニゾロン (人[%])	152 (98.1)	0	121 (93.8)	1	35 (100.0)	0	24 (100.0)	0
静注メチルプレドニゾロン (人[%])	43 (27.7)	0	25 (19.4)	1	10 (28.6)	0	13 (54.2)	0
シクロスポリン (人[%])	24 (15.5)	0	60 (46.5)	1	15 (42.9)	0	6 (25.0)	0
ミソリピン (人[%])	2 (1.3)	0	10 (7.8)	1	0 (0.0)	0	1 (4.2)	0
シクロホスファミド (人[%])	3 (1.9)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	0	0 (0.0)	0
タクロリムス (人[%])	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
リツキシマブ (人[%])	3 (1.9)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	0	0 (0.0)	0

**2) 生命予後**

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

**図1 累積全死亡率(全症例380例) Mortality (n = 380)**

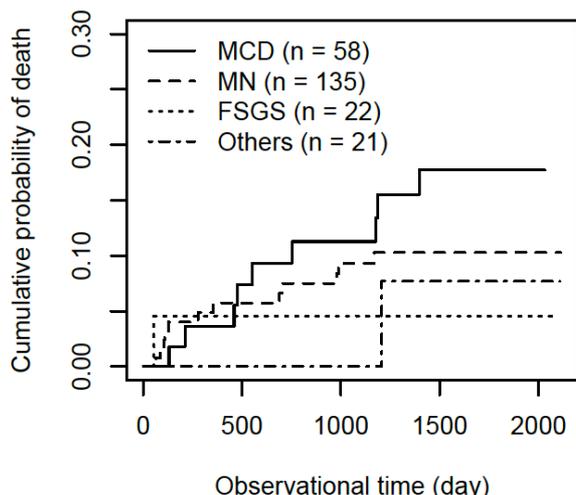


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

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

型ネフローゼ症候群の死亡率がやや高い傾向が認められた。

**図2 免疫抑制療法開始時（あるいは腎生検時）の年齢 50 歳の累積全死亡率**  
Mortality (age ≥50 yr, n = 236)

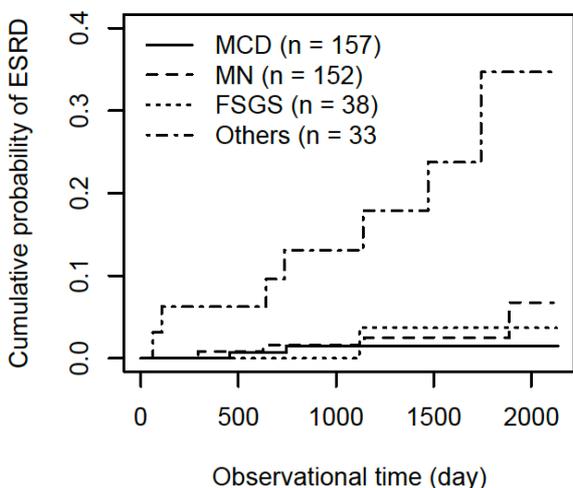


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

### 3) 腎機能予後

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

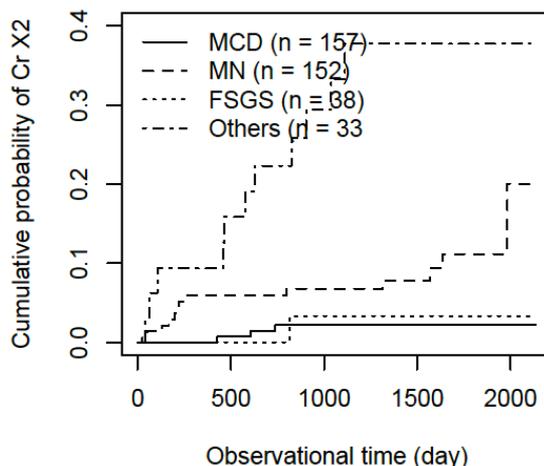
**図3 累積末期腎不全発症率**  
ESRD (n = 380)



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

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

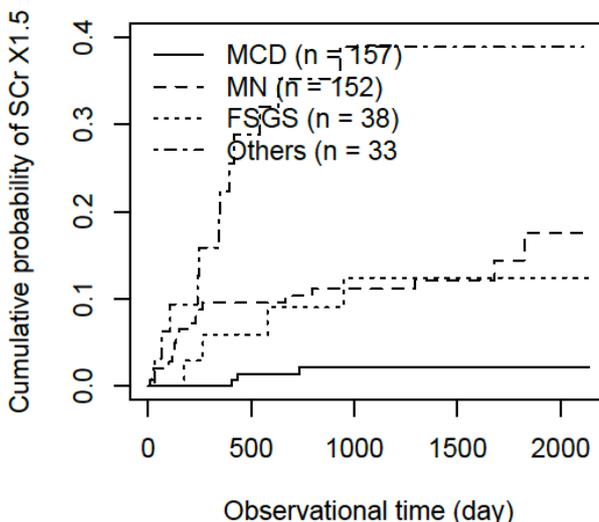
**図4 血清クレアチニン 2 倍化の累積発症率**  
100% increase in SCr (n = 380)



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

血清クレアチニンの 1.5 倍化 (図 5) の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例 (1.9%)、膜性腎症 18 例 (11.8%)、巣状分節性糸球体硬化症 4 例 (10.8%) に、その他 12 例 (36.4%) であった (図 5)。腎機能予後は、微小変化型ネフローゼ症候群が最も良好であり、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症は同等であり、その他が最も不良であった。

**図5 血清クレアチニン 1.5 倍化の累積発症率**  
50% increase in SCr (n = 380)

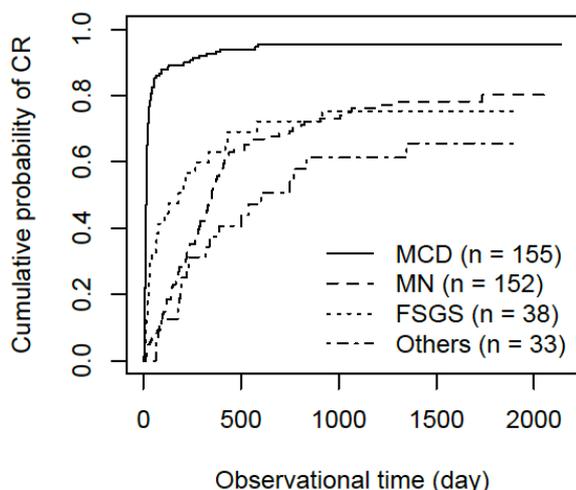


MCD, 微小変化型ネフローゼ症候群; MN, 膜性腎症; FSGS, 巣状分節性糸球体硬化症

#### 4) 尿蛋白予後

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

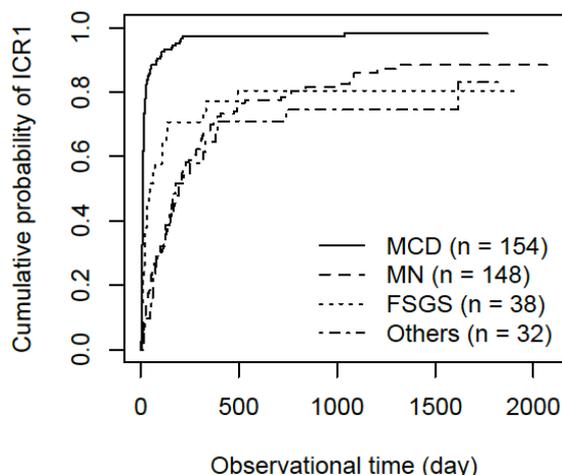
図 6 完全寛解の累積発症率  
Comoplete remission



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

尿蛋白 < 1.0g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 1.0) で定義される不完全寛解 I 型は、免疫抑制療法開始前 (あるいは腎生検前) の尿蛋白 1.0g/日の 371 例中 313 例に認められた。原疾患別の不完全寛解 I 型の発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 154 例中 150 例 (97.4%)、膜性腎 148 例中 111 例 (75.0%)、巣状分節性糸球体硬化症 37 例中 28 例 (75.7%)、その他 32 例中 24 例 (75.5%) であった (図 7)。1 年累積発症率は、微小変化型ネフローゼ症候群 0.97 (0.93-0.99)、膜性腎症 0.60 (0.61-0.77)、巣状分節性糸球体硬化症 0.77 (0.57-0.88)、その他 0.64 (0.43-0.78) であった。

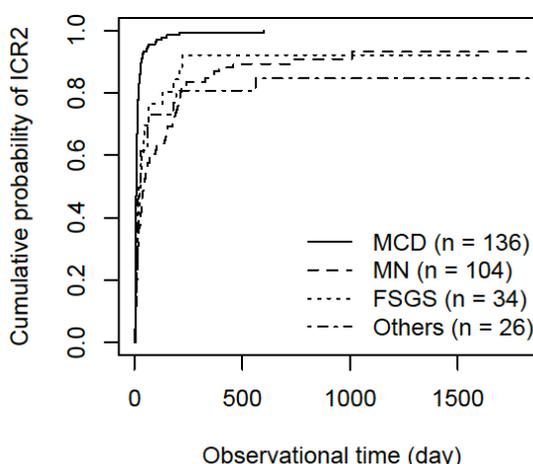
図 7 不完全寛解 I 型の累積発症率  
Incomplete remission type 1



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

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

図 8 不完全寛解 II 型の累積発症率  
Incomplete remission type 2



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

## 5) 微小変化型ネフローゼ症候群の再発の予測因子の検討

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

図8 微小変化型ネフローゼ症候群の再発までの日数と年齢の関係

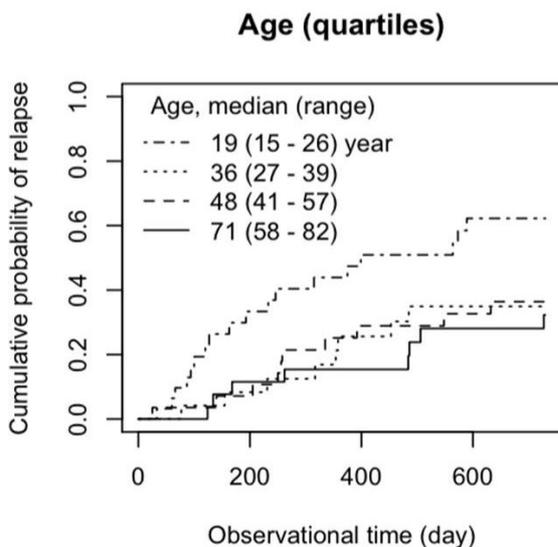
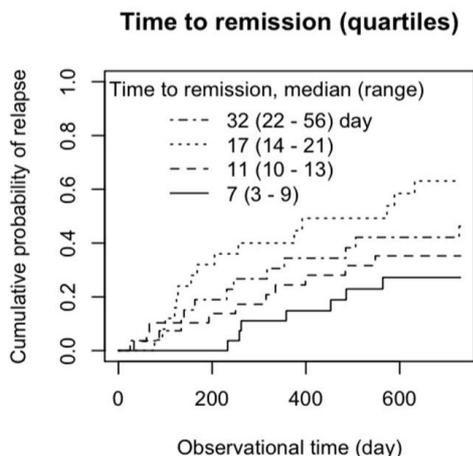


図9 微小変化型ネフローゼ症候群の再発までの日数と寛解までの日数の関係

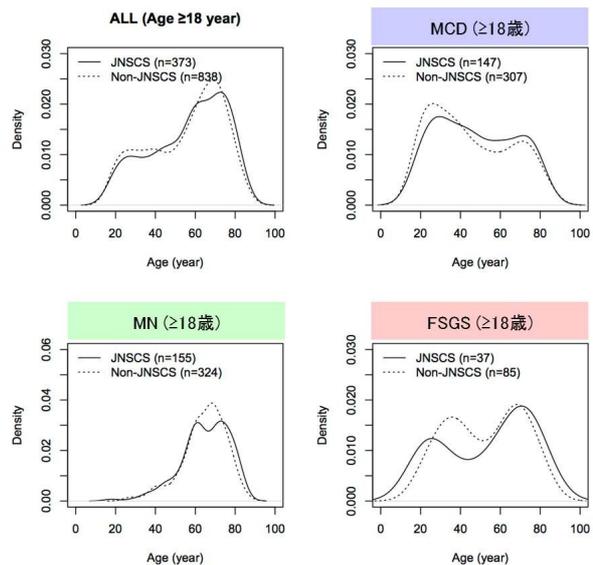


## 6) JNSCS の外的妥当性の検討

JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行った。JNSCS の年齢分布(実線)は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCD)、膜性腎症(MN)、巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)

いずれの群においても日本腎臓学会の腎生検レジストリーである J-RBR の年齢分布(点線)とほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。

図10 JNSCS (実線) と J-RBR (点線) の年齢分布の比較



## 7) JNSCS-Ex 研究

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

## 8) JNSCS-In 研究

J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。システムはほぼ完成しつつあり、2016年4月ごろには使用可能見込みである。

## 9) 希少疾患レジストリー

ネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析をおこなった。

### 9-1) 目的

本邦における膜性増殖性糸球体腎炎

(Membranoproliferative

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

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

MPGN の腎生検時における臨床像、組織所見の特徴を調査することとした。

### 9-2) 対象

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

### 9-3) 方法

J-RBR のデータを用いた後ろ向き臨床研究 (介入なし) とする。

研究項目としては下記の項目を検討した。

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

患者基礎情報：年齢、性別、身長、体重

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

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

血圧：収縮期/拡張期

降圧薬内服：あり/なし

糖尿病診断：あり/なし、HbA1c (JDS/NGSP)

各検討項目について下記の統計解析を行った。

年齢分布 (ヒストグラム表示のみ)

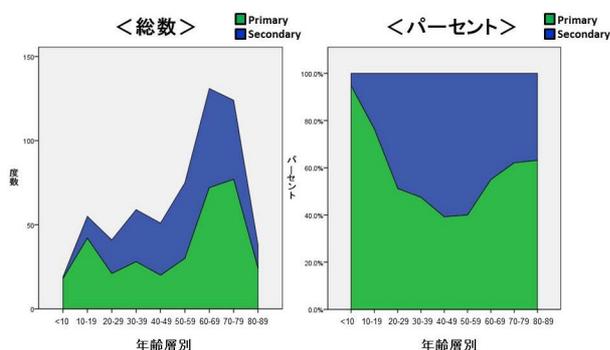
年齢別3群間 (小児、成人、高齢者) の比較：one-way ANOVA, 2検定

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

### 9-5) 結果

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

図 11 原発性および二次性 MPGN の年齢層分布



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

図 12 成人原発性 MPGN における予後規定因子

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

$R^2 = 0.157$ , F value = 10.791 (P<0.001\*)

\* Statistically significant

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

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

図 13 成人原発性 MPGN の臨床診断の年齢群間比較

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

\*p < 0.05 by chi-square independent test

## D. 考察

日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) には全国の主たる医療施設の多くが参加し、日本腎臓学会の登録事業 (J-RBR/J-KDR) と連携する形で順調に進行している。有効症例数 396 例の一次性ネフローゼ症候群が登録されている。今回 5 年延長が決定したことで、合計 10 年の長期コホートなる予定である。これは、世界的にみても有数の前向きコホートである。

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

抑制療法の方法に地域差、施設差、さらには医師間の個人差が大きいことがわかった。

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

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

また、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR との年齢分布について比較を行うことにより、JNSCS の外的妥当性が確認できた。JNSCS-Ex 研究として追跡調査期間をさらに 5 年間延長して予後調査を行うこととし、各施設において倫理申請を行い、追跡調査を開始し、今後も予後規定因子など解析を継続する。また、JCNS-In 研究として J-CKD-DB 研究と連携し、電子カルテから直接データを抽出するシステムであるコホートメーカーを開発している。このようなシステムにより詳細な解析が行えると考えている。さらにネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリー登録を行うこととし、MPGN について解析を行った。今後も C3 腎症など希少疾患について解析を継続する

## E . 結論

JNSCS 研究により、日本のネフローゼ症候群の実態が明らかになりつつある。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. 今井圓裕：ネフローゼ症候群の新しい診断基準と定義. 医学のあゆみ. 252 : 1135-1138.2015
2. 横山仁：成人・高齢者におけるネフローゼ症候群の疫学. 医学のあゆみ. 252 : 1139-1144.2015

3. 山本陵平、丸山彰一：一次性ネフローゼ症候群の治療の現状と課題. 医学のあゆみ. 252 : 1145-1149.2015
4. 秋山真一、丸山彰一：膜性腎症と PLA2R 抗体. 医学のあゆみ. 252 : 1150-1153.2015
5. 今田恒夫：ネフローゼ症候群の新しい流れ. 医学のあゆみ. 252 : 1155-1159.2015
6. 西慎一：ネフローゼ症候群ガイドライン 2014. 医学のあゆみ. 252 : 1160-1164.2015
7. 猪阪善隆：ネフローゼ症候群をめぐる研究の進歩. 医学のあゆみ. 252 : 1166-1170.2015

## 2 . 学会発表

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

## H . 知的財産権の出願・登録状況

## **1 . 特許取得**

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

## **2 . 実用新案登録**

なし

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

多発性嚢胞腎ワーキンググループ

責任研究分担者

武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授

研究分担者

堀江重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究協力者

土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授

望月俊雄 東京女子医科大学・腎臓内科・講師

花岡一成 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・講師

西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教

河野 春奈 順天堂大学・泌尿器科・助手

研究要旨

【背景・目的・方法】

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

【結果及び考察】

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧  $126.1 \pm 14.1$  mmHg、拡張期血圧、 $77.4 \pm 10.9$  mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値  $1.7 \pm 1.6$  mg/dl、eGFR 値  $49.3 \pm 27.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、両腎容積  $1503.6 \pm 1025.1$  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  $55.8 \pm 11.1$  点 (0-72 点)、FANLTC  $72.6 \pm 13.9$  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  $126.1 \pm 14.1$  mmHg、拡張期血圧、 $77.4 \pm 10.9$  mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値  $1.7 \pm 1.6$  mg/dl、eGFR 値  $49.3 \pm 27.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、両腎容積  $1503.6 \pm 1025.1$  ml であった。登録時 eGFR は腹囲 ( $R^2=0.059082$ ,  $p=0.0014$ )、両腎容積 ( $R^2=0.255351$ ,  $p<0.0001$ )、収縮期血圧 ( $R^2=0.048493$ ,  $p=0.0003$ )、血清尿酸値 ( $R^2=0.369167$ ,  $p<0.0001$ ) と有意に逆相関し、血清 Hb 値 ( $R^2=0.261425$ ,  $p<0.0001$ )、血清 Hct 値 ( $R^2=0.253074$ ,  $p<0.0001$ )、血清 alb 値 ( $R^2=0.080838$ ,  $p<0.0001$ ) と有意に相関した。

2016/2/1 における中間集計では、1 年目 240 例 (88.6%)、2 年目 199 例 (73.4%)、3 年目 123 例 (45.4%)、4 年目 39 例 (16.7%) が登録終了されている。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ( $p = 0.0146$ )、腎容積 ( $p = 0.0331$ )、s-Cr ( $p = 0.0401$ ) は有意に増大し、eGFR ( $p = 0.0211$ ) は有意に低下したが、収縮期血圧 ( $p = 0.6213$ )、拡張期血圧 ( $p = 0.7216$ ) に差を認めなかった。合併症では感染を 1 年目に 6 例、2 年目に 3 例、3 年目に 1 例、4 年目に 2 例認めた。嚢胞出血は 1 年目に 6 例、2 年目

に4例、3年目に3例、4年目に3例を認めた。死亡は2年目に1例、3年目に2例認められた。今回の中間集計までに行われた治療は、腎動脈塞栓術3例、肝動脈塞栓術2例であった。また末期腎不全に対する治療では、透析療法は1年目1例、2年目6例、3年目4例、4年目2例が導入され、腎移植は1年目に2例、2年目に3例に対して行われた。降圧療法は常に約80%の患者に対して行われ、そのうち約80%の症例がRA系阻害薬を投与されていた。

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

経年変化を1年後( $n=102$ )、2年後( $n=97$ )、3年後( $n=49$ )まで確認した。包括的QOLの経年変化は、 $p=0.0329$ と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意なQOLの低下を認めた。しかし、肝嚢胞の割合が0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の4群で比較すると、75%以上の群が他の群と比べて有意なQOLの低下を認めた。肝特異的QOLも同様な結果であった。

#### D. 考察

1. JPKD コホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約80%の症例では降圧剤が投与され、そのうちRA系降圧薬は約80%の症例に投与されていた。
2. 包括的および肝特異的QOLは経年変化でも、肝嚢胞<25%の対象群と比較して>25%の対象群では有意なQOLの低下を認めた。しかし肝嚢胞の割合を25%おきに比較すると、75%を超える群では75%以下の3群と比較して明らかに有意なQOLを認めたことから、cut off値を75%とした場合の臨床的因子の比較も加えることにした。

#### E. 結論

1. J-PKD コホート研究は日本の唯一のPKDコホートであり、日本人のPKDの自然史ならびに治療介入の実態について調査を継続する。
2. ADPKDにおける包括的および肝特異的QOLは肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、具体的にどの程度肝嚢胞が存在するとQOLが悪化するのか検討していく。

#### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of Arginine Vasopressin Surrogate Marker Urinary Copeptin with Severity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Clin Exp Nephrol 19: 1199-205, 2015.
- 2) Kataoka H, Tsuchiya K, Naganuma T, Okazaki M, Komatsu M, Kimura T, Shiohira S, Kawaguchi H, Nitta K. Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis. Nephrology (Carlton). Suppl 4:14-21. 2015

#### (ア)学会発表

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

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

## **2. 実用新案登録**

なし

## **3. その他**

なし

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

Transitionワーキンググループ

責任研究分担者

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科

研究分担者

岩野正之 福井大学医学部腎臓病態内科学

研究協力者

秋岡祐子 埼玉医科大学医学部小児科

芦田 明 大阪医科大学小児科

川崎幸彦 福島県立医科大学小児科

清元秀泰 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

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

寺田典生 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科

平野大志 東京慈恵会医科大学小児科学講座

藤枝幹也 高知大学医学部小児思春期医学講座

藤元昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学

正木崇生 広島大学病院腎臓内科

本田雅敬 東京都立小児総合医療センター

岡田浩一 埼玉医科大学医学部腎臓内科

**研究要旨**

【背景・目的】小児慢性疾患患者の成人医療への移行（transition）が国内外で大きく注目されている。国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、腎臓病患者の移行医療に関するステートメントが報告され（Kidney Int 80:704, 2011）各国の実情に応じた移行医療の実践が求められている。そこで、わが国の実情を明らかにする目的で、成人期に達した小児期発症慢性腎臓病（C-CKD）患者の移行に関する実態把握調査を行った。

【方法】2014年10月に、日本腎臓学会評議員、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児泌尿器科学会評議員が在籍する診療科に対してアンケート調査を行った。一次調査として、2014年9月末の時点での成人期（20歳以上）に達したC-CKD患者の有無と移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無を、そしてC-CKD患者ありの診療科に対しては二次調査として、これら症例の原疾患、転科時の年齢や転科の契機、転科できていない症例ではその理由、そして最終学歴や調査時点での就労状況などを調査した。

【結果】回収率は、一次調査は51.9%（208/401診療科）、二次調査は80.1%（117/146診療科）であり、合計3138名のC-CKD患者の臨床情報が得られた。移行プログラムや移行メディカルスタッフを有している診療科は極めて限定的であった。転科できない主な理由は、患者や家族が望まない、小児医療サイドが転科を決断できない・転科に無関心などであった。移行医療の対象となる小児腎泌尿器疾患は多岐にわたることが明らかとなり、なかでもIgA腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、先天性腎尿路奇形の頻度が高かった。

【考察】本調査結果より、2015年3月に出版された「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」を活用して移行医療の啓発・普及活動を進める必要性が示された。また、小児医療と成人医療間のtreatment gapを埋めるわが国の実情に応じた移行医療に関するガイドライン作成の必要性が示された。

キーワード：小児/慢性腎臓病/移行（transition）

## A . 研究目的

小児慢性疾患患者の成人医療への移行 (transition) が国内外で大きく注目されている。国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、慢性腎臓病患者の移行医療に関するステートメントが報告され (Kidney Int 80:704, 2011)、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められている。そこで、わが国の実情を明らかにする目的で、成人期に達した小児期発症慢性腎臓病 (C-CKD) 患者の移行に関する実態把握調査を行った。

## B . 研究方法

本研究は後方視的横断研究である。2014年10月に、日本腎臓学会評議員、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児泌尿器科学会評議員が在籍する診療科に対してアンケート調査を行った。一次調査として、2014年9月末の時点での成人期 (20歳以上) に達した C-CKD 患者の有無と移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無を、そして C-CKD 患者ありの診療科に対しては二次調査として、これら症例の原疾患、転科時の年齢や転科の契機、転科できていない症例ではその理由、そして最終学歴や調査時点での就労状況などを調査した。

### (倫理面への配慮)

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

## C . 研究結果

### 1. 回収率、患者数

回収率は、一次調査は 51.9% (208/401 診療科)、二次調査は 80.1% (117/146 診療科) であり、合計 3138 名の C-CKD 患者の臨床情報が得られた。

### 2. 移行プログラムや移行メディカルスタッフの有無 (一次調査)

移行プログラムや移行メディカルスタッフを有している診療科は、小児医療サイドは、4/101 診療科 (4.0%) と 3/101 診療科 (3.0%)、成人医療サイドは、0/107 診療科 (0%) と 1/107 診療科 (0.9%) であった。

### 3. C-CKD 患者の内訳 (転科群と非転科群)

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

けずに成人医療サイドを受診した 247 例) に大別された。

### 4. C-CKD 患者の原因疾患

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

### 5. C-CKD 患者の転科時年齢 (転科群)

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

### 6. C-CKD 患者の転科の契機 (転科群)

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

### 7. C-CKD 患者の転科できない理由 (非転科群)

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

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

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

### 9. C-CKD 患者の最終学歴と就労状況

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

## D . 考察

移行医療を成功させるためには小児医療サイドと成人医療サイドの相互理解と協調が必要不可欠であるが、本調査は、小児医療サイドと成人医療サイドが協力して実施した世界で初めての大規模な「移行 (transition)」に関する実態調査研究である。

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

科のきっかけがない33.3%であった、2) 転科できた症例のうち34.5%は25歳以降の転科であった、3) 小児医療が中断・終了して、その後、成人医療サイドへ受診した理由の24.9%は症候(原疾患の再発や増悪)であったことなどから、2015年3月に出版された「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」を活用してわが国における移行医療の啓発・普及活動を進めるの必要性が示された。

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

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

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

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

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A,

Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clinical and Experimental Nephrology* 19: 933-938, 2015

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

3) Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimiau E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudera K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Heong H, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyataka S, Tsyryski Y, Nakashima M, Saito H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N: Biallelic mutations in nuclear pore complex subunit NUP107 cause early-childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 97: 555-556, 2015

4) Ogino D, Hashimoto T, Hattori M, Sugawara N, Akioka Y, Tamiya G, Makino S, Toyota K, Mitsui T, Hayasaka K: Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole-exome sequencing analysis. *Journal of Human Genetics*. 2015  
DOI:10.1038/jhg.2015.122

5) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T: A Prospective observational survey on the long-term effect of LDL apheresis on drug-resistant nephrotic syndrome. *Nephron Extra*. 5:58-66, 2015

6) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida

- A, Guili C, Maruyama H, Kobayashi M, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y: Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015 DOI : 10.1007/s10157-015-1146-7
- 7) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatric Nephrology*. 2015 DOI:10.1007/s00467-015-3196-1
  - 8) Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sasaki S, Ogira Y, Yukawa S, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T: Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:379-386, 2015
  - 9) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatrics International* 57:313-317, 2015
  - 10) Nishiyama K, Fukushima K, Tohaku Chiwata, Miyai T, Kanda S, Sugawara N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M: SPECT/CT to diagnose pleuroperitoneal communication-associated hydrothorax in peritoneal dialysis. *Kidney International* 87:866, 2015
  - 11) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:1142-1148, 2015
  - 12) Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, Akiba T, Masakane I, Takemoto Y, Tomo T, Itami N, Komatsu Y, Hattori M, Mineshima M, Yamashita A, Saito A, Naito H, Hirakata H, Minakuchi J: Japanese Society for Dialysis Therapy clinical guideline for maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(suppl.1):67-92, 2015
  - 13) Watanabe Y, Yamagata K, Nishi S, Hirakata H, Hanafusa N, Saito C, Hattori M, Itami N, Komatsu Y, Kawaguchi Y, Tsuruya K, Tsubakihara Y, Suzuki K, Sakai K, Kawanishi H, Inaguma D, Yamamoto H, Takemoto Y, Mori N, Okada K, Hataya H, Akiba T, Iseki K, Tomo T, Masakane I, Akizawa T, Minakuchi J: Japanese Society for Dialysis Therapy clinical guideline for hemodialysis initiation for maintenance hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 19(suppl.1):93-107, 2015
  - 14) Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T: Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:54-64, 2015
  - 15) 石塚喜世伸、浅野達也、西山慶、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、堀田茂、小池淳樹、本田一穂、服部元史：維持期小児腎移植例に対するエベロリムスの使用経験 日本小児腎不全学会雑誌 35:80-85, 2015
  - 16) 多田憲正、神田祥一郎、苗代有鈴、菅原典子、金子直人、藪内智朗、大原信一郎、宮井貴之、石塚喜世伸、近本裕子、金森理恵、森岡宣伊、小谷透、奥見雅由、石田英樹、田邊一成、世川修、秋岡祐子、服部元史：生体腎移植を行った精神発達遅延を有する多発奇形症候群の1例 日本小児腎不全学会雑誌 35:272-274, 2015
  - 17) 藪内智朗、秋岡祐子、神田祥一郎、苗代有鈴、金子直人、多田憲正、大原信一郎、宮井貴之、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、高橋英彦、家後理恵、田邊一成、服部元史：腎移植に先行して逆流防止術を施行した腹

膜透析患者の2例 日本小児腎不全学会雑誌 35:261-263, 2015

- 18) 大原信一郎、秋岡祐子、金子直人、藪内智朗、苗代有鈴、多田憲正、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、中西浩一、服部元史：濃厚な家族歴と双角子宮を契機に WT1 変異による遺伝性巣状分節性糸球体硬化症と診断した1症例 日本小児腎不全学会雑誌 35:135-138, 2015
- 19) 井上敦子、大下隆司、岡部祥、小林清香、佐藤玲美、近本裕子、西村勝治、石郷岡純、服部元史：腎移植を受ける子どもの経験と支援ニーズ。総合病院精神医学 2015
- 20) 服部元史：溶血性尿毒症症候群 腎臓内科・泌尿器科 2:482-487, 2015
- 21) 服部元史：小児末期腎不全の現況と治療戦略-特に腎代替療法の選択と導入について-。大阪透析研究会会誌 33:91-95, 2015
- 22) 服部元史：小児腎臓病診療の進歩。東京女子医科大学雑誌 85:9-13, 2015
- 23) 服部元史：小児 CKD 患者の貧血管理。腎と透析 79:71-76, 2015
- 24) 服部元史：生物学的製剤の腎疾患への応用。腎と透析 78:767-770, 2015
- 25) 服部元史：小児科医の役割。腎と透析 78:21-25, 2015
- 26) 服部元史：531 章 腎臓の先天異常と形成障害（翻訳）ネルソン小児科学 原著第 19 版（衛藤義勝監修）p 2120-2122、ELSEVIER 2015
- 27) 服部元史、矢口有乃、近本裕子：生命倫理-脳死と臓器移植-。人間関係教育と行動科学テキストブック（東京女子医科大学人間関係教育委員会編）p218-221、三恵社、2015
- 28) 服部元史：紫斑病性腎炎（小児、成人）。今日の治療指針第7版（金沢一郎、永井良三総編集）、p1098-1099、医学書院、2015
- 29) 服部元史：小児患者に対する透析。血液浄化療法ハンドブック[2015]（透析療法合同専門員会企画・編集）p 265-285、共同医書出版社、2015
- 30) 本田雅敬、岡田浩一、服部元史、岩野正之、秋岡祐子、芦田明、川崎幸彦、清元 秀泰、佐古まゆみ、寺田典生、平野大志、藤枝幹也、藤元昭一、正木崇生、伊藤秀一、上村治、後藤芳充、小松康宏、西慎一、丸光恵、増田澄恵、金子由紀子、久保田亘：小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 -思春期・若年成人に適切な医療を提供するために-。日本腎臓学会誌

57:789-803, 2015

## 2. 学会発表

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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

診療ガイドライン分科会

責任研究分担者

成田一衛（新潟大学腎膠原病内科）

研究分担者

岡田浩一（埼玉医科大学腎臓内科）

藤元昭一（宮崎大学腎臓内科）

柴垣有吾（聖マリアンナ医科大学腎臓内科）

本田雅敬（東京都立小児医療センター）

要 伸也（杏林大学腎臓内科）

望月俊雄（東京女子医科大学腎臓内科）

研究協力者

湯澤由紀夫（藤田保健衛生大学腎臓内科）

後藤 眞（新潟大学腎膠原病内科）

小松弘幸（宮崎大学腎臓内科）

丸山彰一（名古屋大学腎臓内科）

長谷川みどり（藤田保健衛生大学腎内科）

和田健彦（東京大学腎臓・内分泌内科）

石本卓嗣（名古屋大学腎臓内科）

中屋来哉（岩手県立中央病院腎臓内科）

栗田宜明（福島県立医科大学）

廣村桂樹（群馬大学血液・腎臓・リウマチ内科）

臼井丈一（筑波大学腎臓内科）

尾田高志（東京医科大学腎臓内科）

佐田憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科）

武藤 智（帝京大学泌尿器科）

西尾妙織（北海道大学第二内科）

河野春奈（順天堂大学泌尿器科）

片岡浩史（東京女子医科大学腎臓内科）

小松康宏（聖路加国際病院腎臓内科）

西 慎一（神戸大学腎臓内科）

岩野正之（福井大学腎臓内科）

服部元史（東京女子医科大学小児科）

伊藤秀一（横浜国立大学小児科）

上村 治（あいち小児保健医療総合センター）

後藤芳充（名古屋第二赤十字病院小児科）

丸 光恵（東京医科歯科大学健康教育開発学）

秋岡祐子（東京女子医科大学腎臓小児科）

芦田 明（大阪医科大学小児科）

川崎幸彦（福島県立医科大学小児科）

佐古まゆみ（国立成育医療センター臨床試験推進室）

平野大志（東京慈恵会医科大学小児科学）

藤枝幹也（高知大学小児思春期医学）

鈴木祐介（順天堂大学腎臓内科）

佐々木 環（川崎医科大学腎高血圧内科）

【以上、順不同】

**研究要旨**

本研究班の前身にあたる難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究により、4疾患（急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）それぞれの診療ガイド（2012年）エビデンスに基づく診療ガイドライン（2014年）が発行されている。本分科会では、これらの評価とUp-to-dateな改訂作業を行う。加えて、小児から成人（小児科-内科）へのトランジションに関するガイドラインを作成する。2014年度は、それぞれのメンバーの決定と作業体制の確立を行い、ガイドライン作成におけるMindsの新指針、AGREEIIによる評価、臨床的な質評価（Quality Indicator, QI）について、講演会、勉強会などを通して意思統一を図った。2015年度は日本医療機能評価機構Mindsからの現行ガイドラインに対する評価を受領し、次回全面改訂における改善点を確認した。また診療や教育現場での利用状況や評価についてアンケート調査を実施した。さらに日本腎臓学会および日本医療情報学会の共同事業として構築される慢性腎臓病統合データベース（J-CKD-DB）を活用したQI調査に向けて、各疾患毎に測定する推奨項目を選定した。小児から成人への移行（トランジション）については、ステートメントの形で発表した。4疾患の新たなCQを決定し、文献検索を行っている。2016年度は各CQに対するステートメントを決定し、それらを加えた形で4疾患ガイドラインの改訂版を出版する。

## A . 研究目的

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

## B . 研究方法

平成26年度はガイドライン評価・改訂の体制を構築した。日本医療機能評価機構 Minds の新指針、AGREE II による評価、臨床的な質の評価(Quality Indicator, QI)について、講演会、勉強会を通算4回開催し、それぞれのメンバー間での意思統一を図った。

平成27年度は日本腎臓学会CKDガイドライン改訂委員会との共同で、腎疾患関連の既報の診療ガイド、ガイドラインの臨床での普及率、使用実態を調査するためのアンケートを行った。また、ガイドラインのQIへの影響をはかるため、4つの既報腎疾患ガイドラインの中から推奨度が高くかつ測定が可能な項目を選び、それらの遵守率を測定することとした。日本腎臓学会と日本医療情報学会が構築する慢性腎臓病患者の包括的データベース(J-CKD-DB)を活用し、次年度に調査を行う。

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

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

## (倫理面への配慮)

## C . 研究結果

現行ガイドラインは会員に十分浸透しており、診療の参考になっていると思われた。一方、情報量が多すぎる、読み込むための時間がないなどの問題点も指摘された。Mindsの評価は概ね良好(全体評価63~67%)であったが、いくつかの改善できる(すべき)点を指摘された。特に、“適用対象者となる集団(患者等)の視点や希望に関する情報をどのように集めたか。またその内容をどのようにガイドラインに反映したか。” “ガイドラインの推奨の適用にあたって考慮すべき資源(医療費)”、および“本ガイドラインの作成に関わった人の利益相反の開示および利益相反があった場合の対応”について、指摘を受けた。

各疾患の新規(追加)クリニカルクエスチョン(CQ)を確定し、文献検索を行った。

## D . 考察

今まで、特定の施設や疾患領域以外に、ガイドラインの臨床・教育現場への普及率やQIを測定する試みはほとんど無い。今回の普及率やQI調査は、既存ガイドラインをより臨床現場に有用度の高いものへと改訂するための、Mindsの評価も含めて、今後のガイドライン作成の際には活用すべきと考えた。

## E . 結論

今回の診療ガイドライン改訂のための体制が整備され改善点が明らかになった。各疾患の新規(追加)CQ、QI調査での測定項目を決定した。また小児から成人への移行(トランジション)については、ステートメントの形で発表した。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) 本田雅敬：小児腎不全患者の成人への移行と成人施設への移行，日本小児腎不全学会雑誌．2015；35：40-45
- 2) 久保田亘，本田雅敬．：小児腎疾患患者におけるトランジションの現状と課題．外来小児科．2015；18(3)：313-317
- 3) Ishikura K, Yoshizawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Shuichi I, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing

- nephrosis:10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 459-468
- 4) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and outcome in children. *Nephrology (Carlton).* 2015; 20: 286-292
  - 5) Matsushita S, Ishikura K, Okamoto S, Okuda Y, Nagaoka Y, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Ogata K, Honda M. Long-term morbidity of IgA nephropathy in children evaluated with newly proposed remission criteria in Japan *Clin Exp Nephrol.* 2015 . [Epub ahead of print]
  - 6) Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jun;19(3):450-457.
  - 7) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]
  - 8) Yanagihara T, Hamada R, Ishikura K, Uemura O, Matsuyama T, Takahashi S, Honda M. Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old children in Japan. *Pediatr Int.* 2015 Jun;57(3):354-358.
  - 9) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N, Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(6): 961-967
  - 10) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jan 17. [Epub ahead of print]
  - 11) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Honda M. Mean and standard deviation of reference glomerular filtration rate values in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jul 31. [Epub ahead of print]
  - 12) Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Harada R, Hamada R, Hataya H, Ogata K, and Honda M. Irreversible severe kidney injury and anuria in a 3-month-old girl with atypical haemolytic uraemic syndrome under administration of eculizumab. *Nephrology (Carlton).*2015[in press]
  - 13) Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T. Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. *Clin Exp Nephrol,* 19(4):678-682
  - 14) Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015; Sep 3. [Epub ahead of print]
  - 15) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a two-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.*2015; 30: 961-967

**G . 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

**1 . 特許取得**

なし

**2 . 実用新案登録**

なし

**3 . その他**

なし

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol.	12	1-28	2016
Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, Matsuo S.	Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015.	Clin Exp Nephrol.	Epub ahead of print		2015
Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T	A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome.	Nephron Extra	5(2)	58-66	2015
Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S; IgA nephropathy Study Group in Japan.	Pathological sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy versus steroid pulse monotherapy in patients with immunoglobulin A nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	Epub ahead of print		2015
Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K; Japanese RPGN Study Group of Progressive	Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan.	Nephrol Dial Transplant.	Suppl 1	i83-93	2015

Renal Disease.					
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.	19(5)	797-803	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.	19(4)	653-60	2015
Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S.	Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study.	Clin Exp Nephrol.	19(4)	718-24	2015
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.	19(3)	496-505	2015
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, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T.	Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study.	Clin Exp Nephrol.	19(3)	379-86	2015
Serino G, Pesce F, Sallustio F, De Palma G, Cox SN, Curci C, Zaza G, Lai KN, Leung JC, Tang SC, Papagianni A, Stangou M, Goumenos D, Gerolymos M, Takahashi K, Yuzawa Y, Maruyama S, Imai E, Schena FP.	In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy.	Kidney Int.	Epub ahead of print		2015

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.	19(3)	359-370	2015
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.	19(5)	804-814	2015
Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, Kitamura H, Sugiyama H, Yokoyama H.	Clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).	Clin Exp Nephrol.	Epub ahead of print	2015 Oct 11.	2015
Nishi S, Imai N, Yoshita K, Ito Y, Ueno M, Saeki T.	Ultrastructural studies of IgG4-related kidney disease.	Intern Med.	54(2)	147-153	2015
Narumi K, Hirose T, Sato E, Mori T, Kisu K, Ishikawa M, Totsune K, Ishii T, Ichihara A, Nguyen G, Sato H, Ito S.	A functional (pro)renin receptor is expressed in human lymphocytes and monocytes.	Am J Physiol Renal Physiol.	308(5)	F487-F499	2015
Nakamura Y, McNamara KM, Onodera S, Kitamoto Y, Kisu K, Shibahara Y, Kurosu A, Sasano H, Sato H, Joh K.	Hypoelectrolytic isoosmotic solution for infusion prevents saline-induced ultrastructural artifacts of renal biopsy specimens	Pathol Int.	65(7)	374-378	2015
西慎一	ネフローゼ症候群の最新の知識	成人病と生活習慣病	45(1)	37-41	2015
Imaizumi T, Aizawa T, Segawa C, Shimada M, Tsuruga K, Kawaguchi S, Matsumiya T, Yoshida H, Joh K, Tanaka H.	Toll-like receptor 3 signaling contributes to the expression of a neutrophil chemoattractant, CXCL1 in human mesangial cells.	Clin Exp Nephrol.	19(5)	761-770	2015

Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano E, Sawada K, Wakui H.	Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort.	Clin Exp Nephrol.	19(3)	411-418	2015
Nakamura Y, McNamara KM, Onodera S, Kitamoto Y, Kisu K, Shibahara Y, Kurosu A, Sasano H, Sato H, Joh K.	Hypoelectrolytic isoosmotic solution for infusion prevents saline-induced ultrastructural artifacts of renal biopsy specimens.	Pathol Int.	65(7)	374-378	2015
Abe M, Joh K, Ieiri N, Hotta O, Utsunomiya Y, Sato H, Kisu K, Sakumo N, Kiyomoto H, Sato T, Taguma Y, Ito S.	Prominent hyperplasia of renin-producing juxtaglomerular apparatus after chronic and complete blockade of the renin-angiotensin system in adult IgA nephropathy.	CEN Case Rep	in press		2015
Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata Y, Nunoi H.	Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B.	Nephrol Dial Transplant	30(5)	862-864	2015
Ueki K, Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Fijisaki K, Tanaka S, Kiyoshima T, Hisano S, Kitazono T, Tsuruya K.	Membranoproliferative glomerulonephritis with predominant IgG2 and IgG3 deposition in a patient with IgG4-related disease.	BMC Nephrol.	16	173	2015
Kawamura E, Hisano S, Nakashima H, Takeshita M, Saito T.	Immunohistological analysis for immunological response and mechanism of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease.	Modern Rheum.	25(4)	571-8	2015
臼井丈一、山縣邦弘	ANCA 関連血管炎と血液浄化	腎臓内科・泌尿器科	1(6)	595-600	2015
臼井丈一、山縣邦弘	急速進行性糸球体腎炎	内科(増大号)	115(6)	1010-1012	2015
今井圓裕	ネフローゼ症候群の新しい診断基準と定義	医学のあゆみ	252(11)	1135-1138	2015
横山仁	高齢者におけるネフローゼ	医学のあゆみ	252(11)	1139-11	2015

	症候群の疫学			44	
山本陵平、丸山彰一	一次性ネフローゼ症候群の治療の現状と課題	医学のあゆみ	252(11)	1145-1149	2015
秋山真一、丸山彰一	膜性腎症と PLA2R 抗体	医学のあゆみ	252(11)	1150-1153	2015
今田恒夫	ネフローゼ症候群の新しい流れ	医学のあゆみ	252(11)	1155-1159	2015
西慎一	ネフローゼ症候群ガイドライン 2014	医学のあゆみ	252(11)	1160-1164	2015
猪阪善隆	ネフローゼ症候群をめぐる研究の進歩	医学のあゆみ	252(11)	1166-1170	2015
Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S.	Association of Arginine Vasopressin Surrogate Marker Urinary Copeptin with Severity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD).	Clin Exp Nephrol.	19(6)	1199-1205	2015
Kataoka H, Tsuchiya K, Naganuma T, Okazaki M, Komatsu M, Kimura T, Shiohira S, Kawaguchi H, Nitta K.	Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis.	Nephrology (Carlton).	Suppl 4	14-21	2015
Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Matsuno S	Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan.	Clin Exp Nephrol.	Epub ahead of print		2016
本田雅敬、岡田浩一、服部元史、岩野正之、秋岡祐子、芦田明、川崎幸彦、清元 秀泰、佐古まゆみ、寺田典生、平野大志、藤枝幹也、藤元昭一、正木崇生、伊藤秀一、上村治、後藤芳充、小松康宏、西慎一、丸光恵、増田澄恵、金子由紀子、久保田亘	小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために	日本腎臓学会誌	57	789-803	2015
土田 雅史、後藤 眞、成田 一衛	腎臓病学におけるゲノミクス	腎臓内科・泌尿器科	1(3)	291-297	2015
酒巻 裕一、成田 一衛	AKI の診断とバイオマーカー	ICU と CCU	39(1)	9-15	2015
成田 一衛、後藤 眞、金子	IgA 腎症の病態解明:最近	日本内科学会	104(9)	1930-19	2015

佳賢	の進歩と課題	雑誌		36	
悴田 亮平、成田 一衛	尿潜血・血尿・色素尿からわかる腎臓病	腎と透析	79(4)	117-121	2015
土田 雅史、後藤 眞、成田 一衛	マイクロバイオーム研究の進歩と臨床腎臓学	内科	116(6)	1214-1216	2015
Hirofumi Watanabe, Shin Goto, Akinori Miyashita, Hiroki Maruyama, Minako Wakasugi, Akio Yokoseki, Ryoza Kuwano, Ichiei Narita	Role of the p.E66Q variant of GLA in the progression of chronic kidney disease	Clinical Experimental Nephrology	19(2)	225-230	2015
Hitoshi Yokoyama, Hitoshi Sugiyama, Ichiei Narita, Takao Saito, Kunihiro Yamagata, Saori Nishio, Shouichi Fujimoto, Noriko Mori, Yukio Yuzawa, Seiya Okuda, Shoichi Maruyama, Hiroshi Sato, Yoshihiko Ueda, Hirofumi Makino, Seiichi Matsuo	Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR)	Clinical Experimental Nephrology	19(3)	496-505	2015
Daisuke Uchida, Hiroo Kawarazaki, Yugo Shibagaki, Takashi Yasuda, Naoto Tominaga, Tsuyoshi Watanabe, Koichi Asahi, Kunitoshi Iseki, Chiho Iseki, Kazuhiko Tsuruya, Kunihiro Yamagata, Toshiki Moriyama, Ichiei Narita, Shoichi Fujimoto, Tsuneo Konta, Masahide Kondo, Masato Kasahara, Kenjiro Kimura	Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population	Clinical Experimental Nephrology	19(3)	474-480	2015
Suguru Yamamoto, Junichiro James Kazama, Kentaro Omori, Koji Matsuo, Yoshimitsu Takahashi, Kazuko Kawamura, Takayuki Matsuto, Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama, Ichiei Narita	Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients	Scientific Reports	23(5)	14381	2015
Suguru Yamamoto, Ryo Kido, Yoshihiro Onishi, Shingo Fukuma, Tadao Akizawa, Masafumi Fukagawa, Junichiro James Kazama, Ichiei Narita, Shunichi Fukuhara	Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients	PLoS One	10(4)	e0122691	2015

Ryo Koda, Junichiro James Kazama, Koji Matsuo, Kazuko Kawamura, Suguru Yamamoto, Minako Wakasugi, Tetsuro Takeda, Ichiei Narita	Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy	Clinical Experimental Nephrology	19(4)	710-717	2015
本田雅敬	小児腎不全患者の成人への移行と成人施設への移行	日本小児腎不全学会雑誌	35	40-45	2015
久保田亘, 本田雅敬	小児腎疾患患者におけるトランジションの現状と課題	外来小児科	18	313-317	2015
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班診療ガイドライン分科会トランジション WG, 日本腎臓学会, 日本小児腎臓病学会	小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために	日本腎臓学会誌	57	789-803	2015
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班診療ガイドライン分科会トランジション WG, 日本腎臓学会, 日本小児腎臓病学会	小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために	日本小児腎臓病学会誌	28		2015

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
成田 一衛	自覚症状で気をつけることは何ですか？	堀江 重郎	進行性腎障害診療指針シリーズ 多発性嚢胞腎診療ガイド Q&A 改訂第2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 準拠-	診断と治療社	東京	2015	36-37
成田 一衛	腎機能はいつ頃からどのように低下するのですか？他の慢性腎臓病と比較して特徴はありますか？	堀江 重郎	進行性腎障害診療指針シリーズ 多発性嚢胞腎診療ガイド Q&A 改訂第2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 準拠-	診断と治療社	東京	2015	38-39
成田 一衛	腎機能を悪化させる要因とそれに対する対策を教えてください。	堀江 重郎	進行性腎障害診療指針シリーズ 多発性嚢胞腎診療ガイド Q&A 改訂第2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 準拠-	診断と治療社	東京	2015	40-41
成田 一衛	ADPKD における腎代替療法について教えてください 腹膜透析・腎移植も可能ですか、	堀江 重郎	進行性腎障害診療指針シリーズ 多発性嚢胞腎診療ガイド Q&A 改訂第2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 準拠-	診断と治療社	東京	2015	42-43
若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛	CKD 患者の骨折	富野康日己、 柏原 直樹、 成田 一衛 編	Annual Review 腎臓 2015	中外医学社	東京	2015	157-163
成田 一衛	ネフローゼ症候群	金澤 一郎、 永井 良三 編	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	2015	1070-1072

**Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for IgA Nephropathy  
2014**

**July 27<sup>th</sup>, 2015**

## Authors

### Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 Advisory Committee

#### Committee chairman

Yukio Yuzawa Fujita Health University

#### Committee member

Maki Urushihara Tokushima University

Shoji Kagami Tokushima University

Ritsuko Katafuchi Fukuoka Higashi Medical Center

Hiroshi Kitamura Chiba East Hospital

Hiroyuki Komatsu Miyazaki University

Masashi Goto Kyoto Medical Center

Shuji Kondo Tokushima University

Mitsuhiro Sato JCHO Sendai Hospital

Kazuo Takahashi Fujita Health University

Miki Takahara Asahikawa Medical University

Makoto Tomita Fujita Health University

Yasuaki Harabuchi Asahikawa Medical University

Yoshihide Fujigaki Teikyo University

Takashi Yasuda St. Marianna University

Yoshinari Yasuda Nagoya University

Ryohei Yamamoto Osaka University

#### Chief Chairman of the Clinical Practice Guidelines for Progressive Kidney Diseases

Kenjiro Kimura St. Marianna University

Leader of the Research for Progressive Kidney Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare

Seiichi Matsuo Nagoya University

#### Cooperative Medical Society

The Japanese Society for Pediatric Nephrology

The Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan

## Preface

### 1. Background of this guideline

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulonephritis, and patients typically require dialysis when the disease progresses to end-stage renal failure. As the incidence of IgAN is high in Asian populations, including Japanese, establishing a treatment strategy in Japan is strongly warranted. In 1995, the joint committee of the Special Study Group of the Progressive Renal Dysfunction Research Group of the Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW) and the Japanese Society of Nephrology (JSN) developed the Clinical Practice Guides for IgAN for the first time. Its second version was published with a partial amendment in 2002. The third version, published in 2011, analyzed data from a multicenter study conducted mainly by the Research Group for IgAN in the Progressive Renal Dysfunction Research Group of MHLW to propose a novel prognostic classification (risk stratification for dialysis), adding clinical severity to histological severity. These clinical practice guides present clear prognostic criteria and treatment guidelines according to the criteria. Therefore, these guides have been widely used in clinical practice or pathological diagnosis, and they have contributed to the diagnosis and treatment of IgAN in Japan. Meanwhile, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) internationally published the Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis in 2011. Recommendation grades based on the systematic review of clinical studies and the quality of evidence as a basis for determination of the strength of the recommendations are shown in the KDIGO Clinical Guidelines for Glomerulonephritis. IgAN is described in Chapter 10. However, careful evaluation was required to verify whether the KDIGO Clinical Guidelines for Glomerulonephritis was applicable to the actual clinical situation of IgAN in Japan, because in Japan, IgAN has been detected in routine checkups in the early stage, prognosis of IgAN has been classified in many cases according to the third version of the Clinical Guides for IgAN, and tonsillectomy has been performed in many cases. Therefore, establishing practice guidelines for IgAN that are adjusted to the situation in Japan is warranted. Responding to this need, the Progressive Renal Dysfunction Research Group of MHLW and JSN decided to develop the evidence-based Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014. Thus, they

established the Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 Advisory Committee. Against this background, the Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 was published. It is the first-ever-published comprehensive guideline only focusing on IgAN.

## 2. The Intended Purpose, Anticipated Users, and Predicted Social Significance of the Guidelines

The purpose of the Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 was to define evidence-based clinical guidelines that reflect the clinical situation of IgAN in Japan. This guideline is developed to provide answers to clinical questions (CQ) that nephrologists may encounter in the clinical practice for the treatment of IgAN. Each answer is shown as a statement, and recommendation grades based on the evidence-based levels are noted for each statement in the Treatment section. It was not aimed at creating an exhaustive textbook but at supporting clinical decisions by answering questions raised by nephrologists in clinical practice and establishing a standard treatment. With the aim of comprehensively supporting nephrologists in the treatment of IgAN in clinical settings, the Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 Advisory Committee independently evaluated the results of principal randomized parallel-group clinical trials published to date and presented the scheme of indications for preventive intervention of renal dysfunction progression in this guideline. Now, patients with IgAN at any stage can be treated by using this guideline in combination with the Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of Chronic Kidney Disease (CKD). The Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 also describe the characteristics and treatment of pediatric IgAN.

Evidence from the literature can provide information but is no substitute for the specialized skills and experiences of individual physicians. Whether a particular statement applies and how it applies to a particular patient depends on the specialist abilities of each physician. The times demand that medical care shift from a one-size-fits-all approach to a tailor-made approach. Clinical guidelines are not supposed to impose a uniform style of care on physicians. Each physician needs to determine what kind of care each patient needs based on an understanding of the content of clinical guidelines. As such, these guidelines are not intended to limit physicians to certain forms of medical behavior but were created to assist them in exercising their discretion

to decide the type of care to be provided. In addition, it should be stated clearly that these guidelines are not criteria for deciding physician-patient conflicts or medical malpractice lawsuits.

### 3. Patients within the scope of the guidelines

These guidelines apply to IgAN patients of all ages. In the KDIGO Clinical Practice Guidelines, atypical IgAN is a minimal-change condition, in which IgA deposits are observed in the mesangium, is an acute renal insufficiency with gross hematuria, and presents as crescentic IgAN. Accordingly, the present guidelines recommend the aforementioned conditions should be treated as special types of IgAN. A summary of pediatric diagnostic and treatment modalities was also included.

Cases requiring CKD management were addressed based on the “2013 CKD Clinical Guideline Based on Evidence.” Finally, pregnancy-related items were, as a rule, not included.

### 4 . Preparation procedure

Creating evidence-based guidelines first requires the enormous task of gathering and evaluating evidence. We would like to sincerely thank the members of the IgAN Clinical Guidelines Working Group for their dedication and effort. (show list of contributors)

The first meeting of the clinical guidelines working group was held on September 23, 2011. The group was led by Dr. Kenjiro Kimura of the St. Marianna University School of Medicine, who explained the significance of creating the guidelines and the procedures for the task. The IgAN clinical guidelines committee first met on October 14, during which members of the IgAN Clinical Guidelines Working Group set about creating the guidelines based on a shared understanding. In effect, this was the initial stage of the drafting of the guidelines. The MINDS handbook for creating clinical guidelines was followed, and the Delphi method was used in composing CQ, which is the core of the guidelines. Recommendation grades were determined by an informal consensus. As a rule, PubMed records up to July 2012 were used to search the literature. If necessary, important studies from after this date were included, with reasons given.

The IgAN clinical guidelines committee met 12 times, although the group also often communicated through e-mail. Through this process, the initial CQ and

text items were revised as needed, and a few deletions and additions were made. From September 13 to October 13, 2013, each part was reviewed by two designated referees and two designated academic societies. Simultaneously, public comments were solicited from members of the Japanese Society of Nephrology (JSN). The manuscript was then revised based on the referees' opinions and public comments. The IgAN clinical guidelines committee met on January 26, 2014, to examine the revised manuscript. Afterward, additional revisions were made as needed until a final draft was obtained. The guidelines, as well as responses to the referees' opinions and public comments, were posted on the JSN Web site.

## 5. Contents of the guideline

The guidelines are composed of three chapters as follows: I. Concepts, II. Diagnosis, and III. Epidemiology and Prognosis. These guidelines were created in tandem with the "2013 CKD Clinical Guideline Based on Evidence," and so were written by the same authors.

Items in the structured abstracts attached to the guidelines were standardized to contain the reference number, reference title, Japanese title, evidence level, author names, journal name, publication year/page, objectives, study design, subject patients, intervention factors, primary outcomes, results, and discussion.

## 6. Evidence levels and recommendation grades

Evidence levels were evaluated in a manner similar to that described in the "2013 CKD Clinical Guideline Based on Evidence."

[Evidence Levels]

Level 1: Systematic review/meta-analysis.

Level 2: At least 1 randomized controlled trial (RCT).

Level 3: A non-RCT.

Level 4: An analytical epidemiologic study (cohort study or case-control study) or a single-arm intervention study (no controls).

Level 5: A descriptive study (case report or case series).

Level 6: Opinion of an expert committee or an individual expert, which is not based on patient data.

Evidence levels for meta-analyses and systematic reviews were determined from the designs of the studies on which they were based. If the underlying

studies had mixed designs, consensus was reached to adhere to the lowest level (e.g., a meta-analysis of cohort studies would be level 4, as would a meta-analysis that included both RCT and cohort studies).

Consensus was also reached to assign evidence level 4 to all RCT subanalyses and post hoc analyses. Therefore, an RCT with a clear primary outcome would be considered level 2, while a subanalysis or post hoc analysis of this RCT would be considered level 4.

The following recommendation grades were assigned to statements about treatments, which were based on the level of evidence for each statement.

[Recommendation Grades]

Grade A: Strongly recommended because the scientific basis is strong.

Grade B: Recommended because there is some scientific basis.

Grade C1: Recommended despite having only a weak scientific basis. Grade

C2: Not recommended because there is only a weak scientific basis. Grade D:

Not recommended because scientific evidence shows treatment to be ineffective or harmful.

As a rule, standard treatments in Japan were recommended, but eligibility for health insurance coverage was not necessarily required. Drugs ineligible for insurance coverage were denoted as such. Recommendation grades were assigned to statements about treatment-related CQ. In addition, questions such as “To which subgroup would this be recommended?” and “To which subgroup would this not be recommended?” were addressed whenever possible. Recommendation grades were decided through consultations among the working group members by considering the tradeoffs between and balance of benefits, damage, side effects, and risk. If differing views existed among the referees or in the public comments, the group reexamined the area through an exchange of opinions. The reasons for choosing a recommendation grade and the decision-making process involved were described in the commentary, as a rule.

## 7. Issues on the preparation of this guideline

Although evidence concerning IgAN is gradually increasing in Japan, it is still insufficient, which means that these guidelines were heavily influenced by evidence from Europe and the United States. Whether the results of clinical research from the West can be applied as is to Japan is a question that deserves careful consideration. Only a few large clinical studies have

been performed on IgAN even in the West, so the quality of evidence is limited. In creating these guidelines, we strove to ensure that they would not deviate greatly from the clinical practice in Japan.

#### 8. Financial sources and conflict of interest

The funds used in creating the guidelines were provided by a research group on progressive kidney disorders funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare's research project for overcoming intractable diseases. These funds were used to pay for transportation to and from meetings, to rent space for meetings, and for box lunches and snacks. The committee members received no compensation. Everyone involved in creating the guidelines (including referees) submitted conflict-of-interest statements based on academic society rules, which are managed by JSN. Opinions were sought from multiple referees and related academic societies to prevent the guidelines from being influenced by any conflicts of interest. Drafts were shown to the society members, and revisions were made based on their opinions (public comments).

#### 9. Publication and Future Revisions

The guidelines are to be published in Japanese-language journal of JNS and concurrently released in book form by Tokyo Igakusha. They will also be posted on the JSN Web site and on the MINDS Web site of the Japan Council for Quality Health Care.

## Content

### I. Introduction

1. Definition and background
2. Pathogenesis and pathophysiology

### II. Diagnosis

1. Diagnosis
2. Clinical manifestations and laboratory findings
3. Pathological findings
4. Classification
5. Atypical forms of IgA nephropathy

### III. Epidemiology, prognosis, and follow-up

1. Incidence and prevalence
2. Natural course
3. Changes in prognosis with changes in treatment guidelines
4. Clinical predictors of progression at the time of initial examination or renal biopsy
5. Clinical predictors of progression during follow-up
6. Remission of urinary findings and its significance
7. Follow-up

### IV. Treatment

1. A summary of management of IgAN in adults, with a focus on prevention of renal dysfunction
2. Clinical questions (CQs) about immunosuppressive therapy (adults)
  - CQ 1. Are corticosteroids recommended in IgA nephropathy?
  - CQ 2. Is tonsillectomy combined with steroid pulse therapy recommended?
  - CQ 3. Is tonsillectomy (alone) recommended?
  - CQ 4. Are non-steroidal immunosuppressive agents recommended?
3. CQs about immunosuppressive therapy (children)
  - CQ 5. Is immunosuppressive therapy recommended in childhood IgA nephropathy?
  - CQ 6. Is combination “cocktail” therapy recommended in childhood IgA nephropathy?
4. CQs about supportive therapy (adults)
  - CQ 7. Are RAS blockers recommended in IgA nephropathy?
  - CQ 8. Are antiplatelet agents recommended in IgA nephropathy?

- CQ 9. Are n-3 fatty acids (fish oil) recommended in IgA nephropathy?
- 5. CQs about lifestyle and dietary guidance in IgA nephropathy
  - CQ 10. Should limitation of salt intake be recommended?
  - CQ 11. Should restricted protein intake be recommended?
  - CQ 12. Should weight loss be recommended?
  - CQ 13. Should exercise restriction be recommended?
  - CQ 14. Should smoking cessation be recommended?
- 6. Adverse events associated with steroid therapy and immunosuppressive agents

## I. Introduction

### 1. Definition and background

IgA nephropathy (IgAN, also known as Berger's disease) is a disease characterized by urinary findings suggesting glomerulonephritis; predominantly, IgA is deposited in the glomeruli, with no evidence of other underlying disease. Glomerular hematuria and proteinuria are urinary findings that suggest glomerulonephritis. Renal biopsy findings, which are required for confirming the diagnosis of glomerulonephritis, include IgA deposits mainly in the glomerular mesangium and occasionally in the capillary loops. In many cases, C3 is also co-deposited. The rate of progression to end-stage renal disease (ESRD) is approximately 40% at 20 years after diagnosis. Treatment may include therapy with renin-angiotensin system (RAS) blockers, antiplatelet agents, oral corticosteroids, fish oil, or non-steroidal immunosuppressive agents; steroid pulse therapy; or tonsillectomy. The therapeutic effects of each have been examined, but an effective treatment regimen is yet to be established.

### 2. Pathogenesis and pathophysiology

#### 1) Overview

In patients with IgAN, for some unknown reason, the level of nephritogenic IgA1 increases in the circulation and is deposited in the mesangium, leading to glomerular damage. The exact mechanism of IgAN is unknown. Exacerbation in patients with upper respiratory infections has been well known, thereby suggesting changes in mucosal immunity are involved in the pathogenesis. Many other mechanisms are also involved in the pathogenesis of IgAN: production and increase of pathogenic IgA1, IgA1 deposition into the glomeruli, proliferation of mesangial cells and matrix expansion from the deposits, and persistent and progressive glomerulonephritis. A genetic predisposition may also play a role in the pathogenesis of IgAN.

#### 2) Genetics

Most cases of IgAN are sporadic, but approximately 10% are familial cases. Regional and ethnic differences are also seen in sporadic IgAN, and polygenic inheritance is found to be involved. The responsible genes differ between sporadic and familial IgAN, and genetic involvement in the disease may be monogenic or polygenic, depending on the individual or family. Pedigrees with

autosomal dominant transmission have also been reported. Recent genome-wide association studies (GWAS), in which whole-gene association analysis is applied, have highlighted important findings.

### 3) Abnormal IgA molecules

Approximately half of all patients with IgAN have elevated levels of serum IgA, associated with increased IgA1 production from the bone marrow and/or mucosa. The IgA1 deposited in the glomeruli is from the circulating IgA1, and the serum IgA1 in patients with IgAN has been analyzed in detail. Serum IgA1 has clustered O-linked glycans on its hinge-region. Aberrantly glycosylated IgA1, i.e., galactose (Gal)-deficiency in some O-glycans, is increased in serum IgA1 and IgA1 extracted from the glomeruli.

### 4) Mucosal immunity

Some patients with IgAN have worsening clinical symptoms with macroscopic hematuria after upper respiratory or gastrointestinal infections, thereby suggesting a relationship between IgAN and mucosal immunity. Increased polymeric IgA1 in the circulation of patients with IgAN after an upper respiratory infection, and improvement in nephropathy after tonsillectomy, have been reported. Abnormal mucosal reactions may increase circulating polymeric IgA1, thus leading to glomerular deposition.

### 5) IgA1 glomerular deposition

IgA1 is selectively deposited in patients with IgAN; IgA1 has an affinity to the mesangium, especially the dimeric and polymeric IgA1 with J chains, and acidic IgAN containing  $\lambda$  light chains. In addition, the deposited IgA1 has abnormal hinge-region O-linked glycans. High-molecular-weight IgA1, including serum polymeric IgA1, is deposited in the glomeruli.

### 6) Glomerular damage

Mesangial cell activation and complement activation through IgA deposition lead to glomerulonephritis, followed by podocyte and renal tubular injury. Humoral factors released from the mesangial cells play an important role in podocyte injury and tubulointerstitial damage (glomerulus-podocyte-renal tubule cross-talk).



## II. Diagnosis

### 1. Diagnosis

Although various attempts have been made to diagnose IgAN according to clinical findings, IgAN is diagnosed on the basis of renal biopsy findings. On immunohistochemical study, IgAN is defined as dominant staining with IgA in a glomerulus. Histological findings such as in Henoch-Schönlein purpura nephritis (IgA vasculitis), lupus nephritis, and nephritis associated with liver cirrhosis and rheumatoid arthritis are similar to those in IgAN; therefore, a differential diagnosis should be based on clinical characteristic and laboratory data.

### 2. Clinical manifestations and laboratory findings

#### 1) Clinical symptoms and physical examination findings

Most cases of IgAN are characterized by asymptomatic urinary abnormalities. Acute nephritic syndrome or evaluation of edema due to nephrotic syndrome may also lead to the diagnosis of IgAN. Macroscopic hematuria occurs in conjunction with an acute upper respiratory infection in some cases. However, macroscopically, no specific findings related to IgAN are observed in the palatine tonsils. In IgAN patients with progressively deteriorating renal function, moderate to severe proteinuria, followed by hypertension and a decline in renal function usually occurs in order.

#### 2) Urinalysis findings

Most patients with IgAN have asymptomatic hematuria or proteinuria; this urinary abnormality leads renal biopsy. Therefore, urinalysis is essential for the diagnosis of IgAN. Currently, routine urinalysis will not show findings specific for IgAN. The Clinical Guidelines for IgA Nephropathy (ver. 3) state that persistent microscopic hematuria is an essential finding, and intermittent or persistent proteinuria is a frequently associated finding. Moreover, macroscopic hematuria may be an incidental finding. To confirm reproducibility and persistence of the urinary abnormality, the results of at least 3 urinalyses should be considered before confirming the diagnosis. Furthermore, urinalysis on at least 2 of these occasions should, besides qualitative dipstick testing, also include analysis of urinary sediment. No urinary biomarker has yet been established to diagnose IgAN.

### 3) Blood biochemistry findings

No specific blood test results have been established for a diagnosis of IgAN. A frequent finding in about half of patients is elevated serum IgA levels ( $\geq 315$  mg/dL). In addition, a high serum IgA/C3 ratio is also reported as a useful finding for differential diagnosis. At the research level, serum levels of aberrantly glycosylated IgA1, related immune complexes, and corresponding antibodies are reported to be useful as blood biomarkers of IgAN.

### 4) Indications for renal biopsy

Clinically, persistent microscopic hematuria and proteinuria, elevated serum IgA level, a high serum IgA/C3 ratio, and macroscopic hematuria with upper respiratory infection are strong indicators of IgAN. However, a renal biopsy is essential for a definitive diagnosis of IgAN. In addition, a renal biopsy for histopathological examination is also important for patient management, because clinical and laboratory findings alone are insufficient for assessing prognosis and selecting the appropriate treatment modality. In patients who only have asymptomatic microscopic hematuria or trace proteinuria, patient management strategy will rarely be altered by histological findings, so a renal biopsy may be optional. However, renal biopsy should be considered to differentiate between thin basement membrane disease and Alport syndrome.

### 5) Features of childhood IgA nephropathy

Childhood IgA nephropathy in Japan is usually found on urinary screening in schools, often leading to prompt diagnosis and initiation of treatment.

## 3. Pathological findings

IgAN is defined as glomerulonephritis with predominant IgA deposits in the mesangium, and kidney biopsy is essential for its diagnosis. Histological changes in IgAN mainly involve the mesangium, but various glomerular lesions other than those in the mesangium also occur; for instance, tubular, interstitial, and vascular lesions may also develop. Precise definitions have recently been proposed for the various lesions that develop in IgAN, and examination of the lesions based on these definitions is now recommended. Pathologic diagnosis is important not only for diagnosing IgAN but also for assessing the prognosis of kidney function.

#### 4. Classification

Classification should be useful for predicting prognosis and selecting an appropriate treatment regimen. Although various classifications have been reported so far, not one has achieved worldwide consensus. Recently, the Clinical Guidelines for IgA Nephropathy (ver. 3) published in Japan 31) and histologic classification based on a multicenter case-control study on IgAN in Japan have been put forth (Table 1A-C). At the international level, the Oxford Classification has been published (Table 2). Thus, the management of IgAN will be based on these guidelines and classification. Both classifications should be modified on the basis of the findings of further validation studies in the future.

#### 5. Atypical forms of IgA nephropathy

##### 1) Minimal change nephrotic disease (MCD) with mesangial IgA deposits

Rarely, in some patients with nephrotic syndrome, the kidney biopsy shows minimal glomerular changes on light microscopy, and predominant glomerular deposits of IgA on immunohistochemical study. Because prompt, complete remission after corticosteroid therapy and the following clinical course, with frequent nephrotic syndrome relapses, are very suggestive of minimal change nephrotic disease (MCD), a coincidence of MCD and IgAN has been proposed as the most likely explanation for such cases. Nephrotic syndrome occurs in 5–25% of all patients with IgAN, and the coincidence of MCD among these patients is 25–47% (1.8–6% of all patients with IgAN).

##### 2) Acute kidney injury (AKI) associated with macroscopic hematuria

Episodic macroscopic hematuria coinciding with mucosal infection is a hallmark of IgAN. The macroscopic hematuria usually resolves spontaneously in a few days, and kidney function usually recovers completely after the disappearance of macroscopic hematuria. However, in rare cases, the macroscopic hematuria is prolonged and acute kidney injury (AKI) develops. AKI occurs in less than 5% of the patients with IgAN. Histologically, crescent formation and obstruction of tubules by red blood cell casts and tubular epithelial cell injury are frequently observed. AKI cannot be explained by the percentage of crescent formation in the glomerulus alone, and many studies have reported that AKI is mainly caused by red blood cell casts and the resulting renal tubular epithelial injury. In a majority of

patients, kidney function returns to baseline after the disappearance of macroscopic hematuria, but incomplete recovery of kidney function has been reported in up to 25% of the affected patients in long-term follow-up studies. Macroscopic hematuria lasting longer than 10 days is the most significant risk factor of persistent kidney impairment.

### 3) Crescentic IgA nephropathy

Crescentic IgAN is defined by different studies according to the percentage of the glomeruli with crescent formation ranging between 10% and 80% of the glomeruli with crescent formation. Crescentic IgAN was found to account for 5% of all IgAN cases in a study that used a definition of crescentic IgAN as more than 30% of the glomeruli with crescent formation and for 1.14% of all IgAN cases in a study that used a definition of crescentic IgAN as more than 50% of the glomeruli with crescent formation. The histopathological analysis yields not only active lesions such as widespread cellular crescents, endocapillary hypercellularity, and tuft necrosis, but also a varying degree of chronic lesions such as glomerular sclerosis and interstitial fibrosis. Clinical manifestations include rapidly progressive glomerulonephritis, hypertension, severe proteinuria, and frequently macroscopic hematuria. Steroid and cyclophosphamide therapy may be effective in crescentic IgAN, but their effectiveness remains controversial.

## III. Epidemiology, prognosis, and follow-up

### 1. Incidence and prevalence

In Japan, about one-third of all patients who undergo renal biopsy are diagnosed with IgAN. The incidence of IgAN is estimated to be 3.9 to 4.5 per 100,000 persons per year. An estimated 33,000 persons have IgAN (95% CI: 28,000–37,000).

### 2. Natural course

The 10-year renal survival rate in adult-onset IgAN is approximately 80–85%. The 10-year renal survival rate in childhood-onset IgAN is over 90%.

### 3. Changes in prognosis with changes in treatment guidelines

Various studies show that the prognosis of IgAN is better in patients diagnosed in the 1990s and later than in patients diagnosed before then,

suggesting that changes in treatment guidelines for IgAN have been successful.

#### 4. Clinical predictors of progression at the time of initial examination or renal biopsy

Clinical predictors of progression in patients with IgAN at the time of the initial examination or renal biopsy include amount of proteinuria, blood pressure levels, degree of renal dysfunction, and histological severity. Therefore, models to predict the renal prognosis from the time of the initial examination or renal biopsy have been developed with combinations of these factors and are used in prognostic predictions for IgAN. 35-39) However, along with the prolonged disease duration and progression of disease, the amount of proteinuria, blood pressure level, renal function, and histological lesions progressively deteriorate. Therefore, these factors may simply reflect the stage (grade) of disease. Factors indicating the progression rate of disease at each stage (grade) of IgAN have not been identified.

#### 5. Clinical predictors of progression during follow-up

Because multiple renal biopsies are not feasible, the clinical predictors of progression of IgAN during follow-up are proteinuria, blood pressure, and hematuria. Both the mean proteinuria level and the mean blood pressure levels during follow-up have known to be stronger risk factors for ESRD than factors like amount of proteinuria, blood pressure level, degree of renal dysfunction, and histological severity of IgAN at the time of initial examination or renal biopsy. In particular, maintaining proteinuria at <1.0 g/day and blood pressure at <130/80 mmHg during follow-up are associated with improved renal prognosis.

#### 6. Remission of urinary findings and its significance

In patients with IgAN, normalization of urinary findings during the natural course or after treatment, in other words, a remission of urinary findings defined as an improvement or disappearance of hematuria and proteinuria is reported to be associated with improved renal prognosis. However, remission of urinary findings has been variously defined to date. Therefore, the significance of remission of urinary findings during the natural course or after treatment in the renal prognosis in patients with IgAN is unclear. Studies

have been initiated to standardize the definition of remission, evaluate the therapeutic effectiveness of treatment regimens based on a standard definition of remission, and clarify the significance of the remission of urinary findings. Furthermore, patients who have achieved remission of urinary findings may later again experience worsening of urinary findings, in other words, a recurrence. Recurrence after remission of urinary findings has also not been defined, and its significance is also unclear.

## 7. Follow-up

At present, there is no robust evidence for the follow-up protocols of IgAN to improve renal prognosis. Currently, both the degree of renal dysfunction and amount of proteinuria are used as markers in follow-up protocols. As renal dysfunction worsens and proteinuria level increases, careful monitoring of the clinical course and treatment effectiveness at shorter follow-up intervals is recommended. In addition, follow-up intervals should be adjusted according to renal biopsy findings, urinary findings, achieved blood pressure levels, the rate of progression of renal dysfunction, and the type of treatment regimen. Moreover, urinary findings may improve over a period of years after various treatments, while recurrence after improved urinary findings may occur after long period of time. Therefore, long-term follow-up is strongly recommended in patients with IgAN, even in patients with only mild urinary abnormalities.

## IV. Treatment

### 1. A summary of management of IgAN in adults, with a focus on prevention of renal dysfunction

In Japan, the major potential treatment modalities for adult IgAN are the use of RAS blockers, corticosteroids, non-steroidal immunosuppressive agents, antiplatelet agents, and n-3 fatty acids (fish oil) and tonsillectomy (with corticosteroid pulse therapy). We evaluated the reduction of proteinuria and preservation of kidney function caused by therapeutic interventions based on the results of several randomized controlled trials (RCTs), as shown in figures 1 and 2 . Consequently, the following guidelines have been developed for the treatment of patients with IgAN: To suppress IgAN progression, treatments should be based on renal function, urinary protein, age, and renal histopathological findings. Interventions to optimize blood pressure, salt intake, lipid and glucose metabolism, body weight, and smoking habits should

be considered, if necessary. (Figure 3)

## 2. Clinical questions (CQs) about immunosuppressive therapy (adults)

CQ 1. Are corticosteroids recommended in IgA nephropathy?

Recommendation grade: B

To control the progression of renal dysfunction in patients with IgAN with urinary protein level  $\geq 1$  g/day and CKD stage G1-2, a short course of high-dose oral steroid therapy (prednisolone at dose of 0.8–1.0 mg/kg for about 2 months, followed by gradual tapering over about 6 months) is recommended.

Recommendation grade: B

To control the progression of renal dysfunction in patients with IgAN with urinary protein level  $\geq 1$  g/day and CKD stage G1-2, steroid pulse therapy (methylprednisolone 1 g for 3 days by infusion (or IV) every other month, 3 times + prednisolone 0.5 mg/kg, every other day, for 6 months) is recommended.

Recommendation grade: C1

Steroid therapy may reduce proteinuria in patients with IgAN with urinary protein level of 0.5–1.0 g/day and CKD stage G1-2, and this may also be considered a treatment option.

[Summary]

To evaluate the effectiveness of corticosteroid therapy for treating IgAN, patients with IgAN with urinary protein level  $\geq 1$  g/day and CKD stage G1-2 were enrolled in a randomized controlled trial (RCT). A short course of high-dose oral steroid therapy (prednisolone at a dose of 0.8–1.0 mg/kg for about 2 months, followed by gradual tapering over about 6 months), along with concomitant administration of RAS blockers, improved the renal function, as seen in 2 different studies, so this regimen is recommended. Steroid pulse therapy (methylprednisolone 1 g for 3 days, every other month, 3 times + prednisolone 0.5 mg/kg, every other day, for 6 months) also improved the renal function; however, this improvement was reported in 1 study only. The validity of this result needs to be reconfirmed. Therefore, high-dose oral steroid therapy may be effective in reducing urinary protein levels for patients with IgAN with urinary protein level of 0.5–1.0 g/day and CKD stage G1-2. Nevertheless, further investigation is necessary.

CQ 2. Is tonsillectomy combined with steroid pulse therapy recommended?

Recommendation grade: C1

Tonsillectomy combined with steroid pulse therapy may improve urinary findings in patients with IgAN and lower the progression of renal dysfunction. This may also be considered a treatment option.

[Summary]

In a retrospective cohort study, Hotta et al. reported that tonsillectomy combined with steroid pulse therapy normalized urinary findings, which are predictive factors for renal failure. Additionally, in a non-randomized comparative study, Komatsu et al. reported that the normalization rate of urinary findings was higher with tonsillectomy combined with steroid pulse therapy than with steroid pulse therapy alone. However, the level of evidence is regarded as insufficient because these studies were not designed as RCTs. At a meeting of the Japanese Society of Nephrology in 2011, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Progressive Renal Dysfunction Research Group stated that tonsillectomy combined with steroid pulse therapy was found to be more effective than steroid pulse therapy alone in reducing urinary protein in RCTs. This regimen was suggested as a possible treatment option for IgAN. To establish more substantial evidence, the superiority of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy should be further investigated.

CQ 3. Is tonsillectomy (alone) recommended?

Recommendation grade: C1

Tonsillectomy may improve urinary findings in patients with IgAN and slow the progression of renal dysfunction. This may also be considered as a treatment option.

[Summary]

The efficacy of tonsillectomy has been reported since the 1980s, but different studies have yielded different results owing to differences in the levels of renal dysfunction, urinary protein, and histopathological damage. In the early 2000s, a retrospective cohort study with a follow-up period of  $11 \pm 4$  years showed no association between tonsillectomy and the rate of progression to ESRD. On the other hand, another study with a longer follow-up of  $16 \pm 6$  years reported a lower incidence of ESRD in the tonsillectomy group than in the non-tonsillectomy group. Because of flaws in the design of

previous studies, it is difficult to definitively conclude the efficacy of tonsillectomy. Meanwhile, previous reports show that the tonsillectomy may improve urinary findings in patients with IgAN and may lower the progression of renal dysfunction for a long period of  $\geq 15$  years, especially at a relatively early stage, with no serological renal dysfunction or sclerotic lesions in the glomeruli. Previous studies may have shown the efficacy of tonsillectomy in cases of IgAN for a long period, but none of these studies was a RCT. Therefore, according to current clinical practices in Japan, the Guidelines Advisory Committee has decided on a recommendation grade of C1.

CQ 4. Are non-steroidal immunosuppressive agents recommended?
---

Recommendation grade: C1
--------------------------

Cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, and mizoribine may improve the renal prognosis in patients with IgAN. They may also be considered treatment options (off-label use).
---

[Summary]

RCTs for the effectiveness of cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, and mizoribine for treatment of IgAN have mostly been small-scale studies with a small number of patients. Therefore, it has been difficult to reach a consensus about their effectiveness. Some studies have reported effectiveness in reducing urinary protein level and improving the prognosis of renal function. Further investigations are necessary.

### 3. CQs about immunosuppressive therapy (children)

CQ 5. Is immunosuppressive therapy recommended in childhood IgA nephropathy?
--

Recommendation grade: B
-------------------------

Immunosuppressive therapy is effective and recommended for reducing urinary protein level, preventing progression to glomerular sclerosis, and improving the renal prognosis in children with severe IgAN.
--

[Summary]

Children with IgAN can be categorized into 2 broad groups according to clinical or histological severity. For children with mild urinary protein excretion (morning urinary protein/creatinine ratio  $< 1.0$ ), focal mesangial

proliferation, and <30% crescentic glomeruli (mild cases), non-immunosuppressive therapy with RAS blockers and/or Sairei-to (herbal medicine) is recommended. However, for children with severe urinary protein excretion (morning urinary protein/creatinine ratio  $\geq 1.0$ ), moderate or greater mesangial proliferation, crescent formation, adhesions, or sclerotic lesions (any of the above) involving  $\geq 80\%$  of all the glomeruli or  $\geq 30\%$  of crescentic glomeruli (severe cases), combination therapy with corticosteroids and non-steroidal immunosuppressive agents, anticoagulants, and antiplatelet agents is highly effective.

CQ 6. Is combination “cocktail” therapy recommended in childhood IgA nephropathy?
---

Recommendation grade: B
-------------------------

Combination therapy with corticosteroids, non-steroidal immunosuppressive agents, anticoagulants, and antiplatelet agents is recommended in severe childhood IgAN with a poor prognosis in order to reduce proteinuria, prevent progression of glomerular sclerosis, and improve the prognosis of renal function.
---

[Summary]

In severe childhood IgAN with diffuse mesangial proliferation, combination “cocktail” therapy for 2 years with 4 drugs, consisting of corticosteroids, non-steroidal immunosuppressive agents (azathioprine), anticoagulants, and antiplatelet agents, is more effective than therapy with corticosteroids alone in reducing proteinuria and preventing the progression of glomerular sclerosis. In addition, combination therapy using azathioprine is associated with a significantly higher 10-year renal survival rate than combined treatment with an anticoagulant and antiplatelet agents. Combination therapy using mizoribine has similar therapeutic effectiveness as combination therapy with azathioprine.

#### 4. CQs about supportive therapy (adults)

CQ 7. Are RAS blockers recommended in IgA nephropathy?
--

Recommendation grade: A
-------------------------

RAS blockers control the progression of renal dysfunction in patients with IgAN with urinary protein level $\geq 1.0$ g/day and CKD stage G1-3b; therefore,
---

their use is recommended.

Recommendation grade: C1

RAS blockers may reduce proteinuria in patients with IgAN with urinary protein level of 0.5–1.0 g/day. They may be considered treatment options.

[Summary]

To evaluate the effectiveness of RAS blockers for treating IgAN, patients with IgAN with urinary protein level  $\geq 1$  g/day and CKD stage G1-3b have been enrolled in RCTs. Many studies have reported anti-proteinuric effects of RAS blockers, and 2 studies with a mean follow-up period of  $\geq 5$  years reported an improvement in the prognosis of renal function. Therefore, RAS blockers are recommended for patients with IgAN with urinary protein level  $\geq 1$  g/day and CKD stage 1-3b. The effectiveness of RAS blockers in patients with IgAN with urinary protein level  $< 1$  g/day has not been fully evaluated. Combination therapy with ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), aldosterone antagonists, and renin inhibitors is an issue requiring further investigation. RAS blockers are contraindicated in women who are pregnant or trying to conceive. RAS blockers for IgAN patients without hypertension are off-label use in Japan.

CQ 8. Are antiplatelet agents recommended in IgA nephropathy?

Recommendation grade: C1

Dipyridamole may be effective in reducing proteinuria and controlling the progression of renal dysfunction. This may be considered a treatment option.

Recommendation grade: C1

Dilazep hydrochloride (dilazep) may be effective in reducing proteinuria, and it may be considered a treatment option.

[Summary]

Only few studies have evaluated the effectiveness of antiplatelet agents (dipyridamole, dilazep, ticlopidine, and aspirin) and anticoagulants (warfarin) in adult IgAN. Therefore, their effectiveness is currently unknown. In a multicenter double-blind RCT conducted in Japan by Tojo et al. in the 1980s, a subgroup analysis showed that dipyridamole and dilazep was effective in reducing proteinuria in patients with IgAN. The effectiveness of dipyridamole and dilazep in patients with IgAN should be further investigated in meticulously planned RCTs.

CQ 9. Are n-3 fatty acids (fish oil) recommended in IgA nephropathy?

Recommendation grade: C1

The n-3 fatty acids (fish oil) may improve renal prognosis in patients with IgAN. They may be considered a treatment option.

[Summary]

Only 6 RCTs have evaluated the effectiveness of n-3 fatty acids (fish oil) in IgAN, so it has been difficult to reach a consensus about their effectiveness. In the largest and longest study involving 106 patients with IgAN, fish oil was reported to inhibit the progression to ESRD. However, other small-scale short-term studies have not confirmed the effectiveness of fish oil. Further investigation is necessary.

#### 5. CQs about lifestyle and dietary guidance in IgA nephropathy

CQ 10. Should limitation of salt intake be recommended?

Recommendation grade: B

Limiting excess salt intake should be recommended to patients with IgAN. In patients with IgAN with hypertension and renal dysfunction, limiting salt intake helps lower the progression to ESRD and reduces the risk of cardiovascular disease and death. Therefore, limiting salt intake to 3 to 6 g/day is recommended.

Recommendation grade: C2

A relationship between low sodium intake and cardiovascular event has been reported. Therefore, salt intake of less than 3 g/day is not recommended.

[Summary]

There is no direct evidence showing that salt intake restriction is effective in patients with IgAN. However, in an intervention study of non-diabetic patients with CKD, limited salt intake helped reduce blood pressure and decrease urinary protein excretion. Because blood pressure and urinary protein are related to prognosis in IgAN, limiting salt intake is probably beneficial in these patients. Furthermore, in a cohort study involving non-diabetic patients with CKD, higher salt intake increased the risk of renal dysfunction and accelerated progression to ESRD, suggesting that limited salt intake is also a treatment option in patients with IgAN. Nevertheless, these studies were conducted outside Japan and included patients without

IgAN. Therefore, the effectiveness and indications for salt intake restriction in Japanese patients with IgAN requires further investigation.

CQ 11. Should restricted protein intake be recommended?

Recommendation grade: C1

Limitation of protein intake is not uniformly recommended for all patients with IgAN. Instead, the condition of each individual patient, their risk of progressive renal dysfunction, and adherence to treatment should be considered when deciding whether to recommend protein intake restriction.

[Summary]

No direct evidence exists to show that protein restriction is effective in patients with IgAN. However, in a meta-analysis involving patients with CKD, limited protein intake did reduce the risk of ESRD and death. On the other hand, limited protein intake has not been shown to reduce the rate of decline in the glomerular filtration rate (GFR). Moreover, severe protein restriction may increase the risk of death, especially after dialysis is initiated. Factors such as age and overall condition differ among individual patients with IgAN, so uniform protein restrictions should not be recommended to all patients. The indications for protein restrictions should be decided on the basis of comprehensive assessments, the risk of progressive renal dysfunction, and adherence to treatment. In addition, when recommending protein restrictions, caution should be taken to avoid malnutrition.

CQ 12. Should weight loss be recommended?

Recommendation grade: A

Patients with IgAN who are obese (body mass index [BMI]  $\geq 25$ ) should be advised to lose weight.

[Summary]

Patients with IgAN who are obese have higher levels of proteinuria, exhibit greater histological injury on renal biopsy associated with obesity, and have a higher future risk of hypertension and progressive renal dysfunction than non-obese patients with IgAN. Moreover, obesity increases the risk of the development and exacerbation of lifestyle-related diseases such as hypertension, diabetes, and lipid disorders. These lifestyle-related diseases adversely affect the prognosis in patients with kidney disease. Therefore, weight loss should be recommended to obese patients with IgAN. However,

there is currently no evidence suggesting that weight reduction helps control renal dysfunction or reduce the level of urinary protein. Further investigation is needed.

CQ 13. Should exercise restriction be recommended?

Recommendation grade: C2

In patients with IgAN, exercise has been reported to transiently increase proteinuria, but after completion of the exercise, the urinary protein levels return to resting levels. Excessive rest (disuse) is also harmful in many conditions, and no evidence has shown that exercise worsens the prognosis in IgAN. Therefore, exercise restriction should not be recommended to patients with IgAN.

[Summary]

Exercise is reported to transiently increase urinary protein excretion in patients with IgAN, On the other hand, exercise therapy improves maximum oxygen uptake in patients with CKD. Although there is insufficient evidence regarding the effects and indications for exercise therapy in CKD, exercise restriction should not be recommended to patients with IgAN. Meanwhile, with regard to strenuous exercise, almost no evidence exists regarding the association of exercise in CKD, with a relatively rapid decline in GFR or in CKD with severe nephrotic-level proteinuria. Therefore, the indications for exercise therapy or exercise restrictions should be based on comprehensive assessment of each individual patient's condition. These patients will require careful follow-up.

CQ 14. Should smoking cessation be recommended?

Recommendation grade: A

Smoking is associated with decreased renal function in patients with IgAN. Smoking is also a major risk factor for lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and cardiovascular disease. Therefore, smoking cessation should be recommended to patients with IgAN.

[Summary]

In a cohort study of patients with IgAN in Japan and overseas, smoking and the number of cigarettes smoked per day at the time of renal biopsy were associated with a decrease in renal function. In a cohort study of the general population in Japan and overseas, current smoking was related to decreased

renal function and renal failure, positive findings for proteinuria, and albuminuria. Therefore, patients with IgAN should be advised to stop smoking to prevent decreased renal function and increased proteinuria. Previous smoking is also a risk factor for renal failure and albuminuria, but the lower risks are associated with previous smoking than current smoking; therefore, smoking cessation in current smokers may potentially prevent any further decline in renal function or increase in proteinuria.

In addition, the number of cigarettes per day and cumulative smoking (pack/years) are risk factors for decreased renal function. Therefore, even when patients are unable to quit smoking, reducing the number of cigarettes smoked per day may help reduce the risk of renal dysfunction. Although no direct evidence exists to show that smoking cessation or reduction prevents deterioration in renal function or exacerbation of proteinuria, smoking itself is an important risk factor not only for renal prognosis but also for lung cancer, COPD, and cardiovascular disease. Therefore, it is important for healthcare providers to provide guidance for smoking cessation.

#### 6. Adverse events associated with steroid therapy and immunosuppressive agents

To date, no study has shown a high rate of serious adverse events associated with steroid therapy in adult patients with IgAN. However, because it is not certain whether these findings were based on sufficient disclosure of information, an assessment of risk factors for adverse events and preventive measures should be conducted before starting steroid therapy. Meanwhile, the indications for immunosuppressive therapy must be carefully decided after weighing the potential benefits against the potential risks, because immunosuppressive agents induce serious adverse events in some cases. A “cocktail” therapy involving a combination of corticosteroids and immunosuppressive agents has been shown to be effective in children with IgAN. However, the safety of this combination therapy must be further confirmed, because for some patients, this therapy was discontinued owing to the adverse events. Tonsillectomy in patients with IgAN has a very low rate of serious complications. Cooperation between otolaryngologists and nephrologists is essential for prevention of complications during surgery for patients on immunosuppressive therapy after kidney transplantation and to

detect any remnant tonsillar tissue in the patients.

## Reference

### I. Introduction

#### 1. Definition and background

1. Berger J, et al. *J Urol Nephro* ( Paris) 1968; 74: 694–5.
2. Baehr G. *JAMA* 1926 ; 86 : 1001–4.
3. Bates RC, et al. *Am J Med* 1957 ; 23 : 510–28.
4. Galle P, et al. *J Urol Nephro* (Paris) 1962 ; 68 : 123–7.
5. Cattran DC, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534–45.
6. Chauveau D, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 1–5.
7. Koyama A, et al. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 526–32

#### 2. Pathogenesis and pathophysiology

##### 1) Overview

1. Coppo R, et al. *J Nephrol* 2010 ; 23 : 626–32.
2. Suzuki Y, et al. *Clin Dev Immunol* 2011 ; 2011 : 639074.
3. Donadio JV, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 738–48.
4. Boyd JK, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 833–43.
5. Narita I, et al. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 332–8.
6. Floege J. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 992–1004.
7. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1795–803.
8. Mestecky J, et al. *Annu Rev Pathol* 2013 ; 8 : 217–40.
9. Novak J, et al. *Semin Immunopathol* 2012 ; 34 : 365–82.
10. Gharavi AG, et al. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 321–7.
11. Kiryluk K, et al. *PLoS Genet* 2012 ; 8 : e1002765.
12. Berger J, et al. *Kidney Int* 1975 ; 7 : 232–41.
13. Berger J. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 371–2.
14. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1948–54.
15. Floege J. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 287–91.
16. Sanfilippo F, et al. *Transplantation* 1982 ; 33 : 370–6.
17. Silva FG, et al. *Transplantation* 1982 ; 33 : 241–6.
18. Cuevas X, et al. *Transplant Proc* 1987 ; 19 : 2208–9.
19. Iwata Y, et al. *Intern Med* 2006 ; 45 : 1291–5.
20. Zickerman AM, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : E19.
21. Van Der Helm–Van Mil AH, et al. *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 915–7.
22. Pouria S, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 27–37.
23. Glasscock RJ. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 ; 20 : 153–60.

24. Mestecky J. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 378–83.
25. Conley ME, et al. *J Clin Invest* 1980 ; 66 : 1432–6.
26. van der Boog PJ, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 813–21.
27. Suzuki K, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 2286–94.
28. Moura IC, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 88–95.
29. Hiki Y. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 415–23.
30. Monteiro RC, et al. *Annu Rev Immunol* 2003 ; 21 : 177–204.
31. Berthelot L, et al. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 793–806.
32. Lai KN. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 275–83.
33. Feehally J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1791–7.
34. Yu XQ, et al. *Nat Genet* 2011 ; 44 : 178–82.
35. Macpherson AJ, et al. *Trends Immunol* 2012 ; 33 : 160–7.

## 2) Genetics

1. Johnston PA, et al. *Q J Med* 1992 ; 84 : 619–27.
2. Rambašek M, et al. *Pediatr Nephrol* 1987 ; 1 : 416–8.
3. Paterson AD, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2408–15.
4. Gharavi AG, et al. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 321–7.
5. Yu XQ, et al. *Nat Genet* 2011 ; 44 : 178–82.
6. Kiryluk K, et al. *PLoS Genet* 2012 ; 8 : e1002765.
7. Gharavi AG, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 354–7.
8. Bisceglia L, et al. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 1130–4.
9. Karnib HH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 772–7.
10. Frascá GM, et al. *J Nephrol* 2004 ; 17 : 778–85.
11. Takei T, et al. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 781–6.
12. Akiyama F, et al. *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 532–8.
13. Obara W, et al. *J Hum Genet* 2003 ; 48 : 293–9.
14. Ohtsubo S, et al. *J Hum Genet* 2005 ; 50 : 30–5.
15. Feehally J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1791–7.
16. Imielinski M, et al. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1335–40.
17. Kiryluk K, et al. *Annu Rev Med* 2013 ; 64 : 339–56.
18. Kiryluk K, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 2257–68.
19. Gharavi AG, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1008–14.
20. Tam KY, et al. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1330–9.
21. Kiryluk K, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 79–87.
22. Li GS, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 448–53.
23. Pirulli D, et al. *J Nephrol* 2009 ; 22 : 152–9.

24. Zhu L, et al. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 190–8.
25. Li GS, et al. *Hum Mutat* 2007 ; 28 : 950–7.
26. Malycha F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 321–4.
27. Suzuki K, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 2286–94.
28. Floege J. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 992–1004.
29. Miyazaki M. *Jpn J Med* 1990 ; 29 : 469–77.

### 3) Abnormal IgA molecules

1. van der Boog PJ, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 813–21.
2. Mestecky J, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 172–82.
3. Allen AC. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 1121–4.
4. Hiki Y, et al. *Contrib Nephrol* 1995 ; 111 : 73–84.
5. Hiki Y, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077–85.
6. Allen AC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 969–73.
7. Mattu TS, et al. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 2260–72.
8. Mestecky J, et al. *Mucosal Immunology*, 3rd ed. 2005, pp153–81.
9. Peppard JV, et al. *Mucosal Immunology*, 3rd ed. 2005, pp195–210.
10. Tarelli E, et al. *Carbohydr Res* 2004 ; 339 : 2329–35.
11. Renfrow MB, et al. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 19136–45.
12. Iwasaki H, et al. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 5613–21.
13. Takahashi K, et al. *Mol Cell Proteomics* 2010 ; 9 : 2545–57.
14. Takahashi K, et al. *J Proteome Res* 2012 ; 11 : 692–702.
15. Novak J, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 78–87.
16. Ju T, et al. *Nature* 2005 ; 437 : 1252.
17. Schachter H, et al. *J Biol Chem* 1971 ; 246 : 5321–8.
18. Moldoveanu Z, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1148–54.
19. Shimozato S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1931–9.
20. Wada Y, et al. *J Proteome Res* 2010 ; 9 : 1367–73.
21. Smith AC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1192–9.
22. Suzuki H, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 629–39.
23. Malycha F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 321–4.
24. Serino G, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 814–24.
25. Yamada K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3890–7.
26. Buck KS, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1128–36.
27. Lai KN, et al. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 584–9.
28. Chui SH, et al. *J Clin Immunol* 1991 ; 11 : 219–23.
29. Leung JC, et al. *J Lab Clin Med* 1999 ; 133 : 152–60.

30. Amore A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1862–71.
31. Leung JC, et al. *J Clin Lab Anal* 2002 ; 16 : 11–9.
32. Odani H, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 271 : 268–74.
33. Xu LX, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 167–72.
34. Ding JX, et al. *Clin Immunol* 2007 ; 125 : 268–74.
35. Maenuma K, et al. *J Proteome Res* 2009 ; 8 : 3617–24.
36. Leung JC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 277–85.
37. Horie A, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 486–96.
38. Hiki Y. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 415–23.

#### 4) Mucosal immunity

1. Feehally J, et al. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 924–31.
2. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736–43.
3. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1861–7.
4. Coppo R, et al. *J Nephrol* 2010 ; 23 : 626–32.
5. Boyd JK, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 833–43.
6. Leinikki PO, et al. *Clin Exp Immunol* 1987 ; 68 : 33–8.
7. van den Wall Bake AW, et al. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 1070–5.
8. Layward L, et al. *Clin Immunol Immunopathol* 1993 ; 69 : 306–13.
9. Barratt J, et al. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 1049–57.
10. de Fijter JW, et al. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 952–61.
11. Roodnat JJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 353–9.
12. van den Wall Bake AW, et al. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 72 : 321–5.
13. van den Wall Bake AW, et al. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1400–4.
14. Harper SJ, et al. *J Clin Pathol* 1996 ; 49 : 38–42.
15. Westberg NG, et al. *Clin Immunol Immunopathol* 1983 ; 26 : 442–5.
16. Harper SJ, et al. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 836–44.
17. Kunkel EJ, et al. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 822–9.
18. Smith AC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3520–8.
19. Barratt J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3620–3.
20. Batra A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2540–8.
21. Buren M, et al. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 50–5.
22. Gesualdo L, et al. *J Immunol* 1990 ; 145 : 3684–91.
23. Zadrazil J, et al. *J Nephrol* 2006 ; 19 : 382–6.
24. Chan SM, et al. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 143–7.
25. Trimarchi HM, et al. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 400–5.
26. Forshaw MJ, et al. *Int J Colorectal Dis* 2005 ; 20 : 463–5.

27. de Moura CG, et al. *J Clin Rheumatol* 2006 ; 12 : 106–7.
28. Wang J, et al. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 826–35.
29. Coppo R, et al. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 536–41.
30. Coppo R, et al. *Clin Exp Immunol* 2010 ; 159 : 73–81.
31. Qin W, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1608–14.
32. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2384–95.
33. Sato D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1090–7.
34. Fujihashi K, et al. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 1929–35.
35. Toyabe S, et al. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 124 : 110–7.
36. Olive C, et al. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1047–53.
37. Wu H, et al. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 109–19.
38. Buck KS, et al. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 127 : 527–32.
39. Cox SN, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 548–60.
40. Goto T, et al. *Clin Immunol* 2008 ; 126 : 260–9.
41. McCarthy DD, et al. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 3991–4002.
42. Macpherson AJ, et al. *Trends Immunol* 2012 ; 33 : 160–7.
43. Jin J, et al. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 1101–9.
44. Marquina R, et al. *J Immunol* 2004 ; 172 : 7177–85.
45. Gonzalez J, et al. *J Immunol* 2007 ; 178 : 2778–86.
46. Murakata H, et al. *Acta Otolaryngol* 1999 ; 119 : 384–91.
47. Suzuki S, et al. *Lancet* 1994 ; 343 : 12–6.
48. Fujieda S, et al. *Clin Immunol* 2000 ; 95 : 235–43.
49. Nagy J, et al. *Scand J Immunol* 1988 ; 27 : 393–9.
50. Bene MC, et al. *Nephron* 1991 ; 58 : 425–8.
51. Egido J, et al. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 57 : 101–6.
52. Inoue T, et al. *Clin Immunol* 2010 ; 136 : 447–55.
53. Horie A, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 486–96.
54. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1135–44.
55. Baumgarth N. *Nat Rev Immunol* 2011 ; 11 : 34–46.
56. Kodama S, et al. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 123 : 301–8.
57. Yuling H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2130–9.
58. Nozawa H, et al. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 151 : 25–33.
59. Johnson RJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 575–81.
60. Emancipator SN, et al. *J Exp Med* 1983 ; 157 : 572–82.
61. Ichinose H, et al. *Clin Exp Immunol* 1996 ; 103 : 125–32.
62. Ebihara I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1783–9.

63. Yano N, et al. *J Clin Immunol* 1997 ; 17 : 396–403.
64. Lim CS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 269–75.
65. Suzuki H, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 319–27.
66. Suzuki Y, et al. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 70–9.
67. Mora JR, et al. *Mucosal Immunol* 2008 ; 1 : 96–109.
68. Yamada K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3890–7.
69. Coppo R, et al. *Clin Nephrol* 1990 ; 33 : 72–86.
70. Waldo FB, et al. *Lancet* 1989 ; 1 : 129–31.
71. Iwama H, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 785–93.
72. Koyama A, et al. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 207–16.
73. Koyama A, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 121–32.
74. Schmitt R, et al. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 608–18.
75. Fornasieri A, et al. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 ; 295 : 78–80.
76. Collin P, et al. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2572–6.
77. Pierucci A, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1176–82.
78. Sategna-Guidetti C, et al. *Gut* 1992 ; 33 : 476–8.
79. Jackson S, et al. *Clin Exp Immunol* 1992 ; 89 : 315–20.
80. Russell MW, et al. *J Clin Immunol* 1986 ; 6 : 74–86.
81. Feehally J, et al. *Pediatr Nephrol* 1987 ; 1 : 581–6.
82. Sato M, et al. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 73 : 295–9.
83. Smerud HK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2476–81.
84. Ferri C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1193–8.

##### 5) IgA1 glomerular deposition

1. Tomino Y, et al. *Am J Kidney Dis* 1982 ; 1 : 276–80.
2. Monteiro RC, et al. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 666–71.
3. Conley ME, et al. *J Clin Invest* 1980 ; 66 : 1432–6.
4. van der Boog PJ, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 813–21.
5. Tomino Y, et al. *Clin Exp Immunol* 1982 ; 49 : 419–25.
6. Hiki Y, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077–85.
7. Allen AC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 969–73.
8. Kokubo T, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 915–9.
9. Tomana M, et al. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 509–16.
10. Tomana M, et al. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 73–81.
11. Suzuki H, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668–77.
12. Berthoux F, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1579–87.
13. Novak J, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 78–87.

14. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1795–803.
15. Levinsky RJ, et al. *Lancet* 1979 ; 2 : 1100–3.
16. Hall RP, et al. *Clin Exp Immunol* 1980 ; 40 : 431–7.
17. Hall RP, et al. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 45 : 234–9.
18. Tissandie E, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 1352–63.
19. Novak J, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 504–13.
20. Glassock RJ. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 ; 20 : 153–60.
21. Mauer SM, et al. *J Exp Med* 1973 ; 137 : 553–70.
22. Couser WG. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 381–99.
23. Lai KN. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 275–83.
24. Hiki Y. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 415–23.
25. Monteiro RC, et al. *Annu Rev Immunol* 2003 ; 21 : 177–204.
26. Moura IC, et al. *J Exp Med* 2001 ; 194 : 417–25.
27. Moura IC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 622–34.
28. McDonald KJ, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 290 : 438–42.
29. Diven SC, et al. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 837–47.
30. Leung JC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 241–9.
31. Novak J, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 465–75.
32. Westerhuis R, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 770–8.
33. Barratt J, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1936–48.
34. Kaneko Y, et al. *Int Immunol* 2012 ; 24 : 219–32.
35. Launay P, et al. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 1999–2009.
36. Pleass RJ, et al. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 23508–14.
37. van der Boog PJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2729—36.
38. van der Boog PJ, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 514–21.
39. Moura IC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2667–76.
40. Haddad E, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 327–37.
41. Berthelot L, et al. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 793–806.
42. Kawabata H, et al. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 20826–32.
43. Itoh M, et al. *J Histochem Cytochem* 2011 ; 59 : 180–7.
44. Coppo R, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 162–71.
45. Kokubo T, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 2048–54.
46. Sano T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 50–6.
47. Leung JC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 277–85.
48. Leung JC, et al. *J Clin Lab Anal* 2002 ; 16 : 11–9.

49. Nishie T, et al. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 447–56.
50. Jennette JC, et al. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 18 : 466–71.
51. Zheng F, et al. *Nat Med* 1999 ; 5 : 1018–25.
52. Narita I, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1853–8.
53. Yong D, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 1–7.
54. Coppo R, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 495–503.
55. Hiki Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 955–60.
56. Hiki Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 760–9.
57. Iwase H, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 261 : 472–7.
58. Mole CM, et al. *Nephron* 1995 ; 71 : 75–8.
59. Oortwijn BD, et al. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1131–8.
60. Zhang JJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 207–12.
61. Delacroix DL, et al. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 358–67.
62. van den Wall Bake AW, et al. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 410–4.
63. Harper SJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 888–92.
64. van den Wall Bake AW, et al. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 72 : 321–5.
65. van den Wall Bake AW, et al. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1400–4.
66. Pouria S, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 27–37.
67. Roccatello D, et al. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 14 : 354–60.
68. Stockert RJ. *Physiol Rev* 1995 ; 75 : 591–609.
69. Leung JC, et al. *J Lab Clin Med* 1999 ; 133 : 152–60.
70. Grossetete B, et al. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 1321–35.
71. van Zandbergen G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 3058–64.
72. Montenegro V, et al. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 411–7.
73. Grossetete B, et al. *AIDS* 1995 ; 9 : 229–34.
74. Silvain C, et al. *J Immunol* 1995 ; 155 : 1606–18.
75. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 493–502.
76. Imasawa T, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1809–17.
77. Gomez-Guerrero C, et al. *J Immunol* 1994 ; 153 : 5247–55.
78. Barratt J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2088–97.
79. Lamm ME, et al. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 31–6.

#### 6) Glomerular damage

1. Barratt J, et al. *Semin Nephrol* 2011 ; 31 : 349–60.
2. Lai KN. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 275–83.
3. Novak J, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 465–75.
4. Lopez-Armada MJ, et al. *J Immunol* 1996 ; 157 : 2136–42.

5. Novak J, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 504–13.
6. van den Dobbelen ME, et al. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 512–9.
7. Moura IC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2667–76.
8. Oortwijn BD, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3529–39.
9. Lai KN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3127–37.
10. Leung JC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 36–45.
11. Coppo R, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 417–27.
12. Amore A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1862–71.
13. Amore A, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 1242–52.
14. Lai KN, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1403–16.
15. Miyake–Ogawa C, et al. *Am J Nephrol* 2005 ; 25 : 1–12.
16. Tamouza H, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1284–96.
17. Kim MJ, et al. *J Immunol* 2012 ; 189 : 3751–8.
18. Rauterberg EW, et al. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 820–9.
19. Stad RK, et al. *Clin Exp Immunol* 1993 ; 92 : 514–21.
20. Matsuda M, et al. *Nephron* 1998 ; 80 : 408–13.
21. Roos A, et al. *J Immunol* 2001 ; 167 : 2861–8.
22. Roos A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1724–34.
23. Zwirner J, et al. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1257–64.
24. Kim SJ, et al. *PLoS One* 2012 ; 7 : e40495.
25. Montinaro V, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 415–25.
26. Abe K, et al. *Nephron* 2001 ; 87 : 231–9.
27. Abe K, et al. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 120–30.
28. Endo M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1984–90.
29. Lhotka K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 881–6.
30. Floege J. *Nephron* 2002 ; 91 : 582–7.
31. Asao R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ;
32. Remuzzi G, et al. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1448–56.
33. Lai KN, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 62–72.
34. El Karoui K, et al. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 643–54.
35. Hill GS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 635–42.
36. Cook HT. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 581–3.
37. Tam KY, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299 : F359—68.
38. Chan LY, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 602–12.
39. Xiao J, et al. *Clin Immunol* 2009 ; 132 : 266–76.
40. Wang L, et al. *J Lab Clin Med* 2003 ; 142 : 313–21.

41. Chan LY, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2306–17.

## II. Diagnosis

### 6. Diagnosis

1. Nakayama K, et al. *J Clin Lab Anal* 2008 ; 22 : 114–8.
2. Dische FE, et al. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 103–9.
3. Aarons I, et al. *Clin Nephrol* 1989 ; 32 : 151–8.
4. Packham DK. *Nephrology (Carlton)* 2007 ; 12 : 481–6.
5. Donadio JV, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 738–48.
6. Saulsbury FT. *Medicine (Baltimore)* 1999 ; 78 : 395–409.

### 7. Clinical manifestations and laboratory findings

1. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1948–54.
2. Sakai H, et al. *The Achievements of Progressive Renal Diseases Research, Research on intractable disease, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan* 1995. 1996 ; 1–5. (Japanese)
3. Floege J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2395–403.
4. Donadio JV, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 738–48.
5. Coppo R, et al. *J Nephrol* 2005 ; 18 : 503–12.
6. D' Amico G. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 353–7.
7. D' Amico G. *Nephron* 1985 ; 41 : 1–13.
8. D' Amico G, et al. *Medicine (Baltimore)* 1985 ; 64 : 49–60.
9. D' Amico G. *Q J Med* 1987 ; 6 : 709–27.
10. Neelakantappa K, et al. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 716–21.
11. Perez-Fontan M, et al. *Am J Nephrol* 1986 ; 6 : 482–6.
12. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. *Nephron* 1999 ; 82 : 205–13.
13. Sugiyama H, et al. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493–503.
14. Matutani S, et al. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004 ; 555 : 58–61.
15. Yamabe H, et al. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996 ; 523 : 169–71.
16. Clinical guides for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, third version. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011; 53(2):123-35.
17. Cohen RA, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2330–8.
18. Birch DF, et al. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 78–84.
19. Murakami S, et al. *J Urol* 1990 ; 144 : 99–101.
20. Grossfeld GD, et al. *Am Fam Physician* 2001 ; 63 : 1145–54.
21. Philibert D, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 10–7.

22. Lai KN, et al. *Am J Clin Pathol* 1986 ; 86 : 716–23.
23. Sinnassamy P, et al. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 5 : 267–9.
24. Moriyama T, et al. *Int Urol Nephrol* 2012 ; 44 : 1177–84.
25. Kim SM, et al. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 Suppl : S44–9.
26. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 10 : Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 209–17.
27. Committee for Diagnostic Guidelines of Hematuria. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2006 ; 48 Suppl : 1-34
28. Walshe JJ, et al. *Am J Med* 1984 ; 77 : 765–7.
29. MacDonald I, et al. *Clin Nephrol* 1975 ; 3 : 129–33.
30. Schena FP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. 2006 ; 1 : 469–501.
31. Gutiérrez E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 51–7.
32. Yoshikawa N, et al. *Clin Nephrol* 1987 ; 28 : 217–21.
33. Bennett WM, et al. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 393–400.
34. Praga M, et al. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 69–74.
35. Delclaux C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 195–9.
36. Matousovici K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2478—84.
37. Obara T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 713–21.
38. Nakamura T, et al. *Am J Nephrol* 2005 ; 25 : 447–50.
39. Moon PG, et al. *Proteomics* 2011 ; 11 : 2459–75.
40. Tomino Y, et al. *J Clin Lab Anal* 2000 ; 14 : 220–3.
41. Miyazaki R, et al. *Clin Nephrol* 1984 ; 21 : 335–40.
42. Wyatt RJ, et al. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 1019–23.
43. Maeda A, et al. *J Clin Lab Anal* 2003 ; 17 : 73–6.
44. Nakayama K, et al. *J Clin Lab Anal* 2008 ; 22 : 114–8.
45. Jones CL, et al. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 323–31.
46. Allen AC, et al. *Clin Exp Immunol* 1995 ; 100 : 470–4.
47. Tomana M, et al. 1997 ; 52 : 509–16.
48. Hiki Y, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077–85.
49. Moldoveanu Z, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1148–54.
50. Gharavi AG, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1008–14.
51. Czerkinsky C, et al. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 1931–8.
52. Coppo R, et al. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 1–13.
53. Schena FP, et al. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 77 : 15–20.
54. Allen AC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 969–73.

55. Suzuki H, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668–77.
  56. Hastings MC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2069–74.
  57. Donadio JV, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1197–203.
  58. D' Amico G, et al. *Q J Med* 1986 ; 59 : 363–78.
  59. Reich HN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 3177–83.
  60. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534–45.
  61. Herzenberg AM, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 310–7.
  62. Hsu SI, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1818–35.
  63. Karnib HH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 772–7.
  64. Schena FP, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 453–60.
  65. Gharavi AG, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 354–7.
8. Pathological findings
    1. Sugiyama H, et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 155–73.
    2. Hennigar RA, et al. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. Cambridge 2009 ; pp127–77.
    3. Zidar N, et al. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 1444–9.
    4. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534–45.
    5. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, The Oxford classification of IgA nephropathy : pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 546–56.
    6. Clinical guides for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, third version. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011; 53(2):123-35.
    7. Histological atlas of immunoglobulin (IgA) nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011; 53(5): 655-66. (Japanese)
    8. Hass M. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed., vol. 1 (Lippincott Williams & Wilkins) 2007 ; pp423–86.
    9. Suzuki K, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 2286–94.
    10. D' Amico G. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 179–96.
    11. Herzenberg AM, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 310–7.
    12. Shi SF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2175–84.
    13. Yau T, et al. *Am J Nephrol* 2011 ; 34 : 435–44.

14. Kang S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 252–8.
  15. Alamartine E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2384–88.
  16. Tsuboi N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 39–44.
  17. Haas M. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 829–42.
  18. Katafuchi R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2806–13.
  19. Walsh M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 423–30.
  20. Bellur SS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2533–8.
  21. Working group of the international IgA nephropathy network and the Renal Pathology Society, The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 921–7.
  22. Ikezumi Y, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3466–74.
  23. Shima Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 783–92.
  24. Halling SE, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 715–22
9. Classification
1. Lee SM, et al. *Hum Pathol* 1982 ; 13 : 314–22.
  2. Meadow SR, et al. *Q J Med* 1972 ; 41 : 241–58.
  3. Lee HS, et al. *Clin Nephrol* 1987 ; 27 : 131–40.
  4. Lee HS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 342–8.
  5. Haas M. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 829–42.
  6. Manno C, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 763–75.
  7. Alamartine E, et al. *Clin Nephrol* 1990 ; 34 : 45–51.
  8. Radford MG Jr, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 199–207.
  9. Shigematsu H. *Pathol Int* 1997 ; 47 : 194–202.
  10. Katafuchi R, et al. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 1–8.
  11. Magistrini R, et al. *J Nephrol* 2006 ; 19 : 32–40.
  12. Okonogi H, et al. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 118 : c292–300.
  13. Wakai K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2800–8.
  14. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3068–74.
  15. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1242–7.
  16. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 546–56.
  17. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534–45.
  18. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 921–7.

19. Herzenberg AM, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 310–7.
20. Yau T, et al. *Am J Nephrol* 2011 ; 34 : 435–44.
21. Shi SF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2175–84.
22. Alamartine E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2384–8.
23. Katafuchi R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2806–13.
24. Kang SH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 252–8.
25. Edström Halling S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 715–22.
26. Shima Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 783–92.
27. Kawamura. T, et al. *J Nephrol* 2013 ; 26 : 350–7.

#### 10. Atypical forms of IgA nephropathy

##### 1) Minimal change nephrotic disease (MCD) with mesangial IgA deposits

1. Mustonen J, et al. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 172.6.
2. Lai KN, et al. *Am J Clin Pathol* 1986 ; 86 : 716.23.
3. Lai KN, et al. *Clin Nephrol* 1986 ; 26 : 174.80.
4. Fukushi K, et al. *Jpn J Nephrol* 1988 ; 30 : 253.8.
5. Kim SM, et al. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 Suppl : S44.9.

##### 2) Acute kidney injury (AKI) associated with macroscopic hematuria

1. Bennett WM, et al. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 393–400.
2. Praga M, et al. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 69–74.
3. Delclaux C, et al. 1993 ; 8 : 195–9.
4. Kveder R, et al. *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 273–7.
5. Gutiérrez E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 51–7.

##### 3) Crescentic IgA nephropathy

1. Abuelo JG, et al. *Medicine (Baltimore)* 1984 ; 63 : 396–406.
2. Roccatello D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 2054–9.
3. Chambers ME, et al. *J Clin Apher* 1999 ; 14 : 185–7.
4. Tumlin JA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1321–9.
5. Bazzi C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 929–35.
6. Lai KN, et al. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 10 : 66–70.
7. Welch TR, et al. *Am J Dis Child* 1988 ; 142 : 789–93.
8. Harper L, et al. *J Nephrol* 2000 ; 13 : 360–6.
9. Nicholls K, et al. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 5 : 42–6.
10. Coppo R, et al. *Int J Artif Organs* 1985 ; Suppl 2 : 55–8.
11. McIntyre CW, et al. *Clin Nephrol* 2001 ; 56 : 193–8.
12. Tang Z, et al. *Am J Nephrol* 2002 ; 22 : 480–6.

### III. Epidemiology, prognosis, and follow-up

#### 8. Incidence and prevalence

1. Donadio JV, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 738–48.
2. Utsunomiya Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 511–5.
3. McGrogan A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 414–30.

#### 9. Natural course

1. Shen P, et al. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 106 : c157–61.
2. Chauveau D, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 1–5.
3. Koyama A, et al. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 526–32.
4. D' Amico G. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 179–96.
5. Kusumoto Y, et al. *Clin Nephrol* 1987 ; 28 : 118–24.

#### 10. Changes in prognosis with changes in treatment guidelines

1. Komatsu H, et al. *Am J Nephrol* 2009 ; 30 : 19–25.
2. Yata N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 905–12.
3. Asaba K, et al. *Intern Med* 2009 ; 48 : 883–90.

#### 11. Clinical predictors of progression at the time of initial examination or renal biopsy

1. Wakai K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2800–8.
2. Manno C, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 763–75.
3. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3068–74.
4. Berthoux F, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 752–61.
5. D' Amico G. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 179–96.
6. Eiro M, et al. *Nephron* 2002 ; 90 : 432–41.
7. Ieiri N, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 122–9.

#### 12. Clinical predictors of progression during follow-up

1. Kobayashi Y, et al. *Nephrology* 1997 ; 3 : 35–40.
2. Bartosik LP, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 728–35.
3. Donadio JV, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1197–203.
4. Reich HN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 3177–83.
5. Berthoux F, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 752–61.
6. Le WB, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1479–85.
7. Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 157–63.
8. Cheng J, et al. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 880–8.
9. Lv J, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 26–32.
10. Manno C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3694–701.
11. Hwang HS, et al. *Nephrology* 2010 ; 15 : 236–41.

12. Payton CD, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1988 ; 3 : 138–42.
13. Remission of urinary findings and its significance
  1. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736–43.
  2. Komatsu H, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1301–7.
  3. Miura N, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 460–6.
  4. Kawaguchi T, et al. *Nephrology* 2010 ; 15 : 116–23.
  5. Tatematsu M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 : 1–9.
  6. Hwang HS, et al. *Nephrology* 2010 ; 15 : 236–41.
  7. Pozzi C, et al. *Lancet* 1999 ; 353 : 883–7.
  8. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 493–502.
  9. Matsuzaki K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 827–33.

#### 14. Follow-up

1. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736–43.
2. Szeto C, et al. *Am J Med* 2001 ; 110 : 434–37.
3. Shen P, et al. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 106 : c157–61.
4. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3068–74.
5. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1242–7.
6. Shen P, et al. *Neth J Med* 2008 ; 66 : 242–7.

#### IV. Treatment

7. A summary of management of IgAN in adults, with a focus on prevention of renal dysfunction
8. Clinical questions (CQs) about immunosuppressive therapy (adults)
  - CQ 1. Are corticosteroids recommended in IgA nephropathy?
    1. Lv J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1108–16 (Level 1)
    2. Zhou YH, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e18788 (Level 4)
    3. Cheng J. *Am J Nephrol* 2009 ; 30 : 315–22 (Level 1)
    4. Samuels JA, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 4 : CD003965.

#### (Level 3)

5. Lv J, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 26–32 (Level 2)
6. Manno C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3694–701. (Level 2)
7. Pozzi C, et al. *Lancet* 1999 ; 353 : 883–7 (Level 2)
8. Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 157–63 (Level 2)
9. Lai KN, et al. *Clin Nephrol* 1986 ; 26 : 174–80 (Level 2)
10. Julian BA, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 198–206 (Level 2)
11. Katafuchi R, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 972–83 (Level 2)
12. Hogg RJ. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 467–74 (Level 2)

13. Koike M, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 250–5 (Level 2)
14. Shoji T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 194–201 (Level 2)

CQ 2. Is tonsillectomy combined with steroid pulse therapy recommended?

1. Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736–43 (Level 4)
2. Kawaguchi T, et al. Nephrology (Carlton) 2010 ; 15 : 116–23 (Level 4)
3. Sato M, et al. Nephron Clin Pract 2003 ; 93 : c137–45 (Level 4)
4. Komatsu H, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1301–7 (Level 3)
5. Miura N, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 460–6 (Level 4)
6. Hotta O, et al. Jpn J Nephrol 1993 ; 35 : 967–73 (Level 4)
7. Hotta O, et al. Acta Otolaryngol Suppl 1996 ; 523 : 165–8 (Level 4)
8. Kawamura T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1546–53.

CQ 3. Is tonsillectomy (alone) recommended?

1. Iino Y, et al. Acta Otolaryngol Suppl 1993 ; 508 : 29–35 (Level 4)
2. Kosaka M. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1998 ; 101 : 916–23 (Level 4)
3. Rasche FM, et al. Clin Nephrol 1999 ; 51 : 147–52 (Level 4)
4. Chen, Y, et al. Am J Nephrol 2007 ; 27 : 170–5 (Level 4)
5. Xie, Y, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1861–7 (Level 4)
6. Akagi H, et al. Acta Otolaryngol Suppl 2004 ; 555 : 38–42 (Level 4)
7. Wang, Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1923–31 (Level 4)
8. Komatsu H, et al. Ren Fail 2012 ; 34 : 448–53 (Level 4)
9. Maeda I, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2806–13 (Level 4)

CQ 4. Are non-steroidal immunosuppressive agents recommended?

1. Walker RG, et al. Clin Nephrol 1990 ; 34 : 103–7 (Level 2)
2. Ballardie FW, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 142–8 (Level 2)
3. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1783–90 (Level 2)
4. Harmankaya O, et al. Int Urol Nephrol 2002 ; 33 : 167–71 (Level 2)
5. Lai KN, et al. BMJ 1987 ; 295 : 1165–8 (Level 2)
6. Frisch G, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2139–45 (Level 2)
7. Tang S, et al. Kidney Int 2005 ; 68 : 802–12 (Level 2)
8. Maes BD, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1842–9 (Level 2)
9. Xu G, et al. Am J Nephrol 2009 ; 29 : 362–7 (Level 1)
10. Xie Y, et al. Am J Med Sci 2011 ; 341 : 367–72 (Level 2)

9. CQs about immunosuppressive therapy (children)

CQ 5. Is immunosuppressive therapy recommended in childhood IgA nephropathy?

1. Yoshikawa N, et al. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 446–57.
  2. Yoshikawa N, et al. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1997 Jul ; 39(5) : 503–6.
  3. Yoshikawa N, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101–9 (Level 2)
  4. Yata N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 905–12 (Level 4)
  5. Kamei K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1301–7 (Level 2)
- CQ 6. Is combination “cocktail” therapy recommended in childhood IgA

nephropathy?

1. Yoshikawa N, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101–9 (Level 2)
2. Yoshikawa N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511–7 (Level 2)
3. Kamei K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1301–7 (Level 2)
4. Yoshikawa N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 757–63 (Level 4)
5. Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1783–90.

10. CQs about supportive therapy (adults)

CQ 7. Are RAS blockers recommended in IgA nephropathy?

1. Cheng J, et al. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 880–8 (Level 1)
2. Reid S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 3 : CD003962 (Level 1)
3. Praga M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1578–83 (Level 2)
4. Woo KT, et al. *Cell Mol Immunol* 2007 ; 4 : 227–32 (Level 2)
5. Ruggenti P, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1155–65 (Level 2)
6. Woo KT, et al. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2485–91 (Level 2)
7. Park HC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1115–21 (Level 2)
8. Li PK, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 751–60 (Level 2)
9. Nakamura T, et al. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 373–9 (Level 2)
10. Coppo R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1880–8 (Level 2)
11. Horita Y, et al. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 963–70 (Level 2)
12. Nakamura T, et al. *Am J Hypertens* 2007 ; 20 : 1195–201 (Level 2)

CQ 8. Are antiplatelet agents recommended in IgA nephropathy?

1. Taji Y, et al. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 268–73 (Level 4)
2. Liu XJ, et al. *Intern Med* 2011 ; 50 : 2503–10 (Level 1)
3. Chan MK, et al. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 9 : 417–21 (Level 2)
4. Lee GSL, et al. *Nephrology* 1997 ; 3 : 117–21 (Level 2)
5. Camara S, et al. *Nephron* 1991 ; 58 : 13–6 (Level 2)
6. Cheng I, et al. *Nephrology* 1998 ; 4 : 19–26 (Level 2)

CQ 9. Are n-3 fatty acids (fish oil) recommended in IgA nephropathy?

1. Miller ER III, et al. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 : 1937–45 (Level 4)
2. Bennett WM, et al. *Clin Nephrol* 1989 ; 31 : 128–31 (Level 2)

3. Pettersson EE, et al. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 183–90 (Level 2)
4. Donadio JV, Jr., et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 1772–7 (Level 2)
5. Alexopoulos E, et al. *Ren Fail* 2004 ; 26 : 453–9 (Level 2)
6. Ferraro PM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 156–60 (Level 2)
7. Liu LL, et al. *Clin Nephrol* 2012 ; 77 : 119–25 (Level 1)
8. Hogg RJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 467–74 (Level 2)
9. Reid S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 3 : CD003962 (Level 1)
10. Donadio JV, Jr., et al. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1194–9 (Level 2)
11. Donadio JV Jr., et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 791–9 (Level 2)

11. CQs about lifestyle and dietary guidance in IgA nephropathy

CQ 10. Should limitation of salt intake be recommended?

1. Vogt L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 999–1007 (Level 2)
2. Slagman MC, et al. *BMJ* 2011 ; 343 : d4366 (Level 2)
3. Lin J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 836–43 (Level 4)
4. Vegter S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 165–73 (Level 4)
5. Stolarz-Skrzypek K, et al. *JAMA* 2011 ; 305 : 1777–85 (Level 4)
6. O’ Donnell MJ, et al. *JAMA* 2011 ; 306 : 2229–38 (Level 4)
7. Cook NR, et al. *BMJ* 2007 ; 334 : 885–8 (Level 4)

CQ 11. Should restricted protein intake be recommended?

1. Pedrini MT, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627–32 (Level 3)
2. Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 3 : CD001892 (Level

1)

3. Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954–61 (Level 1)
4. Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037–45 (Level 2)
5. Cianciaruso B, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052–61 (Level 2)
6. Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 208–17 (Level 2)

CQ 12. Should weight loss be recommended?

1. Tanaka M, et al. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : c71–8 (Level 4)
2. Bonnet F, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 720–7 (Level 4)

CQ 13. Should exercise restriction be recommended?

1. Fuiano G, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 257–63 (Level 4)
2. Eidemak I, et al. *Nephron* 1997 ; 75 : 36–40 (Level 4)
3. Boyce ML, et al. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 180–92 (Level 4)
4. Painter PL, et al. *Transplantation* 2002 ; 74 : 42–8 (Level 4)
5. Toyama K, et al. *J Cardiol* 2010 ; 56 : 142–6 (Level 4)
6. Pechter U, et al. *Int J Rehabil Res* 2003 ; 26 : 153–6 (Level 4)

CQ 14. Should smoking cessation be recommended?

1. Yamamoto R, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 313–24 (Level 4)
  2. Orth SR, et al. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 926–31 (Level 4)
  3. Hallan SI, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 516–23 (Level 4)
  4. Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159–66 (Level 4)
  5. Ishizaka N, et al. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 485–92 (Level 4)
12. Adverse events associated with steroid therapy and immunosuppressive agents
1. Cheng J, et al. *Am J Nephrol* 2009 ; 30 : 315–22 (Level 1)
  2. Lv J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1108–16. (Level 1)
  3. Zhou YH, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e18788. (Level 1)
  4. Weinstein RS. *Endocrine* 2012 ; 41 : 183–90.
  5. Drescher W, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2728–31.
  6. Fujimoto S, et al. *Am J Nephrol* 1990 ; 10 : 231–6. (Level 4)
  7. Ballardie FW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 142–8. (Level 2)
  8. Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1783–90. (Level 2)
  9. Stangou M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 373–80. (Level 2)
  10. Maes BD, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1842–9. (Level 2)
  11. Tang S, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 802–12. (Level 2)
  12. Frisch G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2139–45. (Level 2)
  13. Yoshikawa N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511–7. (Level 2)
  14. Yoshikawa N, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101–9. (Level 2)
  15. Yoshikawa N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 757–63. (Level 4)
  17. Salonen A, et al. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 94–8.
  18. Heiser C, et al. *Laryngoscope* 2010 ; 120 : 2119–24.
  19. Heiser C, et al. *Laryngoscope* 2012 ; 122 : 1265–6.
  20. Windfuhr JP, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 ; 267 : 289–93.
  21. Windfuhr JP, et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 ; 112 : 63–70.
  22. Lowe D, et al. *Lancet* 2004 ; 364 : 697–702.
  23. Walker P, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 136 (4 Suppl) : S27–31.
  24. Arnoldner C, et al. *Wien Klin Wochenschr* 2008 ; 120 : 336–42.
  25. Hessén Söderman AC, et al. *Laryngoscope* 2011 ; 121 : 2322–6.
  26. Tomkinson A, et al. *Laryngoscope* 2011 ; 121 : 279–88.
  27. Kennoki T, et al. *Transplantation* 2009 ; 88 : 935–41.
  28. Kurata N, et al. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*.2012 Jan ; 115(1) : 29–

36.

31. Pratt LW. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1970 ; 74 : 1146-54.

**Table 1. Histologic classification presented by a multicenter case-control study on patients with IgAN in Japan**

**A. Histological grade**

Histological grade	% glomeruli with pathological variables* predicting progression to ESRD	Acute lesion only	Acute and chronic lesion	Chronic lesion only
H-Grade I	0-24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25-49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50-74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	>75%	A	A/C	C

\*Acute lesion (A): cellular crescent, tuft necrosis, fibrocellular crescent

Chronic lesion (C): global sclerosis, segmental sclerosis, fibrous crescent

**B. Clinical grade**

Clinical grade	Proteinuria (g/day)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5	60
C-Grade III		<60

**C. Grading system for predicting progression to ESRD**

Histological grade Clinical grade	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III + IV
C-Grade I	Low	Moderate	High
C-Grade II	Moderate	Moderate	High
C-Grade III	High	High	Super high

Low risk group: \*1 of 72 (1.4%) of IgAN patients developed to ESRD in 18.6 yr after RBx.

Moderate risk group: \*13 of 115 (11.3%) of IgAN patients developed to ESRD in 11.5 (3.7-19.3) yr. after RBx.

High risk group: \*12 of 49 (24.5%) of IgAN patients developed to ESRD in 8.9 (2.8-19.6) yr. after RBx.

Super high risk group: \*22 of 34 (64.7%) of IgAN patients developed to ESRD in 5.1 (0.7-13.1) yr. after RBx.

\*The data from retrospective multicenter case-control study on IgAN (n=287)

**Table 2. Definitions of pathological variables used in the Oxford classification**

<b>Variable</b>	<b>Definition</b>	<b>Score</b>
Mesangial hypercellularity	<4 Mesangial cells/mesangial area = 0	M0 0.5
	4-5 Mesangial cells/mesangial area = 1	M1 > 0.5 <sup>a</sup>
	6-7 Mesangial cells/mesangial area = 2	
	8 Mesangial cells/mesangial area = 3	
The mesangial hypercellularity score is the mean score for all glomeruli		
Segmental glomerulosclerosis	Any amount of the tuft involved in sclerosis, but not involving the whole tuft or the presence of an adhesion	S0 - absent
		S1 - present
Endocapillary hypercellularity	Hypercellularity due to increased number of cells within glomerular capillary lumina causing narrowing of the lumina	E0 - absent
		E1 - present
Tubular atrophy/interstitial fibrosis	Percentage of cortical area involved by the tubular atrophy or interstitial fibrosis, whichever is greater	T0 - 0-25%
		T1 - 26-50%
		T2 - >50%

<sup>a</sup>Mesangial score should be assessed in periodic acid-Schiff-stained sections. If more than half the glomeruli have more than three cells in a mesangial area, this is categorized as M1. Therefore, a formal mesangial cell count is not always necessary to derive the mesangial score.

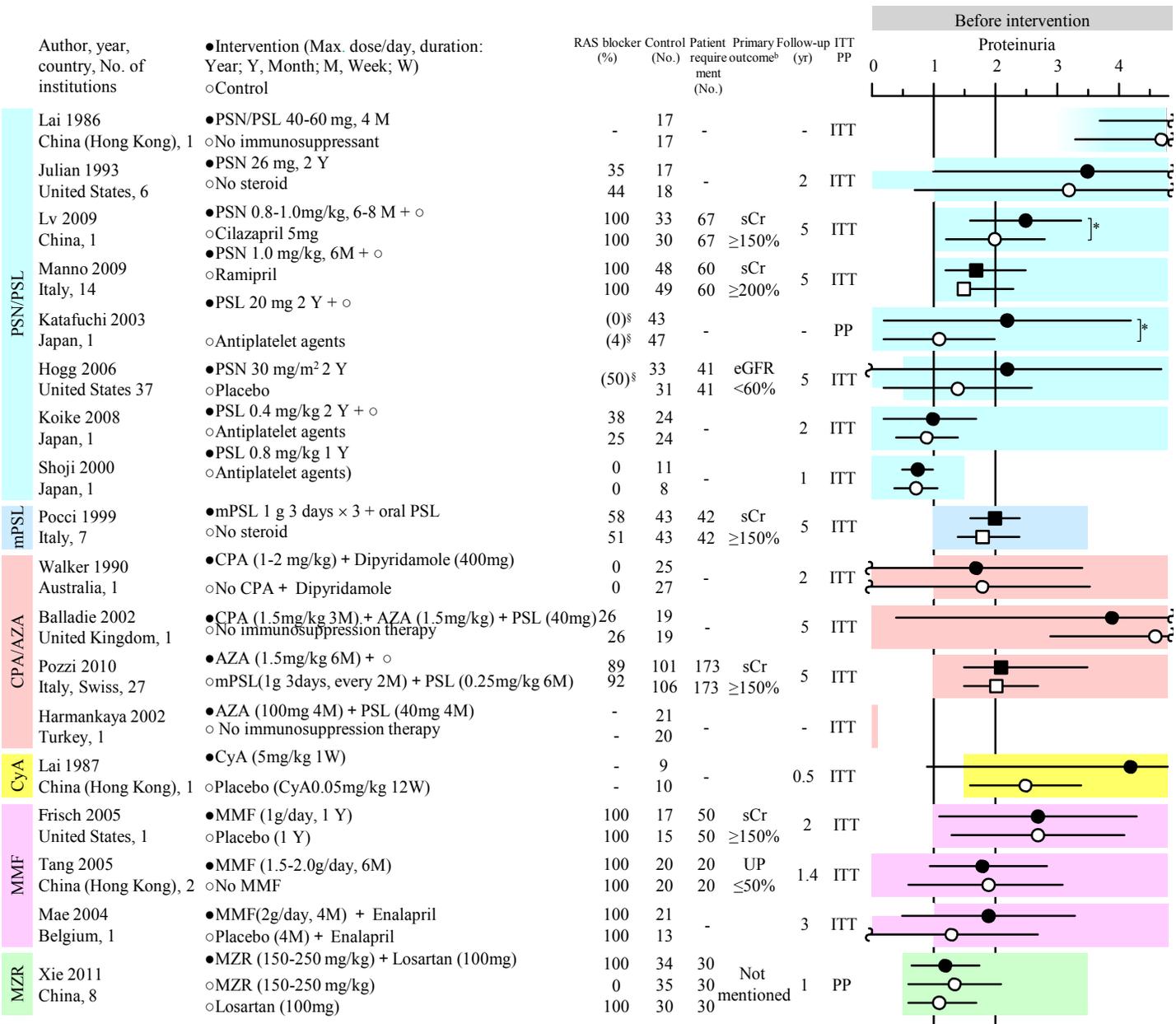


Figure 1 (Left)

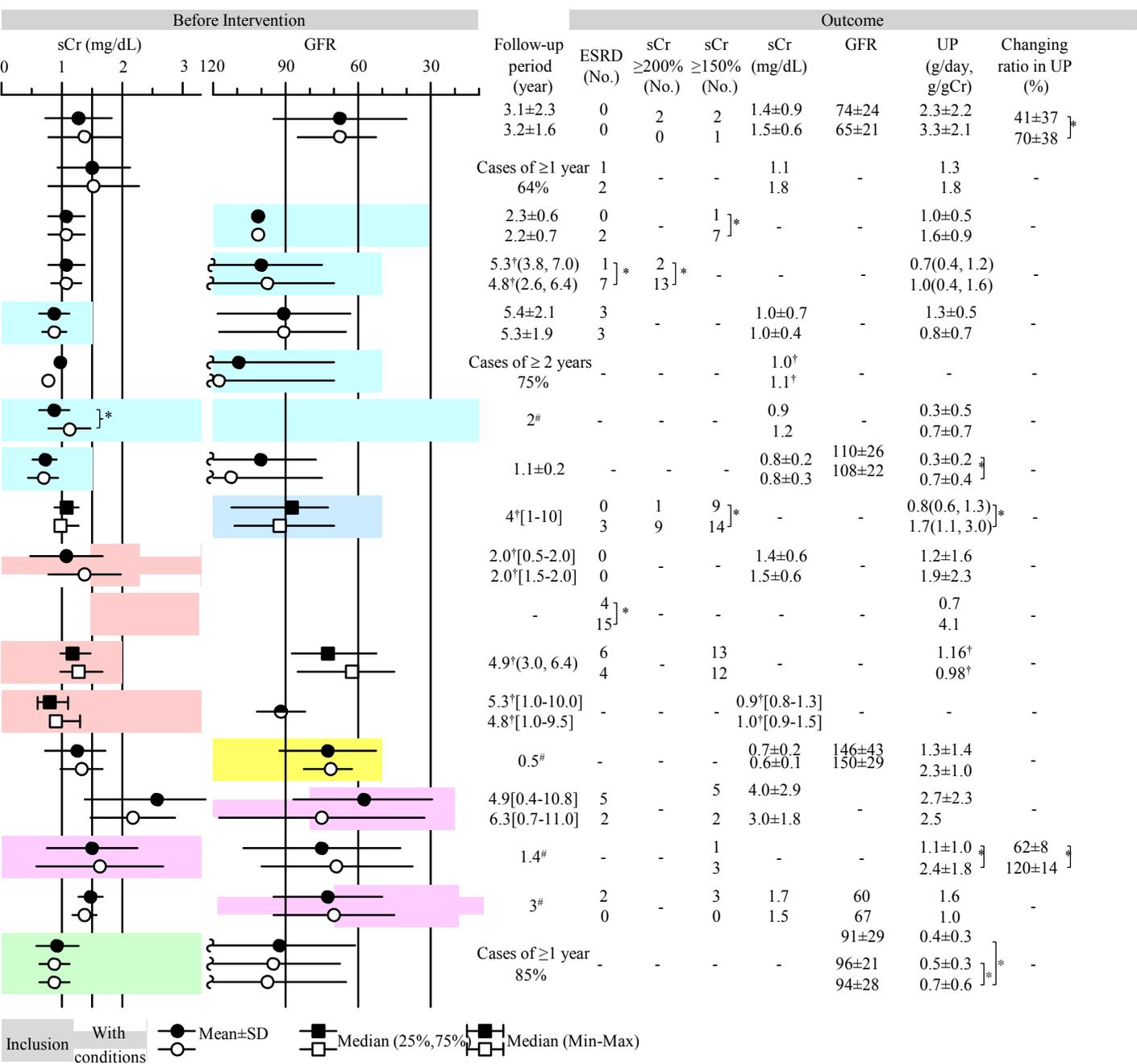


Figure 1 (Right)

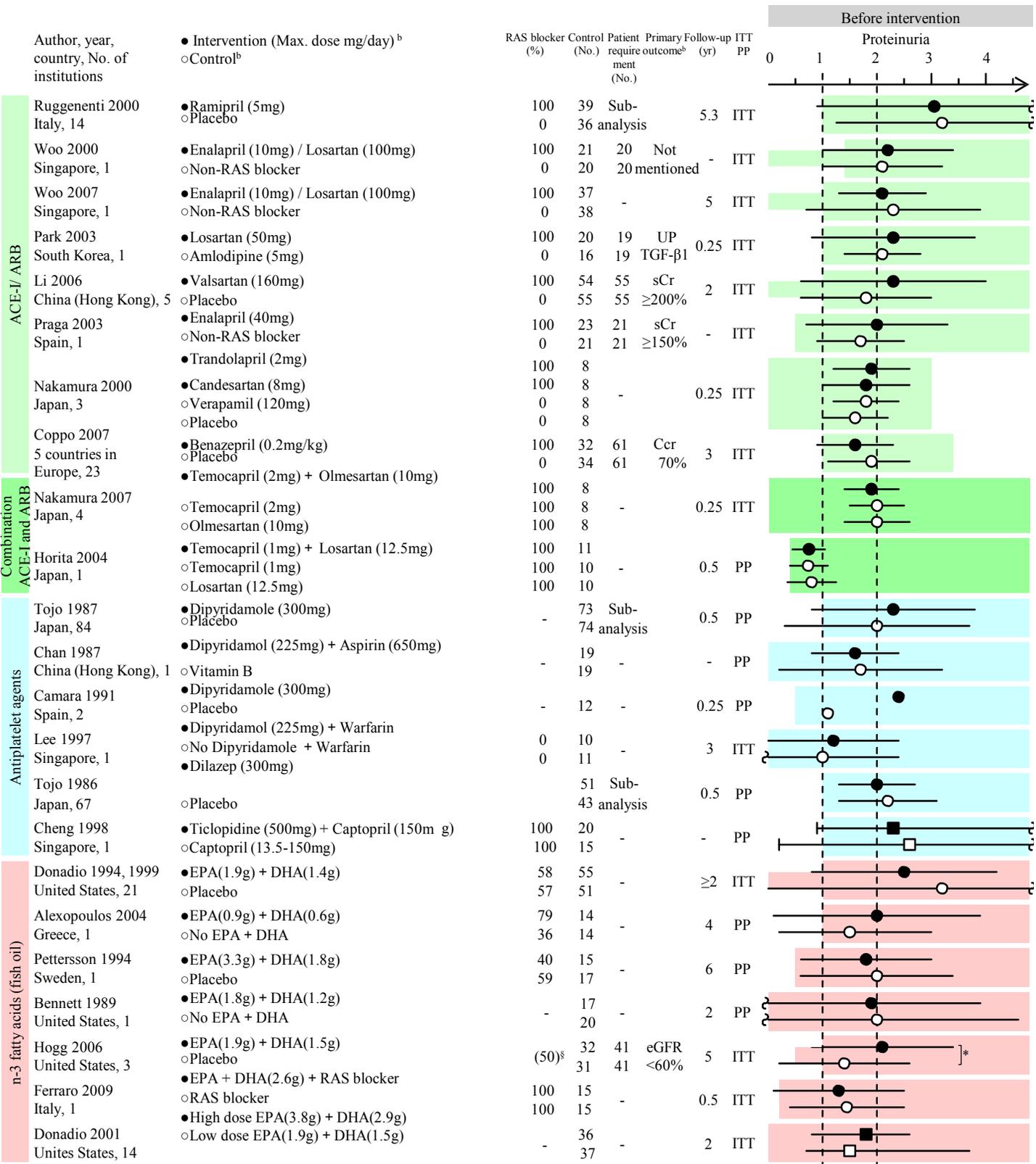


Figure 2 (Left)



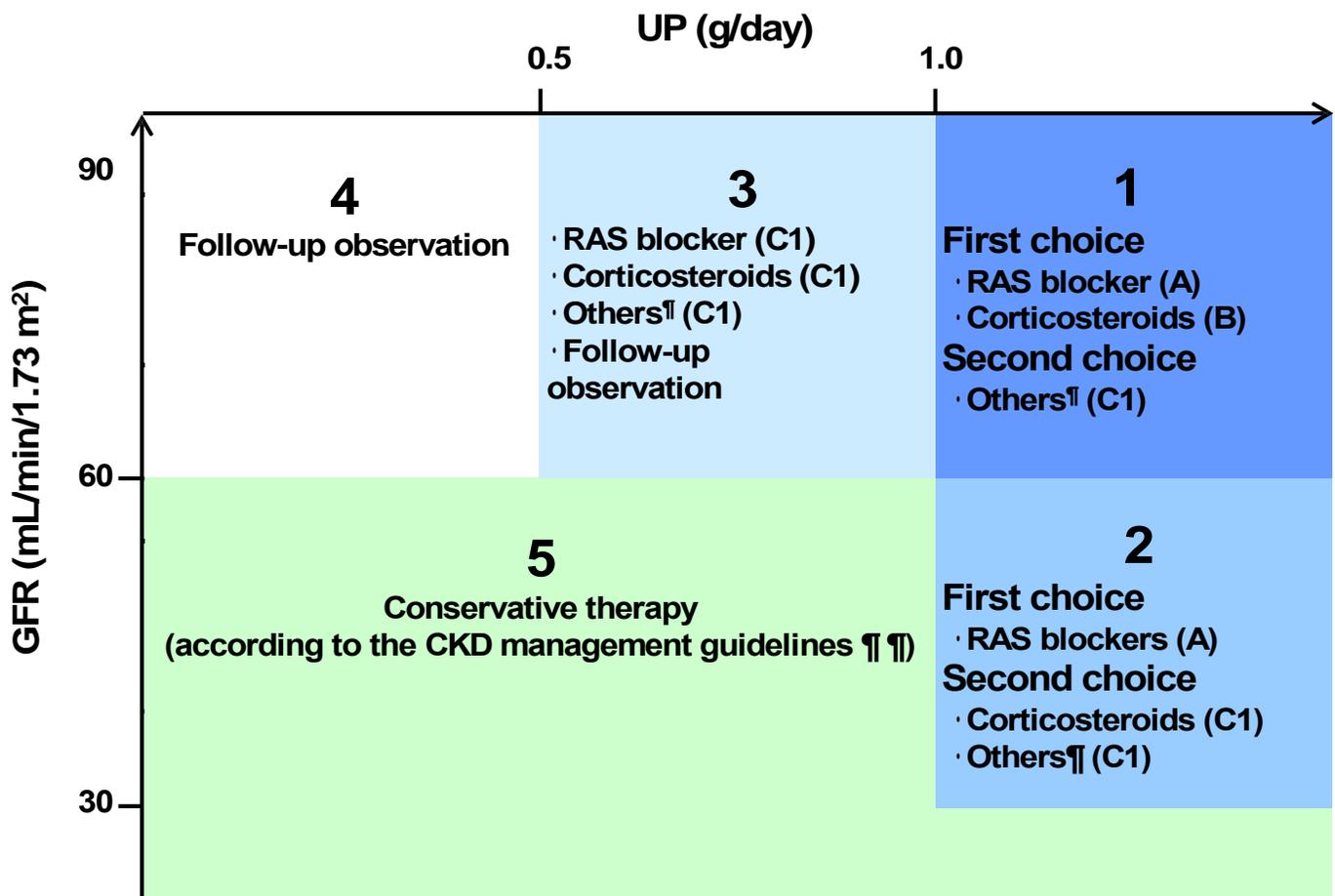


Figure 3

**Figure 1. The summary of randomized controlled trials of corticosteroids and immunosuppressive agents in adult patients with IgAN**

**Figure 2. The summary of randomized controlled trials of RAS blockers, antiplatelet agents, and fish oils in adult patients with IgAN**

**Figure 3. An outline of treatment of IgAN in adults with a focus on prevention of renal dysfunction (based on randomized controlled trials for IgAN)**

This figure shows the indications for treatment intervention, based mainly on the results (Figs. 1, 2) of RCTs, often focusing on renal function and amount of urinary protein excreted as patient inclusion/exclusion criteria. In actual clinical practice, besides renal function and urinary protein level, other factors such as renal histopathological findings and age should also be considered to carefully decide the indications for these treatment interventions.

Others<sup>¶</sup>: Tonsillectomy (combined with high-dose pulse corticosteroid therapy) and therapy with non-steroidal immunosuppressive agents, antiplatelet agents, and n-3 fatty acids (fish oil).

CKD management guidelines <sup>¶¶</sup>: The Japanese Society of Nephrology Evidence based Clinical Practice Guideline for CKD 2013: Hypertension (Chapter 4), salt intake (Chapters 3, 4), lipid disorders (Chapter 14), glucose intolerance (Chapter 9), obesity (Chapter 15), smoking (Chapter 2), anemia (Chapter 7), CKD mineral and bone disorders (CKD-MBD, Chapter 8), and metabolic acidosis (Chapter 3) should also be managed as necessary.

**Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Rapidly  
Progressive Glomerulonephritis 2014**

## Authors

### Clinical Guidelines for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2014 Advisory Committee

#### Committee chairman

Yoshihiro Arimura

Kyorin University

#### Committee member

Eri Muso

Kitano Hospital Shoichi

Fujimoto

Miyazaki University

Midori Hasegawa

Fujita Health University

Shinya Kaname

Kyorin University

Joichi Usui

Tsukuba University

Toshiko Ihara

Kyoto University

Masaki Kobayashi

Tokyo Medical University Ibaraki

Medical Center

Itabashi Mitsuyo

Tokyo Women's Medical University

Kiyoki Kitagawa

Kanazawa Medical Center

Junichi Hirahashi

Keio University

#### Chief Chairman of the Clinical Practice Guidelines for Progressive Kidney Diseases

Kenjiro Kimura

St. Marianna University

Leader of the Research for Progressive Kidney Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare

Seiichi Matsuo

Nagoya University

Cooperative Medical Society

The Japanese Association for Infectious Diseases

The Japan College of Rheumatology

## Preface

### 1. Background of this guideline

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is defined in Japan as “a syndrome that progresses rapidly within a few weeks or months to renal failure and is accompanied by urinary findings of nephritis.” The clinical concept of RPGN includes various renal diseases that cause renal function to deteriorate over a subacute course. Necrotizing crescentic glomerulonephritis is often observed in histopathological findings.

In 2002, a joint committee formed by JSN and a research group on progressive renal disorders from the specific disease program of the Ministry of Health, Labour, and Welfare released Japan’s first “Clinical Guidelines for Rapidly Progressive Glomerulonephritis.” These landmark guidelines were based on the results of research conducted overseas and a national survey on RPGN and took the particular characteristics of Japan into consideration. The RPGN guidelines were divided into diagnostic guidelines for early discovery and guidelines for making definitive diagnoses. RPGN was categorized into either a myeloperoxidase (MPO-ANCA) or proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic (PR3-ANCA) type based on ANCA-related vasculitis. Furthermore, a practical therapeutic algorithm was created for MPO-ANCA types that took into consideration factors such as clinical severity, age, and presence of dialysis. Treatment guidelines for anti-GBM antibody RPGN were also presented. These guidelines were widely used in Japan and contributed greatly to improving RPGN prognosis.

These guidelines were revised 9 years later, in 2011, and published as “Clinical Guidelines for Rapidly Progressive Glomerulonephritis—2nd edition.” This edition took into account medical advances that had occurred since 2002, and eGFR, not serum creatinine level, was adopted for diagnosing RPGN. Moreover, MPO-ANCA RPGN and PR3-ANCA RPGN were combined under ANCA-positive RPGN. The new edition also included concise statements for treatments and dealing with complications.

Since then, marked progress has been made in RPGN research both in Japan and overseas. Globally, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) released clinical guidelines for glomerulonephritis (“pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis,” “anti-GBM antibody glomerulonephritis,” and “lupus nephritis” were

addressed as diseases that present with RPGN, and treatment guidelines with recommendation levels were given). In 2012, the American College of Rheumatology and EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) published guidelines for lupus nephritis. There was also the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, which changed the names of vasculitis diseases and performed other tasks. In Japan, the biological drug rituximab for ANCA-related vasculitis (microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis) became eligible for health insurance coverage in 2013. Against this background, JNS and a research group on progressive renal disorders from the Ministry of Health, Labour, and Welfare decided to create the “2014 RPGN Clinical Guidelines Based on Evidence.” A working group was formed to draft the guidelines.

## 2. The Intended Purpose, Anticipated Users, and Predicted Social Significance of the Guidelines

The objective of these guidelines is to present evidence-based clinical guidelines that reflect the conditions in Japan. The text was created in the format of answers to CQ that nephrologists have when treating RPGN in everyday practice. Each answer comes in the form of a statement, and statements related to treatment are given recommendation grades based on the level of evidence. The first part is in a text format and describes areas that include the definition, concept, classification, epidemiology, diagnosis, and pathology of RPGN. Data from Japan is presented in figures and tables. These guidelines are not intended to serve as a comprehensive textbook but rather to answer nephrologists’ questions and provide information on standard medical care to aid clinical judgments. For this reason, the RPGN clinical guidelines working group independently evaluated the related evidence and presented applicability criteria for therapeutic interventions, with the goals of suppressing the advance of renal dysfunction and improving survival prognosis.

Evidence from the literature can provide information but is no substitute for the specialized skills and experiences of individual physicians. Whether a particular statement applies and how it applies to a particular patient

depends on the specialist abilities of each physician. The times demand that medical care shift from a one-size-fits-all approach to a tailor-made approach. Clinical guidelines are not supposed to impose a uniform style of care on physicians. Each physician needs to determine what kind of care each patient needs, based on an understanding of the content of clinical guidelines. As such, these guidelines are not intended to limit physicians to certain forms of medical behavior but were created to assist them in exercising their discretion to decide the type of care to be provided. In addition, it should be stated clearly that these guidelines are not criteria for deciding physician-patient conflicts or medical malpractice lawsuits.

### 3. Patients within the scope of the guidelines

In clinical practice, RPGN encompasses a wide range of renal diseases such as ANCA-positive RPGN, anti-GBM antibody RPGN, proliferative lupus nephritis, IgA nephropathy, and forms of immune complex RPGN such as purpura nephritis, as well as infection-associated RPGN, acute interstitial nephritis, and thrombotic microangiopathy. As each of these has different prognoses and treatment strategies, it is not possible to encompass all the diseases. These guidelines focus on ANCA-positive RPGN, which appears frequently and for which there is relatively strong evidence, and on addressing the severe primary diseases, namely lupus nephritis and anti-GBM antibody RPGN. Treatment strategies with recommendation grades are presented for each of these diseases. There is little evidence for other forms of RPGN, so these are merely mentioned in the text. These guidelines apply to RPGN patients of all ages. Finally, pregnancy-related items were, as a rule, not included.

### 4. Preparation procedure

Creating evidence-based guidelines first requires the enormous task of gathering and evaluating evidence. We would like to sincerely thank the members of the RPGN Clinical Guidelines Working Group for their dedication and effort. (show list of contributors)

The first meeting of the clinical guidelines working group was held on September 23, 2011. The group was led by Dr. Kenjiro Kimura of the St.

Marianna University School of Medicine, who explained the significance of creating the guidelines and the procedures for the task.

The working group then met three more times, submitting on August 24, 2012, a table of contents and a draft of the CQ. The RPGN clinical guidelines committee met on August 25 for the first time as the working group for drafting the guidelines. This was essentially considered the startup meeting. From then on, the working group began drafting the guidelines based on a shared understanding. The MINDS handbook for creating clinical guidelines was followed, and the Delphi method was used in composing CQ, which is the core of the guidelines. Recommendation grades were determined by an informal consensus. As a rule, PubMed records up to July 2012 were used to search the literature. If necessary, important studies from after this date were included, with reasons given.

Several meetings of the RPGN clinical guidelines committee were held (including review discussions among committee members through e-mail). Through this process, the initial CQ and text items were appropriately revised, and a few deletions and additions were made. The algorithm was also repeatedly revised to make the guidelines easier to use. From September 13 to October 13, 2013, each part was reviewed by two designated referees and two designated academic societies. Simultaneously, public comments were solicited from members of the Japanese Society of Nephrology (JSN). The manuscript was then revised based on the referees' opinions and public comments. The RPGN clinical guidelines committee met on January 26, 2014, to examine the revised manuscript. Afterward, additional revisions were made as needed until a final draft was obtained. The guidelines, as well as responses to the referees' opinions and public comments, were posted on the JSN Web site.

## 5. Contents of the guideline

The guidelines comprise the following chapters: I. Disease Concepts and Definitions, II. Diagnosis, III. Epidemiology and Prognosis, IV. Algorithms, and V. Diagnostic and Treatment CQ. Chapters I to III and the section on the side effects of immunosuppressant therapy and the methods of treating these effects are in text format. Chapter V contains 20 CQ on particularly problematic areas of everyday care. The answers to these come in the form of

statements and are accompanied by recommendation grades. The evidence and background for the recommended treatments are explained in the commentary, which should be referenced as needed. The algorithms of chapter IV are presented in flowcharts for diagnosis and treatment, which were created so the location of the CQ can be easily determined. Note that these guidelines were created in tandem with the “2013 CKD Clinical Guideline Based on Evidence,” and so were written by the same authors.

## 6. Evidence levels and recommendation grades

Evidence levels were evaluated in a manner similar to that described in the “2013 CKD Clinical Guideline Based on Evidence.”

### [Evidence Levels]

Level 1: Systematic review/meta-analysis.

Level 2: At least 1 randomized controlled trial (RCT).

Level 3: A non-RCT.

Level 4: An analytical epidemiologic study (cohort study or case-control study) or a single-arm intervention study (no controls).

Level 5: A descriptive study (case report or case series).

Level 6: Opinion of an expert committee or an individual expert, which is not based on patient data.

Evidence levels for meta-analyses and systematic reviews were determined from the designs of the studies on which they were based. If the underlying studies had mixed designs, consensus was reached to adhere to the lowest level (e.g., a meta-analysis of cohort studies would be level 4, as would a meta-analysis that included both RCT and cohort studies).

Consensus was also reached to assign evidence level 4 to all RCT subanalyses and post hoc analyses. Therefore, an RCT with a clear primary outcome would be considered level 2, while a subanalysis or post hoc analysis of this RCT would be considered level 4.

The following recommendation grades were assigned to statements about treatments, which were based on the level of evidence for each statement.

### [Recommendation Grades]

Grade A: Strongly recommended because the scientific basis is strong.

Grade B: Recommended because there is some scientific basis.

Grade C1: Recommended despite having only a weak scientific basis.

Grade C2: Not recommended because there is only a weak scientific basis.

Grade D: Not recommended because scientific evidence shows treatment to be ineffective or harmful.

As a rule, standard treatments in Japan were recommended, but eligibility for health insurance coverage was not necessarily required. Drugs ineligible for insurance coverage were denoted as such. Recommendation grades were assigned to statements about treatment-related CQ. In addition, questions such as “To which subgroup would this be recommended?” and “To which subgroup would this not be recommended?” were addressed whenever possible. Recommendation grades were decided through consultations among the working group members by considering the tradeoffs between and balance of benefits, damage, side effects, and risk. If differing views existed among the referees or in the public comments, the group reexamined the area through an exchange of opinions. The reasons for choosing a recommendation grade and the decision-making process involved were described in the commentary, as a rule.

#### 7. Issues on the preparation of this guideline

Although evidence regarding renal diseases that present with RPGN is gradually increasing in Japan, it is still insufficient, which means that these guidelines were heavily influenced by evidence from Europe and the United States. Whether the results of clinical research from the West can be applied as is to Japan is a question that deserves careful consideration. Even in the West, only a few large clinical studies on RPGN have been conducted, so the quality of evidence is limited. In creating the guidelines, we strove to ensure they would not deviate greatly from clinical practice in Japan.

The guidelines were made to be used by nephrologists. Furthermore, although there have been calls recently for clinical guidelines to address the viewpoint of patients and provide information on medical economics, these areas were not taken into consideration.

#### 8. Financial sources and conflict of interest

The funds used in creating the guidelines were provided by a research group on progressive kidney disorders funded by the Ministry of Health, Labour,

and Welfare's research project for overcoming intractable diseases. These funds were used to pay for transportation to and from meetings, to rent space for meetings, and for box lunches and snacks. The committee members received no compensation. Everyone involved in creating the guidelines (including referees) submitted conflict-of-interest statements based on academic society rules, which are managed by JSN. Opinions were sought from multiple referees and related academic societies to prevent the guidelines from being influenced by any conflicts of interest. Drafts were shown to the society members, and revisions were made based on their opinions (public comments).

## 9. Publication and Future Revisions

The guidelines are to be published in Japanese-language journal of JNS and concurrently released in book form by Tokyo Igakusha. They will also be posted on the JSN Web site and on the MINDS Web site of the Japan Council for Quality Health Care.

It will also be necessary to verify the extent to which these guidelines are being implemented and complied with, particularly for treatments of recommendation grade B. We hope to form a new working group on RPGN to follow up on compliance under a Ministry of Health, Labour, and Welfare research group. In addition, we want to extract and organize the various research questions that came up while creating these guidelines so that new clinical research (particularly prospective interventional studies) and basic research can be conducted. We intend to participate in structuring further evidence that is accumulated on RPGN for rituximab and other new therapies. At the same time, by continuing to collect evidence regarding RPGN overall, we hope to work toward a revision of these guidelines several years from now. We will also study how to address in the next guidelines the viewpoint of patients and medical economics, which were not mentioned this time. In the future, guidelines for patients also need to be considered.

## Content

I. Disease entity • definition (pathogenesis • pathophysiology)

II. Diagnosis (symptoms and signs)

III. Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and outcome)

IV. Treatment

1. Treatment Algorithm

2. Clinical Questions for Treatment

CQ 1. Do the different ANCA assays influence the diagnostic assessment and disease activity evaluation in ANCA-associated vasculitis?

CQ 2. Do changes in ANCA levels in response to therapy predict disease relapse during the remission period of ANCA-associated vasculitis?

CQ 3. Is monitoring of anti-GBM antibody levels a useful tool to assess the disease activity and relapse in patients with anti-GBM nephritis and Goodpasture syndrome accompanied by RPGN?

CQ 4. Is renal biopsy useful in determining the treatment strategy for RPGN?

CQ 5. Is it recommended that the immunosuppressive treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) be the same as that of ANCA-positive disease?

CQ 6. Is it recommended that the treatment of PR3-ANCA-positive RPGN be the same as that of MPO-ANCA-positive disease?

CQ 7. Should special care be given in the treatment of older patients with ANCA-associated RPGN compared with younger patients?

CQ 8. Is initial therapy with corticosteroids alone recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN ?

CQ 9. Which of oral corticosteroid or intravenous pulse corticosteroid is recommended as an initial corticosteroid therapy for improving renal function and survival in patients with RPGN?

CQ 10. Is initial therapy with immunosuppressive agents recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

CQ 11. Which is recommended for improving renal and patient survival in RPGN, oral cyclophosphamide or intravenous pulses of cyclophosphamide?

CQ 12. Is immunosuppressive therapy recommended for improving renal

function and survival in patients with RPGN who are receiving dialysis at the time of diagnosis?

CQ 13. Is rituximab recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

CQ 14. Is initial therapy with plasmapheresis recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

CQ 15. Do anticoagulant or antiplatelet therapy improve mortality and morbidity in patients with RPGN?

CQ 16. Do intravenous immunoglobulins (IVIg) improve renal and patient survival in RPGN?

CQ 17. Is maintenance therapy with corticosteroids alone recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

CQ 18. What should be the reduction rate of oral corticosteroids?

CQ 19. Is maintenance therapy with immunosuppressive agents recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

CQ 20. Does trimethoprim/sulfamethoxazole improve renal prognosis and life prognosis?

## I. Disease entity · definition (pathogenesis · pathophysiology)

The World Health Organization defines rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)/rapidly progressive nephritic syndrome as an abrupt or insidious onset of macroscopic hematuria, proteinuria, anemia, and rapidly progressing renal failure. The Research Committee of Progressive Glomerular Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and the Japanese Society of Nephrology defined RPGN as rapidly progressing renal failure within several weeks to several months that is associated with urinary findings such as proteinuria, hematuria, red blood cell casts, and granular casts indicating glomerulonephritis. Without treatment, most patients will develop end-stage renal disease. RPGN is one of the clinical syndromes resulting from glomerulonephritis. In most cases of RPGN, the histopathological diagnosis is necrotizing crescentic glomerulonephritis (NCGN). NCGN is classified into three types—linear, granular, and paucity-immune pattern—based on immunofluorescence microscopic findings. A linear pattern indicates anti-glomerular basement disease, including in situ immune complex formation disease based on the Chapel Hill consensus criteria (2012). Granular staining is seen in circulating immune complex diseases such as systemic lupus erythematosus and IgA vasculitis. Most cases with the paucity-immune pattern are glomerulonephritis induced by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. Myeloperoxidase (MPO)-specific ANCA-associated vasculitis is more widely known than proteinase 3 ANCA-associated vasculitis in Japan.

## II. Diagnosis (symptoms and signs)

General fatigue, slight fever, appetite loss, flu-like symptoms, and abnormal body weight loss are also frequently observed. Microscopic, or occasionally macroscopic, hematuria is observed accompanied by dysmorphism of red blood cells and cellular cast formation. Proteinuria is frequently present; however, nephrotic syndrome accompanying systemic edema is rare. Recently, asymptomatic cases found through urinary screening during sporadic health checks are increasing. When the causative disease of RPGN is systemic (vasculitis, systemic lupus erythematosus, etc.), a variety

of extrarenal symptoms are observed, such as disorders of the upper respiratory tract, lung (pulmonary bleeding, interstitial pneumonitis), skin (purpura, erythema), digestive organ (melena, abdominal pain), or neurons. In blood chemistry tests, elevation of serum creatinine, decrease of estimated glomerular filtration rate, and elevation of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, often refractory to treatment by antibiotics, are observed. Rapidly progressive anemia, gradual elevation of neutrophil-dominant white blood cells, and thrombocytes are frequently observed. Complement levels tend to be elevated in RPGN because of systemic vasculitis; in contrast, systemic lupus erythematosus (SLE) decreases complement levels. As autoantibodies for detecting the causative disease of RPGN, anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody, ANCA, and anti-dsDNA antibody are highly specific. Concerning signs in renal imaging, renal atrophy on echography is relatively rare. Renal pathology frequently reveals crescentic glomerulonephritis.

The “Clinical criteria of RPGN for early discovery of the disease,” which promotes early presentation of patients to specialists, and the “Guideline for the definite diagnosis of RPGN,” are proposed as diagnostic criteria for RPGN.

#### Diagnostic differential criteria for diseases that manifest RPGN

Important differential diagnoses include primary vasculitis syndrome, Goodpasture syndrome, SLE, IgA vasculitis, malignancies, cryoglobulinemia, infectious diseases such as post-streptococcal acute glomerulonephritis, infectious endocarditis, and type C hepatitis infection. It is important to first exclude infectious diseases and malignancies.

### III. Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and outcome)

#### 1) Epidemiology

RPGN is a rare renal disease; however, the number of Japanese patients with RPGN has increased in recent years. Although the precise incidence of RPGN in Japan or worldwide is not known, a recent questionnaire survey estimated the number of new cases of RPGN in Japan at 1,600 to 1,800 per year. Based on a questionnaire survey of 1,772 Japanese cases collected from 1989 to 2007, the most common clinical form of RPGN in this country is

pauci-immune-type necrotizing glomerulonephritis without systemic vasculitis, and the second most common form is microscopic polyangiitis. In recent years, the age at onset has increased.

## 2) Prognosis

The survival and renal prognosis of Japanese patients with RPGN or ANCA-associated RPGN has improved in recent years. In contrast, patients with anti-GBM antibody-associated RPGN show an extremely poor prognosis. Infection has been, and continues to be, the leading cause of death in patients with RPGN.

## IV. Treatment

### 1. Treatment Algorithm

Figure 1.

Table 1, 2, 3, 4

### 2. Clinical Questions for Treatment

CQ 1. Do the different ANCA assays influence the diagnostic assessment and disease activity evaluation in ANCA-associated vasculitis?
---

Recommendation grade: not graded
----------------------------------

Different measurement procedures for ANCA potentially influence the diagnostic assessments and disease activity evaluation. The absolute values obtained through different assay procedures cannot be directly compared, and the values may be influenced by the assay methods used. In clinical practice, assessment of disease activity should not rely on the ANCA binding level alone but should include relevant clinical manifestations, especially if the assay method has changed, or for comparison of data with other study sites.
--

[Summary]

Indirect immunofluorescence (IIF) and enzyme immunoassay (EIA) have been used for ANCA testing. The labeling characteristics (cytoplasmic or perinuclear) are obtained by IIF, and identification of the specific target antigen with quantitative measurements is achieved by EIAs: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), fluorescence enzyme immunoassay (FEIA), and chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA). The different

procedures for the measurement of ANCA affect the diagnostic assessments and disease activity evaluation. The absolute values obtained through different assays cannot be directly compared, and multicenter clinical/epidemiological studies need to consider the differences in assay methods when comparing data. It should also be noted that assessment of disease activity should not rely on the ANCA binding level alone, but should be evaluated together with clinical manifestations, especially when using data obtained at different times with different methods. The absence of a positive test does not rule out a diagnosis. Duplicated serial measurements or measurements with both IIF and EIA are recommended for making decisions concerning positivity and negativity.

CQ 2. Do changes in ANCA levels in response to therapy predict disease relapse during the remission period of ANCA-associated vasculitis?

Recommendation grade: not graded

ANCA measurements are useful markers of the treatment response in ANCA-associated vasculitis manifesting with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). The persistence of ANCA after induction therapy and an increase in ANCA during the remission period increases the relapse risk of ANCA-associated vasculitis with RPGN.

Serial ANCA measurements monthly in the acute phase and once every 1 to 3 months during the remission maintenance phase are recommended. An increase in ANCA may indicate future relapse of vasculitis or deterioration of RPGN, and the clinical manifestations should be monitored carefully.

[Summary]

Remission is defined as the absence of disease activity after a course of induction treatment for ANCA-associated vasculitis. The remission maintenance phase is defined as the period of sustained absence of disease activity. Relapse is a new or recurrent disease activity that occurs after remission has been initially induced. There are no definitions for “remission” and “relapse” in RPGN.

The ANCA binding level usually decreases in response to the treatment; thus, it is a useful marker that reflects disease activity. Persistent ANCA may occur in some cases. Treatment should not be tapered solely based on the ANCA level, and a comprehensive evaluation with careful observation of clinical symptoms and other physical/laboratory manifestations is required.

Persistence of ANCA positivity after induction therapy or an increase in ANCA during the remission phase increases the risk of relapse in ANCA-associated vasculitis. It is recommended to check the ANCA level once every 1 to 3 months during the remission maintenance phase. There is a lack of evidence to support changing of treatment to prevent disease relapse based on the reappearance of ANCA or an increase in ANCA binding level during the remission maintenance phase. An increase in ANCA indicates an increase in relapse risk, and clinical manifestations should be monitored carefully. Treatment should not be escalated solely because of an increase in ANCA.

CQ 3. Is monitoring of anti-GBM antibody levels a useful tool to assess the disease activity and relapse in patients with anti-GBM nephritis and Goodpasture syndrome accompanied by RPGN?

Recommendation grade: not graded

Anti-GBM antibodies are a useful clinical tool for the treatment of anti-GBM nephritis and Goodpasture syndrome because there is a significant correlation between anti-GBM antibody titer and the activity of those diseases. The levels of anti-GBM antibodies seem to be a useful tool in monitoring the recurrence of anti-GBM nephritis and Goodpasture syndrome.

[Summary]

Anti-GBM disease, also known as Goodpasture disease, is an autoimmune disorder characterized by rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and a high risk for alveolar hemorrhage. Anti-GBM antibodies have been proven to be pathogenic in disease initiation. The target GBM antigen for circulating antibodies was subsequently identified as the noncollagenous-1 (NC1) domain of the  $\alpha 3$  chain of collagen IV, whereas further studies revealed that collagen IV is a family of six  $\alpha$ -chains ( $\alpha 1$  through  $\alpha 6$ ). Two major immunodominant regions, EA and EB, have been mapped to residues 17–31 and 127–141 of  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ . Antibodies against linear epitopes on the Goodpasture autoantigen could be detected in human anti-GBM disease and were associated with kidney injury. Another study defines them as conformational epitopes that are sequestered in the quaternary structure of GBM dependent on a critical sulfilimine bond.

No high-level evidence exists from published clinical trials on the association

between anti-GBM antibody levels and disease activity, although many experiment-based studies are well established. According to a retrospective study, high antibody titers at diagnosis seemed to be associated with poor renal and patient survival. Therefore, treatment with plasmapheresis in combination with immunosuppression is recommended to remove the antibodies. In patients with a recurrence of anti-GBM disease, the anti-GBM level is useful in the diagnosis and in deciding the therapy.

CQ 4. Is renal biopsy useful in determining the treatment strategy for RPGN?

Recommendation grade: C1

Renal biopsy is useful in determining the treatment strategy for RPGN. It is important to evaluate and examine the histological parameters that determine the response to therapy and affect the renal prognosis.

[Summary]

Evidence for the necessity to perform treatment, along with the presence of adverse effects, can be obtained through renal biopsy when the findings show reversible lesions. Excess immunosuppression can be prevented if the findings show irreversible changes. Thus, renal biopsy is useful in determining the treatment strategy for RPGN. On the other hand, treatment should be prioritized in patients who are positive for ANCA or anti-GBM antibody and are at high risk of complications with renal biopsy. In most papers, the renal prognosticator of ANCA-associated nephritis has been reported to be the percentage of normal glomeruli. A scoring system for glomerular, tubulointerstitial, and vascular lesions of ANCA associated-vasculitis was proposed in Japan in 2008. EUVAS (European Vasculitis Society) proposed the new classification stratified only based on glomerular lesions. In anti-GBM glomerulonephritis, most papers report the percentage of crescents to be the renal prognosticator .

CQ 5. Is it recommended that the immunosuppressive treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) be the same as that of ANCA-positive disease?

Recommendation grade: C1

For ANCA-negative pauci-immune RPGN, we recommend that the

treatment be similar to that of ANCA-positive disease.

[Summary]

Reports from Japan and other countries showed that some patients with pauci-immune RPGN lacked ANCA. Some showed that there were no differences between patients with ANCA and those without ANCA; however, other studies reported the opposite. Because treatment of ANCA-negative pauci-immune RPGN has not been discussed in detail, we recommend that the treatment be similar to that of ANCA-positive disease.

CQ 6. Is it recommended that the treatment of PR3-ANCA-positive RPGN be the same as that of MPO-ANCA-positive disease?

Recommendation grade: B

For ANCA-associated RPGN, we recommend that the treatment be based on the severity and extent of disease, not on the ANCA subtype.

[Summary]

PR3-ANCA-positive RPGN is more common in Europe and the United States, whereas MPO-ANCA-positive RPGN is more common in Japan. Therefore, the treatment in Europe and the United States, which focuses on PR3-ANCA-positive RPGN, should not be directly adopted in Japan. However, the recent treatments introduced in Europe and the United States as well as in Japan are based on the severity and extent of disease, and not on the ANCA subtype. In fact, in Europe and the United States as well as in Japan, no differences in renal outcome and survival were observed between ANCA subtypes. However, special care should be taken to prevent relapse of PR3-ANCA-positive RPGN.

CQ 7. Should special care be given in the treatment of older patients with ANCA-associated RPGN compared with younger patients?

Recommendation grade: B

Because older patients with ANCA-associated RPGN have a higher risk of infection compared with younger patients, we recommend decreasing the dose of immunosuppressants (especially cyclophosphamide) in older patients.

[Summary]

Patients with RPGN in Japan are older compared with those in Europe and

the United States. Recently, Japanese patients with RPGN have shown better survival. Therefore, we recommend preventing infection due to over-immunosuppression in patients older than 70 years old, although they may have a higher risk of relapse. Infection is the most common and severe complication of ANCA-associated vasculitis in Europe and the United States, as well as in Japan. It is recommended that older patients, especially those with poor renal function, should be given reduced cyclophosphamide dose according to their age. Furthermore, steroids could cause serious adverse events such as diabetes mellitus, bone fractures, and cerebrovascular accidents, as well as infection. Careful attention should be given to the dose given to older patients to prevent the high incidence of serious adverse events with the use of several drugs.

CQ 8. Is initial therapy with corticosteroids alone recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN ?

Recommendation grade: C1

In patients with ANCA-positive RPGN, high or moderate doses of corticosteroids have been shown to improve renal function and survival. However, combination with immunosuppressive agents is more effective; therefore, initial therapy with corticosteroids alone is recommended only in cases in which the use of immunosuppressive agents is not desirable.

Recommendation grade: C1

• In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), high or moderate doses of corticosteroids have been shown to improve renal function and survival. However, combination with immunosuppressive agents is more effective, and therefore initial therapy with corticosteroids alone is recommended only in cases in which the use of immunosuppressive agents is not desirable.

Recommendation grade: C1

• In patients with anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting with RPGN, high doses of corticosteroids may improve renal function and survival. However, the combined use of immunosuppressive agents is more effective; therefore, initial therapy with corticosteroids alone is recommended, in combination with plasmapheresis, in cases in which the use of immunosuppressive agents is not desirable.

[Summary]

In patients with ANCA-positive RPGN, the combined use of corticosteroids and immunosuppressive agents is currently recommended as the standard therapy, and there are no randomized controlled trials (RCTs) that compared treatment with and without corticosteroids. Therefore, initial therapy with corticosteroids alone is indicated only in cases in which aggressive treatment is required but the use of immunosuppressive agents is not desirable, such as in patients in whom systemic infection is present or cannot be ruled out, thus conferring increased risk by addition of immunosuppressive agents; dialysis-dependent patients; elderly patients (particularly those older than 70 years); and those in whom immunosuppressive agents are contraindicated because of leukopenia and liver dysfunction.

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), the combined use of corticosteroids and immunosuppressive agents is the current standard therapy. Therefore, initial therapy with corticosteroids alone is indicated only in cases in which aggressive treatment is required to prevent the progression of renal disease or to improve severe systemic complications in other vital organs, including the lung and the central nervous system, but in which the use of immunosuppressive agents is not desirable.

The prognosis of anti-GBM antibody disease is poor without treatment, with the worst patient survival in the presence of pulmonary hemorrhage. In patients with anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting with RPGN, the combined use of corticosteroids and immunosuppressive agents, in addition to plasmapheresis, is suggested as the standard treatment. Therefore, initial therapy with corticosteroids alone is recommended, usually combined with plasmapheresis, in cases in which the use of immunosuppressive agents is not desirable because of adverse effects.

CQ 9. Which of oral corticosteroid or intravenous pulse corticosteroid is recommended as an initial corticosteroid therapy for improving renal function and survival in patients with RPGN?
---

Recommendation grade: C1
--------------------------

In patients with ANCA-positive RPGN, adding intravenous pulse corticosteroid therapy to oral corticosteroids may be considered when the decline of renal function is very rapid, or when severe systemic complications such as pulmonary hemorrhage are present.
--

Recommendation grade: C1

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), adding intravenous pulse corticosteroid therapy to oral corticosteroids is recommended when the decline of renal function is very rapid, or when severe systemic complications such as pulmonary hemorrhage or central nervous system (CNS) lupus are present.

Recommendation grade: C1

In patients with anti-GBM antibody disease presenting with RPGN, adding intravenous pulse corticosteroid therapy to oral corticosteroids is recommended to improve survival when pulmonary hemorrhage is present (i.e., Goodpasture syndrome). In patients with anti-GBM antibody glomerulonephritis without pulmonary hemorrhage, adding intravenous pulse corticosteroid therapy to oral corticosteroids is recommended to improve renal function, except for those whose renal function is not likely to recover even with aggressive immunosuppressive therapy.

[Summary]

In ANCA-positive glomerulonephritis, lupus nephritis (class IV and some class III cases), or anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting as RPGN, there are no RCTs that have compared the effect on renal survival or patient survival between oral corticosteroids and intravenous pulse corticosteroid therapy. However, this is considered to confer rapid, strong anti-inflammatory and immunosuppressive effects in patients with high disease activities such as

- ANCA-positive glomerulonephritis, in which the decline of renal function is very rapid or is associated with severe systemic complications, including pulmonary hemorrhage
- Lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), in which the decline of renal function is very rapid or is associated with severe systemic complications, including pulmonary hemorrhage and CNS lupus
- Anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting with RPGN but without pulmonary hemorrhage, except for those whose renal function is not likely to recover despite aggressive therapy, or almost all cases of Goodpasture syndrome that is complicated by pulmonary hemorrhage

The standard protocol in pulse corticosteroid therapy is intravenous

administration of 500 mg to 1 g of methylprednisolone for 3 consecutive days, followed by 0.6 to 0.8 mg/kg body weight of oral prednisolone.

CQ 10. Is initial therapy with immunosuppressive agents recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

Recommendation grade: B

In patients with ANCA-positive RPGN, the addition of immunosuppressive agents to corticosteroids in the initial therapy has been shown to improve renal function and survival. We recommend immunosuppressive agents with corticosteroids as the initial therapy for these patients.

Recommendation grade: A

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), the addition of immunosuppressive agents to corticosteroids in the initial therapy has been shown to improve renal function and survival. We recommend immunosuppressive agents with corticosteroids as the initial therapy for these patients.

Recommendation grade: C1

In patients with anti-GBM antibody-positive RPGN, the addition of immunosuppressive agents to corticosteroids in the initial therapy may improve renal function and survival. We recommend immunosuppressive agents with corticosteroids as the initial therapy for these patients.

[Summary]

#### 1) ANCA-positive RPGN

Treatment with corticosteroids and cyclophosphamide has improved the outcome of patients with ANCA-positive RPGN. We recommend daily oral cyclophosphamide (25–100 mg/day) or intravenous pulses of cyclophosphamide (250–750 mg m<sup>-2</sup> month<sup>-1</sup>) with corticosteroids as the initial therapy, considering the clinical grade, patient age, and dialysis requirement.

#### 2) Lupus nephritis presenting with RPGN

We recommend immunosuppressive agents (cyclophosphamide or mycophenolate mofetil) with corticosteroids as the initial therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis.

#### 3) Anti-GBM antibody-positive RPGN

Patient survival and kidney survival in anti-GBM antibody-positive RPGN are poor. The clinical guideline in Japan recommends immunosuppressive

therapy (corticosteroids and cyclophosphamide) plus plasmapheresis. We recommend cyclophosphamide (1–2 mg/kg/day) for patients with refractory GN. However, it is necessary to reduce the dose of cyclophosphamide in patients with advanced renal dysfunction.

CQ 11. Which is recommended for improving renal and patient survival in RPGN, oral cyclophosphamide or intravenous pulses of cyclophosphamide?

Recommendation grade: B

There are no differences in renal and patient survival between oral cyclophosphamide and intravenous pulses of cyclophosphamide. Both therapies have been shown to improve renal function and survival in patients with RPGN.

[Summary]

The clinical guideline in Japan recommends immunosuppressive agents with corticosteroids as the initial therapy, considering the clinical grade, patient age, and dialysis requirement. The guideline recommends daily oral cyclophosphamide (25–100 mg/day) or intravenous pulses of cyclophosphamide (250–750 mg/m<sup>2</sup>/day/month) in patients with clinical grade I and II in whom the effects of corticosteroids are not enough, and in patients with clinical grade III and IV who are younger than 70 years. There are no differences in renal and patient survival between oral cyclophosphamide and intravenous pulses of cyclophosphamide, although treatment with intravenous pulses of cyclophosphamide has reduced the rate of relapse and adverse events.

CQ 12. Is immunosuppressive therapy recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN who are receiving dialysis at the time of diagnosis?

Recommendation grade: C1

In patients with ANCA-positive RPGN who are receiving dialysis at the time of diagnosis, immunosuppressive therapy is shown to improve renal function and survival.

Recommendation grade: C1

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases) who are receiving dialysis at the time of diagnosis,

immunosuppressive therapy is shown to improve renal function and survival.

Recommendation grade: not graded

In patients with anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting with RPGN who are receiving dialysis at the time of diagnosis, immunosuppressive therapy may not improve renal survival. However, in patients with pulmonary hemorrhage, immunosuppressive agents are recommended to improve survival.

[Summary]

In patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) who have severe active renal disease, the addition of plasma exchange to cyclophosphamide and glucocorticoid therapy is currently recommended by EULAR (the European League Against Rheumatism) guideline. Even in patients with dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis, the chance of renal recovery is high when they have a high percentage of normal glomeruli. However, as therapy-related deaths usually occur in older patients and in those with poor general condition, carefully decisions for safer treatment regimens are warranted.

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), the combined use of corticosteroids and immunosuppressive agents such as intravenous cyclophosphamide or mycophenolate mofetil is the current standard therapy by ACR (American College of Rheumatology) guideline. Liang reported that 59.3% patients with lupus nephritis with recent-onset renal failure recovered their renal function after 6 months of follow-up, whereas 11.1% had died. As the chronic component of renal function loss is often irreversible with immunosuppressive therapy, renal echogram and renal biopsy should be performed to determine whether the renal failure is reversible.

In patients with anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting with RPGN who are receiving dialysis at the time of diagnosis, immunosuppressive therapy may not improve renal survival. However, in patients with pulmonary hemorrhage, immunosuppressive agents are recommended to improve survival.

CQ 13. Is rituximab recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

Recommendation grade: B

As the initial therapy for ANCA-positive RPGN, addition of rituximab to corticosteroids may improve renal and patient survival. Therefore, rituximab is recommended in cases in which standard therapy cannot be given because of adverse effects, or in those who are refractory to or relapsed after standard therapy (insurance is applicable only for patients with MPA and GPA in Japan).

Recommendation grade: C1

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), there is no evidence to support that treatment with rituximab improves renal function and survival; however, it could be considered if there is no other treatment available (not covered by insurance in Japan).

Recommendation grade: not graded

In patients with anti-GBM antibody disease presenting with RPGN, there is no evidence to support that treatment with rituximab improves renal function and survival.

[Summary]

B-cell-targeted therapy has recently been introduced for patients with ANCA-associated vasculitis, considering that production of ANCA may be involved in the pathogenesis of this disease. Based on the promising results of two recent RCTs, rituximab has just become available in Japan, as well as in the United States and Europe, but only for cases in which standard therapy cannot be given because of adverse effects or in patients who are refractory to or relapsed after standard therapy. However, the patient profiles of renal-limited ANCA-positive or MPO-ANCA-associated RPGN, which is more common in Japan, were not described in those trials. Moreover, there is a substantial risk of infection, as well as concerns about long-term safety concerning the incident risk of malignancy and leukoencephalopathy. Thus, it is necessary to perform screening tests to detect infection and to take preventive measures before starting rituximab. Furthermore, careful follow-up to detect the occurrence of infection and other adverse events is mandatory after the administration of rituximab.

B-cell-targeted therapy has been used for patients with SLE to suppress antibody production and immune complex formation. However, in lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), there

have been no RCTs that demonstrate the superiority of B-cell-targeted therapy over standard immunosuppressive therapy. Therefore, the use of rituximab may be considered only if standard therapy cannot be given because of adverse effects, or in patients who are refractory to or relapsed after standard therapy.

In patients with anti-GBM antibody disease with or without pulmonary hemorrhage, a treatment regimen including rituximab has been attempted for suppressing the production of anti-GBM antibody, and evidence is accumulating that suggests its effectiveness. However, rituximab is usually given concomitant with other drugs such as corticosteroids, cyclophosphamide, and plasmapheresis; thus, at present, there is no sufficient evidence that rituximab itself is actually effective.

CQ 14. Is initial therapy with plasmapheresis recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?
--

Recommendation grade: C1
--------------------------

In patients with ANCA-positive RPGN complicated with advanced renal dysfunction or pulmonary hemorrhage, the addition of plasmapheresis to immunosuppressive therapy as the initial therapy may improve renal function and survival. We recommend the addition of plasmapheresis in such patients.
--

Recommendation grade: C1
--------------------------

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases) in whom the standard therapy is insufficient, the addition of plasmapheresis to immunosuppressive therapy as the initial therapy may improve renal function and survival. We recommend the addition of plasmapheresis in such patients.
---

Recommendation grade: B
-------------------------

In patients with anti-GBM antibody-positive RPGN, the addition of plasmapheresis to immunosuppressive therapy as the initial therapy has improved renal function and survival. We recommend plasmapheresis for these patients.
--

[Summary]

1) ANCA-positive RPGN

ANCA is thought to be involved in the clinical conditions of ANCA-associated vasculitis and RPGN. The removal of ANCA may therefore result in

controlling disease activity and preventing organ damage. The addition of plasmapheresis to the initial therapy with corticosteroids and cyclophosphamide is indicated for patients presenting with advanced kidney failure (serum creatinine, >5.8 mg/dL) or those with diffuse alveolar hemorrhage.

#### 2) Lupus nephritis presenting with RPGN

The addition of plasmapheresis to the initial therapy is indicated for patients in whom the standard therapy (corticosteroids and immunosuppressive agents) is insufficient.

#### 3) Anti-GBM antibody-positive RPGN

We recommend the addition of plasmapheresis for improving renal function and survival in patients with anti-GBM antibody-positive RPGN. On the other hand, in patients with advanced kidney failure or a requirement for dialysis, there is rare evidence that the addition of plasmapheresis improves renal function and survival.

#### 4) Medical care insurance

Patients with SLE presenting with RPGN have insurance coverage for plasmapheresis. However, plasmapheresis for patients with ANCA-positive RPGN and anti-GBM antibody-positive RPGN is not covered by the medical care insurance in Japan.

CQ 15. Do anticoagulant or antiplatelet therapy improve mortality and morbidity in patients with RPGN?
--

Statement: Anticoagulants or antiplatelet therapies may improve mortality and morbidity in patients with RPGN in the condition that they have no hemorrhagic lesions.
---

Recommendation grade: C1 Anticoagulants or antiplatelet therapies are recommended if the patient has no hemorrhagic lesions.
---

Recommendation grade: D Anticoagulants or antiplatelet therapies are not recommended if the patient has any hemorrhagic lesions.
---

[Summary]

The efficacy of anticoagulant or antiplatelet therapy in improving mortality and morbidity in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis has not been established by solid evidences. However, anticoagulants such as

heparin and warfarin or antiplatelet therapies with aspirin and eicosapentaenoic acid were reported to be helpful in the treatment of ANCA-associated vasculitis in some cases. In fact, these agents are sometimes used to prevent thrombosis-associated cardiovascular events, especially in patients treated with steroids. On the other hand, as pulmonary hemorrhage and/or gastrointestinal bleeding can occur as complications in ANCA-associated vasculitis, careful attention should be given to treatment with anticoagulants and antiplatelet drugs.

CQ 16. Do intravenous immunoglobulins (IVIg) improve renal and patient survival in RPGN?

Recommendation grade: C1

Although there is limited evidence showing that IVIg improves renal and patient survival in RPGN, IVIg can be used as an alternative option for patients with refractory ANCA-associated vasculitis or those with concurrent complications such as severe infections when it is advisable to avoid the standard therapy with high-dose steroids and immunosuppressant (off-label use).

[Summary]

IVIg can be used as alternative option for patients with refractory ANCA-associated vasculitis or those with concurrent complications such as severe infections when the optimal standard therapy with high-dose steroids and immunosuppressant is not recommended (off-label use). Sulfonated immunoglobulin has been used according to label directions for refractory peripheral neuropathy caused by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis/Churg-Strauss syndrome since 2010 in Japan, and it has been reported to improve polyneuropathy and cardiac function, as well as to have a steroid sparing effect. In addition, a clinical trial to evaluate the efficacy for MPA with peripheral neuropathy has been initiated. Thus, IVIg might improve renal and patient survival in RPGN, although evidence is lacking thus far and there is a need for further evaluation in clinical trials.

CQ 17. Is maintenance therapy with corticosteroids alone recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

Recommendation grade: A

In patients with ANCA-positive RPGN, low-dose corticosteroids have been

shown to improve renal function and survival. We recommend corticosteroids as maintenance therapy for these patients.

Recommendation grade: A

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), low-dose corticosteroids have been shown to improve renal function and survival. We recommend corticosteroids as maintenance therapy for these patients.

Recommendation grade: B

In patients with anti-GBM antibody glomerulonephritis presenting with RPGN, low-dose corticosteroids have been shown to improve renal function and survival. We recommend corticosteroids as maintenance therapy for these patients.

[Summary]

Maintenance immunosuppressive therapy for RPGN may prevent relapse, although it may also increase the risk of opportunistic infection. Therefore, it is necessary to consider the total duration of treatment and the dose of corticosteroids in maintenance therapy to prevent relapse and opportunistic infection.

#### 1) ANCA-positive RPGN

We recommend a corticosteroid dose of <10 mg/day orally as maintenance therapy, and suggest continuing administration for 12–18 months in patients who remain in complete remission. A study reported that a reduction rate >0.8 mg/month was associated with a higher relapse rate. Shortening the treatment period should be considered in aged or dialysis-dependent patients.

#### 2) Lupus nephritis presenting with RPGN

We recommend continuing low-dose corticosteroids (5–7.5 mg/day) orally as maintenance therapy in patients with lupus nephritis presenting with RPGN.

#### 3) Anti-GBM antibody-positive RPGN

There is rare evidence suggesting the efficacy of low-dose corticosteroids in patients with anti-GBM antibody-positive RPGN. We suggest continuing corticosteroids for 6–12 months as maintenance therapy.

CQ 18. What should be the reduction rate of oral corticosteroids?

Recommendation grade: B

We recommend a reduction of oral prednisolone dose to 20 mg within 8 weeks at the initial therapy and a reduction rate of <0.8 mg/month during maintenance therapy.

[Summary]

We recommend a reduction of the oral prednisolone dose to 20 mg within 8 weeks at the initial therapy to prevent opportunistic infection. However, a too early decrease in the amount of steroid was reported to be a risk factor for relapse, and the recommended reduction rate of the oral prednisolone dose during maintenance therapy is <0.8 mg/month.

CQ 19. Is maintenance therapy with immunosuppressive agents recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

Recommendation grade: B

In patients with ANCA-positive RPGN, the addition of immunosuppressive agents to corticosteroids in the maintenance therapy has been shown to improve renal function and survival. We recommend immunosuppressive agents with corticosteroids as maintenance therapy for these patients.

Recommendation grade: A

In patients with lupus nephritis presenting with RPGN (class IV and some class III cases), the addition of immunosuppressive agents to corticosteroids in the maintenance therapy has been shown to improve renal function and survival. We recommend immunosuppressive agents with corticosteroids as maintenance therapy for these patients.

Recommendation grade: C1

In patients with anti-GBM antibody-positive RPGN, the addition of immunosuppressive agents to corticosteroids in the maintenance therapy may improve renal function and survival. We recommend the use of immunosuppressive agents with corticosteroids as maintenance therapy for these patients.

[Summary]

Maintenance immunosuppressive therapy for patients with RPGN may

prevent relapse; however, it may also increase the risk of opportunistic infection. Therefore, it is necessary to consider immunosuppressive agents as maintenance therapy to prevent relapse and opportunistic infection. We recommend treatment with azathioprine or mizoribine in patients with ANCA-positive RPGN, and mycophenolate mofetil or azathioprine in patients with lupus nephritis presenting with RPGN as maintenance therapy to prevent relapse.

#### 1) ANCA-positive RPGN

The effectiveness of cyclophosphamide along with azathioprine, mizoribine, mycophenolate mofetil, and methotrexate as immunosuppressive agents in patients with ANCA-associated vasculitis has been reported. We recommend either azathioprine or mizoribine in combination with corticosteroids as maintenance therapy in patients with ANCA-positive RPGN, to prevent relapse.

#### 2) Lupus nephritis presenting with RPGN

The effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil as immunosuppressive agents in patients with lupus nephritis has been reported. We recommend either azathioprine or mycophenolate mofetil in combination with corticosteroids as maintenance therapy in patients with lupus nephritis presenting with RPGN, to prevent relapse.

#### 3) Anti-GBM antibody-positive RPGN

There is rare evidence in patients with anti-GBM antibody-positive RPGN. We suggest continuing corticosteroids and immunosuppressive agents (azathioprine, etc.) for 6–12 months as maintenance therapy.

CQ 20. Does trimethoprim/sulfamethoxazole improve renal prognosis and life prognosis?
---

Recommendation grade: A
-------------------------

The use of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) improves life prognosis in RPGN. Therefore, prophylactic use of TMP/SMX is recommended in patients with RPGN treated with immunosuppressive therapy.
---

Recommendation grade: not graded
----------------------------------

The effects of TMP/SMX on renal prognosis have not been clarified.

[Summary]

The rate of pneumocystis pneumonia (PCP) without the prophylactic use of TMP/SMX has been reported to be 4.0% or 17.6% in Japan. In other countries, the rate of PCP has been reported to be 1%, 6%, or 20%. The doses of corticosteroids and cyclophosphamide used may be related with the incidence. The mortality rate after the onset of PCP has been reported to be 9–60%. When TMP/SMX was administered, a 91% reduction of PCP incidence rate was observed and PCP-related mortality was significantly reduced according to a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of PCP prophylaxis for immunocompromised non-HIV-infected patients.

#### I. Disease entity • definition (pathogenesis • pathophysiology)

1. Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1–11.
2. Pedchenko V, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 343–54.
3. Levy JB, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1535–40.
4. Rutgers A, et al. Coexistence of anti—glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase—ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 253—62.
5. Yang R, et al. Antigen and epitope specificity of anti—glomerular basement membrane antibodies in patients with Goodpasture disease with or without anti—neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1338–43.
6. Olson SW, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti—glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1946–52.
7. Belmont HM, et al. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 9–22.

#### II. Diagnosis (symptoms and signs)

1. Matsuo S, et al. Guidelines for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis, second version. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011; 53: 509-55
2. Guidelines for the management of rapidly progressive glomerulonephritis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2002 ; 44 : 55-82 .
3. Shigematsu H, et al. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions : *Clin Exp Nephrol* 1998 ; 2 : 330-8.
4. Joh K, et al. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-91.
5. Berden AE, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1628-36.
6. Chang DY, et al. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis : a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2343-9.
7. Muso E, et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 659-62.
8. Kussmaul A, et al. Ubereinenichtbisherbeschriebeneeigenthumliche Arterienerkrankung ( Periarteritisnodosa ), diemitMorbusBrightii und rapid fortschreitenderallgemeiner-Muskelahmungeinhergeht. *Deutsche Archiv KlinischeMedizin* 1866 ; 1 : 484-518.
9. Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 11017.
10. Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-92.
11. Yoshida M, et al. Report of Clinical Research subcommittee of small and medium-sized vessel vasculitis. Annual Report of the subgroup for intractable vasculitis in the fiscal year of 1998, from Research committee on specified immunological diseases, the Ministry of Health and Welfare of Japan. 1999, 239-46. (Japanese)
12. Koyama A, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity.

Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633–50.

13. Sada KE, Amano M, et al.; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 640-4.

14. Watts R, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA—associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222–7.

15. Sada KE, Yamamura M, et al.; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the associated vasculitides according to the MHLW criteria. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 657-9.

16. Pankhurst T, et al. Malignancy is increased in ANCA—associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 ; 43 : 1532–5.

17. Karube M, et al. ANCA related vasculitis and malignant tumor · Annual Review Jinzo 2007 · Chugai-Igaku-Sha, Tokyo, Japan. 2007 ; 69–75 · (Japanese)

18. Naicker S, et al. Infection and glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 397–414.

19. Iwata Y, et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e11–16.

20. Koyama A, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 207–16.

### III. Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and outcome)

1. Endo M, et al. Estimates of the Number of Patients with Four Progressive Renal Diseases and Epidemiological Study on IgA Nephropathy, Report of Progressive Renal Disease Research 2004, Research on Intractable Disease, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. 2005, 163-7. (Japanese)

2. Watanabe T, et al. National epidemiological survey and Application to the Research on Target Number of the Patient from DPC Database. Report of Progressive Renal Disease Research 2011, Research on Intractable Disease,

the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. 2012, 53-62. (Japanese)

3. Sugiyama H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web—based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 493–503.

4. Yokoyama H, et al. Construction of Japan Kidney Disease Registry and Its Analysis Report of Progressive Renal Disease Research 2008-2010, Research on Intractable Disease, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. 2011, 17-22. (Japanese)

5. Current Status of Dialysis Therapy in Japan as of Dec. 31<sup>st</sup> 2011. Committee of Renal Data Registry, Japanese Society for Dialysis Therapy. (<http://www.jsdt.or.jp>)

6. López-Gómez JM, et al ; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 674–81.

7. McQuarrie EP, et al. Centre variation in incidence, indication and diagnosis of adult native renal biopsy in Scotland. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1524–8.

8. Hedger N, et al. Incidence and outcome of pauci—immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1593–9.

9. Matsuo S, et al. Guidelines for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis, second version. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2011 ; 53 : 509–55 .

10. Koyama A, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633–50.

11. Day CJ, et al. Prediction of ESRD in pauci—immune necrotizing glomerulonephritis : quantitative histomorphometric assessment and serum creatine. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 250–8. 23

#### IV. Treatment

##### 3. Treatment Algorithm

##### 4. Clinical Questions for Treatment

CQ 1. Do the different ANCA assays influence the diagnostic assessment and disease activity evaluation in ANCA-associated vasculitis?

1. Hagen EC, et al. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 743–53. (Level 4)
2. Csernok E, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2004 ; 43 : 174–80. (Level 4)
3. Holle JU, et al. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 1773–9. (Level 4)
4. Trevisin M, et al. *Am J Clin Pathol* 2008 ; 129 : 42–53. (Level 4)
5. Ito-Ihara T, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1027–33. (Level 4)

CQ 2. Do changes in ANCA levels in response to therapy predict disease relapse during the remission period of ANCA-associated vasculitis?

1. Han WK, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079–85. (Level 4)
2. Tomasson G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51 : 100–9. (Level 1)

CQ 3. Is monitoring of anti-GBM antibody levels a useful tool to assess the disease activity and relapse in patients with anti-GBM nephritis and Goodpasture syndrome accompanied by RPGN?

1. Lockwood CM, et al. *Lancet* 1976 ; ( 1 7962 ) : 711–5. (Level 5)
2. Johnson JP, et al. *Am J Med* 1978 ; 64 : 354–9. (Level 5)
3. Johnson JP, et al. *Medicine (e Baltimore)* 1985 ; 64 : 219–27. (Level 2)
4. Yang R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1838–44. (Level 4)
5. Pedchenko V, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 343–54. (Level 4)
6. Jia XY, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 926–33. (Level 4)
7. Herody M, et al. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 249–55. (Level 4)
8. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)
9. Cui Z, et al. *Medicine (Baltimore)* 2011 ; 90 : 303–11. (Level 4)
10. Levy JB, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 573–8. (Level 5)
11. Kalluri R, et al. *Transplantation* 2000 ; 69 : 679–83.

CQ 4. Is renal biopsy useful in determining the treatment strategy for RPGN?

1. Bajema IM, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1751–8. (Level 4)
2. Vergunst CE, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 532–8. (Level 4)
3. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264–74.

(Level 2)

4. Day CJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 250–8. (Level 4)
5. Hauer HA, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1732–42. (Level 4)
6. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2189–97. (Level 2)
7. Berden AE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1628–36. (Level 4)
8. Muso E, et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 659–62. (Level 4)
9. Pagnoux C, et al. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 616–26. (Level 4)
10. Inoue M, et al. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 223–7. (Level 5)
11. Bajema IM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989–95. (Level 4)
12. Joh K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277–91. (Level 4)
13. Johnson JP, et al. *Medicine ( e Baltimore )* 1985 ; 64 : 219–27. (Level 2)
14. Merkel F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 372–6. (Level 4)
15. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)
16. Walker RG, et al. *Q J Med* 1985 ; 54 : 75–89. (Level 4)

CQ 5. Is it recommended that the immunosuppressive treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) be the same as that of ANCA-positive disease?

1. Hedger N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1593–9. (Level 4)
2. Chen M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 599–605. (Level 4)
3. Hauer HA, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 80–9. (Level 5)

CQ 6. Is it recommended that the treatment of PR3-ANCA-positive RPGN be the same as that of MPO-ANCA-positive disease?

1. Yamagata K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 580–8. (Level 4)
2. Harper L, et al. *Rheumatology ( Oxford )* 2005 ; 44 : 495–501. (Level 4)
3. Pagnoux C, et al. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2908–18. (Level 4)

CQ 7. Should special care be given in the treatment of older patients with ANCA-associated RPGN compared with younger patients?

1. Harper L, et al. *Rheumatology ( Oxford )* 2005 ; 44 : 495–501.
2. Yamagata K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 580–8. (Level 4)

CQ 8. Is initial therapy with corticosteroids alone recommended for

improving renal function and survival in patients with RPGN ?

1. Frohnert PP, et al. *Am J Med* 1967 ; 43 : 8–14. (Level 5)
2. Bolton WK, et al. *Am J Med* 1979 ; 66 : 495–502. (Level 5)
3. Couser WG. *Am J Nephrol* 1982 ; 2 : 57–69. (Level 5)
4. Nachman PH, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 33–9. (Level 3)
5. Hogan SL, et al. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 621–31. (Level 4)
6. Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401–9. (Level 2)
7. Lionaki S, et al. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 644–51. (Level 4)
8. Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368–75. (Level 4)
9. Hogan SL, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23–32. (Level 4)
10. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264–74. (Level 4)
11. Austin HA III, et al. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 614–9. (Level 2)
12. Gourley MF, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 549–57. (Level 2)
13. Cui Z, et al. *Medicine ( Baltimore )* 2011 ; 90 : 303–11. (Level 4)
14. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)
15. Johnson JP, et al. *Medicine ( e Baltimore )* 1985 ; 64 : 219–27. (Level 2)

CQ 9. Which of oral corticosteroid or intravenous pulse corticosteroid is recommended as an initial corticosteroid therapy for improving renal function and survival in patients with RPGN?

1. Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401–9. (Level 2)
2. Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368–75. (Level 4)
3. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180–8. (Level 2)
4. Austin HA III, et al. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 614–9. (Level 2)
5. Gourley MF, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 549–57. (Level 2)
6. Houssiau FA, et al. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121–31. (Level 2)
7. Mok CC, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 256–64. (Level 3)
8. Appel GB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103–12. (Level 2)
9. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)
10. Johnson JP, et al. *Medicine ( e Baltimore )* 1985 ; 64 : 219–27. (Level 2)
11. Cui Z, et al. *Medicine ( Baltimore )* 2011 ; 90 : 303–11. (Level 4)

CQ 10. Is initial therapy with immunosuppressive agents recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

1. Nachman PH, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 33–9. (Level 3)

2. Hogan SL, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23–32. (Level 3)
3. De Groot K, et al. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2461–9. (Level 2)
4. Steinberg AD, et al. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 945–50. (Level 2)
5. Houssiau FA, et al. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121–31. (Level 2)
6. Houssiau FA, et al. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 61–4. (Level 2)
7. Chan TM, et al. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1156–62. (Level 2)
8. Ginzler EM, et al. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2219–28. (Level 2)
9. Kamanamool N, et al. *Medicine ( Baltimore )* 2010 ; 89 : 227–35. (Level 1)
10. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)
11. Cui Z, et al. *Medicine ( Baltimore )* 2011 ; 90 : 303–11. (Level 4)

CQ 11. Which is recommended for improving renal and patient survival in RPGN, oral cyclophosphamide or intravenous pulses of cyclophosphamide?

1. de Groot K, et al. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 670–80. (Level 2)
2. Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401–9. (Level 2)
3. Guillevin L, et al. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 2187–98. (Level 2)
4. Haubitz M, et al. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1835–44. (Level 2)
5. Walters GD, et al. *BMC Nephrol* 2010 ; 11 : 12. (Level 1)

CQ 12. Is immunosuppressive therapy recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN who are receiving dialysis at the time of diagnosis?

1. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180–8. (Level 2)
2. Pepper RJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 219–24. (Level 4)
3. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264–74. (Level 2)
4. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2189–97. (Level 2)
5. Kamanamool N, et al. *Medicine ( Baltimore )* 2010 ; 89 : 227–35. (Level 1)
6. Liang L, et al. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 701–6. (Level 4)
7. Hind C, et al. *Lancet* 1983 ; ( 1 8319 ) : 263–5. (Level 4)
8. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)
9. Flores JC, et al. *Lancet* 1986 ; ( 1 8471 ) : 5–8. (Level 5)

CQ 13. Is rituximab recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

1. Specks U, et al. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2836–40. (Level 5)
2. Keogh KA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 180–7. (Level 4)
3. Jones RB, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211–20. (Level 2)
4. Stone JH, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221–32. (Level 2)
5. Jones RB, et al. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2156–68. (Level 4)
6. Berden AE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 313–21. (Level 4)
7. Specks U, et al. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 417–27. (Level 2)
8. Gregersen JW, et al. *Scand J Rheumatol* 2013 ; 42 : 207–10. (Level 4)
9. Mansfield N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 3280–6. (Level 4)
10. Cartin-Ceba R, et al. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3770–8. (Level 4)
11. Rhee EP, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1394–400. (Level 4)
12. Díaz-Lagares C, et al. *Autoimmun Rev* 2012 ; 11 : 357–64. (Level 4)
13. Jónsdóttir T, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2013 ; 52 : 847–55. (Level 4)
14. Melander C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 579–87. (Level 4)
15. Rovin BH, et al. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1215–26. (Level 2)
16. Pepper R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3717–23. (Level 4)
17. Condon MB, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1280–6. (Level 4)
18. Li EK, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 892–8. (Level 2)
19. Syeda UA, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2013 ; 42 : 567–72. (Level 5)

CQ 14. Is initial therapy with plasmapheresis recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

1. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180–8. (Level 2)
2. Szpirt WM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 206–13. (Level 2)
3. Walters GD, et al. *BMC Nephrol* 2010 ; 11 : 12. (Level 1)
4. Walsh M, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 566–74. (Level 1)
5. Yamagata K, et al. *J Clin Apher* 2005 ; 20 : 244–51. (Level 4)
6. Wei N, et al. *Lancet* 1983 ; 1 (8314–5) : 17–22. (Level 2)
7. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1373–9. (Level 2)
8. Euler HH, et al. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1784–94. (Level 5)
9. Yamaji K, et al. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 298–305. (Level 5)
10. Loo CY, et al. *Transfus Apher Sci* 2010 ; 43 : 335–40. (Level 2)
11. Cui Z, et al. *Medicine (Baltimore)* 2011 ; 90 : 303–11. (Level 4)
12. Flores JC, et al. *Lancet* 1986 ; 1 (8471) : 5–8. (Level 5)

CQ 15. Do anticoagulant or antiplatelet therapy improve mortality and

morbidity in patients with RPGN?

1. BP Silfverskiöld. *Scand Arch Physiol* 1940 ; 175–82.
2. Kleinerman J. *Lab Invest* 1954 ; 3 : 495–508.
3. Vassalli P, et al. *Am J Pathol* 1964 ; 45 : 653–77.
4. Halpern B, et al. *Nature* 1965 ; 205 : 257–9.
5. Kincaid–Smith P, et al. *Lancet* 1968 ; 2 ( 7583 ) : 1360–3. (Level 5)
6. Arieff AI, et al. *Arch Intern Med* 1972 ; 129 : 77–84. (Level 5)
7. Brown CB, et al. *Lancet* 1974 ; 2 ( 7890 ) : 1166–72. (Level 5)
8. Fye KH, et al. *Arch Intern Med* 1976 ; 136 : 995–9. (Level 5)
9. Cunningham RJ III, et al. *Pediatr Res* 1980 ; 14 : 128–32. (Level 5)
10. Hirahashi J, et al. *Ann Intern Med* 2012 ; 156 : 755–6. (Level 5)
11. Taji Y, et al. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 268–73.
12. Liu XJ, et al. *Intern Med* 2011 ; 50 : 2503–10.
13. Kessenbrock K, et al. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623–5.
14. Hakkim A, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 9813–8.
15. Clark SR, et al. *Nat Med* 2007 ; 13 : 463–9.
16. Fuchs TA, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 15880–5.

CQ 16. Do intravenous immunoglobulins (IVIg) improve renal and patient survival in RPGN?

1. Martinez V, et al ; French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 308–17. (Level 3)
2. Jayne DR, et al. *QJM* 2000 ; 93 : 433–9. (Level 2)
3. Muso E, et al. *Jpn J Infect Dis* 2004 ; 57 : S17–8. (Level 3)
4. Ito–Ihara T, et al. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 102 : c35–42. (Level 3)

CQ 17. Is maintenance therapy with corticosteroids alone recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

1. Frohnert PP, et al. *Am J Med* 1967 ; 43 : 8–14. (Level 4)
2. Bolton WK, et al. *Am J Med* 1979 ; 66 : 495–502. (Level 4)
3. Couser WG. *Am J Nephrol* 1982 ; 2 : 57–69. (Level 5)
4. Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368–75. (Level 4)
5. Nachman PH, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 33–9. (Level 3)
6. Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401–9. (Level 2)
7. Walsh M, et al. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 1166–73. (Level 1)
8. Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 394–404. (Level 4)

9. Austin HA III, et al. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 614–9. (Level 2)
10. Gourley MF, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 549–57. (Level 2)
11. Houssiau FA, et al. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121–31. (Level 2)
12. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)

CQ 18. What should be the reduction rate of oral corticosteroids?

1. Walsh M, et al. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 1166–73. (Level 1)
2. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36–44. (Level 2)
3. Wada T, et al. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 545–51. (Level 4)
4. Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 394–404. (Level 4)

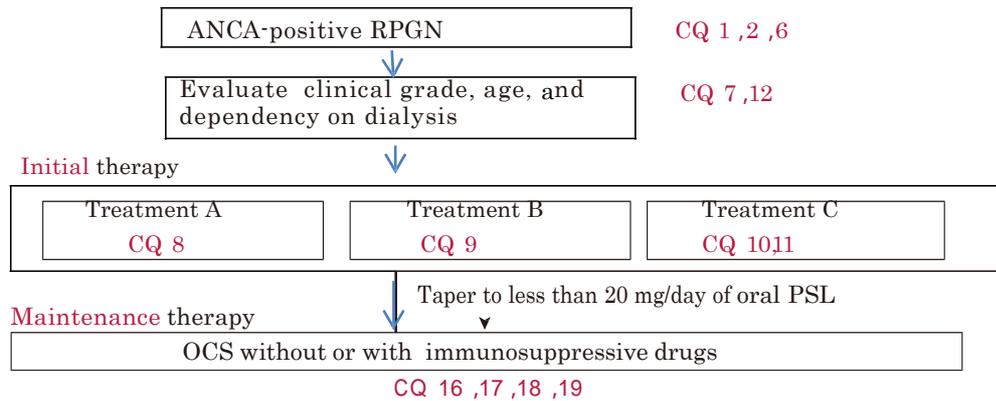
CQ 19. Is maintenance therapy with immunosuppressive agents recommended for improving renal function and survival in patients with RPGN?

1. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36–44. (Level 2)
2. Hirayama K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57–63. (Level 5)
3. Langford CA, et al. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2666–73. (Level 4)
4. Langford CA, et al. *Am J Med* 2003 ; 114 : 463–9. (Level 4)
5. Hiemstra TF, et al. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381–8. (Level 2)
6. Houssiau FA, et al. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2083–9. (Level 2)
7. Dooley MA, et al. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1886–95. (Level 2)
8. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033–42. (Level 4)

CQ 20. Does trimethoprim/sulfamethoxazole improve renal prognosis and life prognosis?

1. Itabashi M, et al. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 115 : c21–c27. (Level 4)
2. Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 394–404. (Level 3)
3. Reinhold-Keller E, et al. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1021–32. (Level 4)
4. Ognibene FP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 795–9. (Level 4)
5. Guillevin L, et al. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 2187–98. (Level 2)
6. Green H, et al. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 1052–9. (Level 1)
7. Stegeman CA, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 4 : 335 : 16–20. (Level 2)
8. Delanaye P, et al. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 119 : c187–93. (Level 5)

Figure 1. Treatment algorithm for ANCA-positive RPGN and CQs  
 (changed from reference: the RPGN clinical practice guide 2011 by the Progressive Renal Disease Research, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan )



\* For older patients over 70 years, lower-grade treatment may be considered including the regimen without pulse methylprednisolone

\* At the specialized hospital, higher-grade treatment may be considered under careful management irrespective of age and clinical grades.

Please see other treatments (CQ 13 for Rituximab therapy, CQ 14 for Plasma exchange therapy, CQ15 for anti-coagulation and anti-platelet therapy, and CQ20 for co-trimoxazole therapy).

RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis PSL: prednisolone OCS: oral corticosteroid

# CQ on diagnosis and treatment

Table 1. Treatment choices by clinical grades, age, and dependency on dialysis

Clinical grade	Age ≥ 70 years or on dialysis	Age < 70 years and not on dialysis
□ or □	A	B
□ or □	B	C

Table 2. The clinical grading system for predicting RPGN patient prognosis

Clinical Score	Serum creatinine ( mg / dL )*	Age ( years )	Lung involvement	Serum CRP ( mg / dL )*
0	[ Cr ] < 3	< 60	No	< 2.6
1	3 [ Cr ] < 6	60-69	Yes	2.6-10
2	6 [ Cr ]	70		> 10
3	Dialysis			

\*values at the time of treatment initiation

Clinical grade	Total scores
□	0 ~ 2
□	3 ~ 5
□	6 ~ 7
□	8 ~ 9

## CQ on diagnosis and treatment

Table 3. Treatment regimen

Grade	Treatment regimen
A	Oral corticosteroid alone (Prednisolone 0.6-1.0 mg / kg / day)
B	Pulse Methylprednisolone, followed by oral corticosteroid (Pulse methylprednisolone 500-1,000 mg i.v. daily × 3 days, followed by oral prednisolone 0.6-0.8 mg/kg/day)
C	Pulse Methylprednisolone, followed by oral corticosteroid + oral CY (Pulse methylprednisolone 500-1,000 mg i.v. daily × 3 days, followed by oral prednisolone 0.6-0.8 mg/kg/day + oral CY 25-100 mg/day)

Table 4. Pulsed CYC reductions for renal function and age

Age (years)	Creatinine, 1.7-3.4 mg / dL	Creatinine, 3.4-5.7 mg / dL
<60	15 mg / kg / pulse	12.5 mg / kg / pulse
60-70	12.5 mg / kg / pulse	10 mg / kg / pulse
70	10 mg / kg / pulse	7.5 mg / kg / pulse

( adapted from BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis, 2014 )

# CQ on diagnosis and treatment

The algorithm for diagnosis and treatment with corresponding CQs are shown in Figure 2.

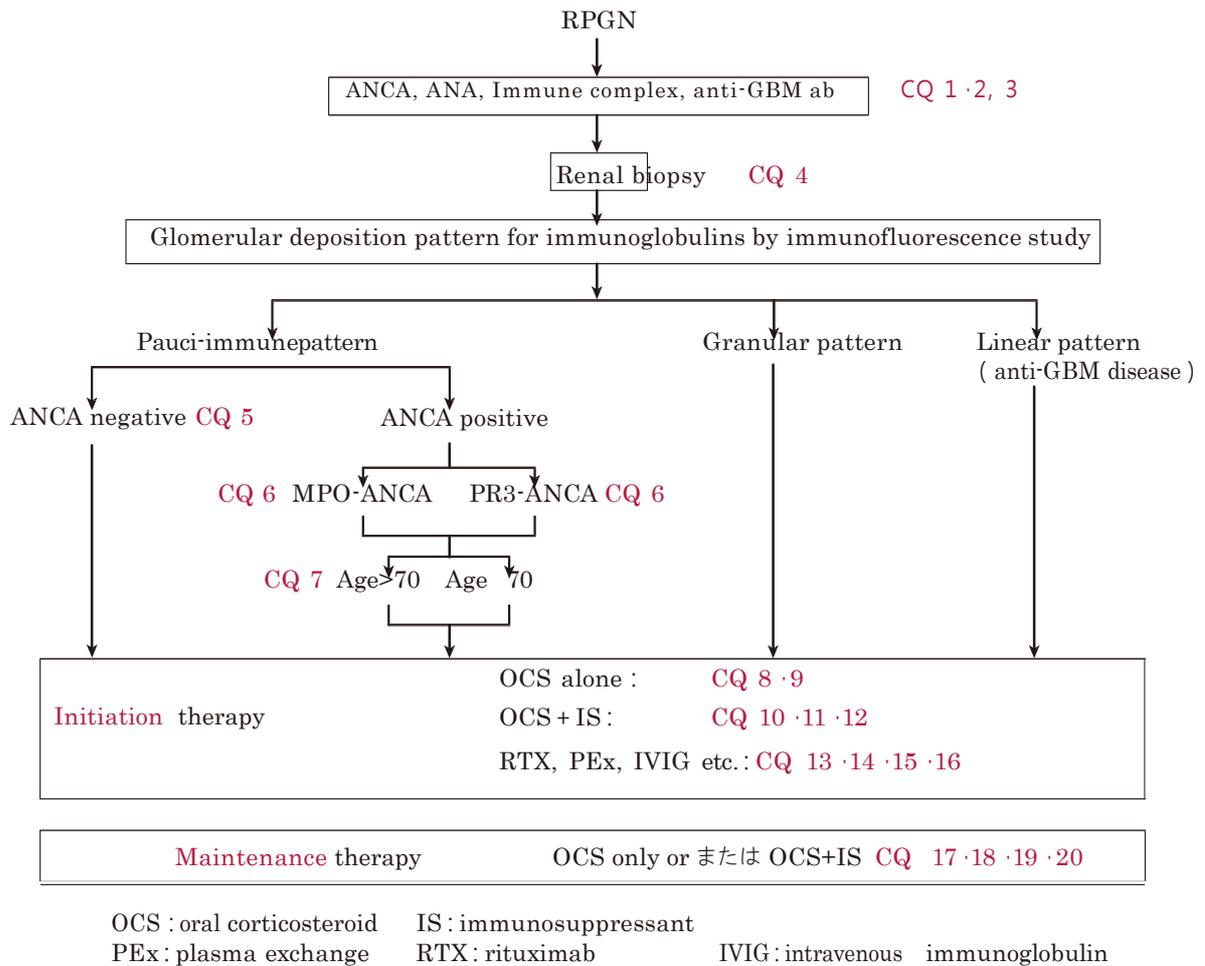


Figure 2. Differential diagnosis of RPGN and treatment options.

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Nephrotic Syndrome 2014

July 27<sup>th</sup>, 2015

## Authors

### Clinical Guidelines for IgA Nephropathy 2014 Advisory Committee

#### Committee chairman

Shinichi Nishi Kobe University

#### Committee member

Yoshifumi Ubara Tranonon Hospital

Yasunori Utsunomiya Jikei University

Koichi Okada Saitama Medical University

Yoko Obata Nagasaki University

Hiroyasu Kai Tsukuba University

Hideyasu Kiyomoto Tohoku University

Shin Goto Niigata University

Tsuneo Konta Yamagata University

Yoshie Sasatomi Fukuoka University

Yoshinobu Sato Japan Community Health care  
Organization Sendai Hospital

Tomoya Nishino Nagasaki University

Kazuhiko Tsuruya Kyushu University

Kengo Furuichi Kanazawa University

Junichi Hoshino Toranomon Hospital

Yasuhiro Watanabe Saitama Medical Hospital

#### Chief Chairman of the Clinical Practice Guidelines for Progressive Kidney Diseases

Kenjiro Kimura St. Marianna University

Leader of the Research for Progressive Kidney Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare

Seiichi Matsuo Nagoya University

Cooperative Medical Society

The Japanese Association for Infectious Diseases

The Japanese Society for Pediatric Nephrology

The Japanese Society of Nephrology

## Preface

### 1. Background of this guideline

In Japan, original researches on nephrotic syndrome (NS) were initially performed by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) NS research group. The first definition of NS was reported by the MHLW NS research group in 1973. Subsequently, the criteria for treatment effects were documented in 1974. Based on the continued clinical researches and social actions by the HLWM NS research group, the definition of refractory NS was determined in 1999. NS already treated with various agents, including steroids, that does not reach complete or incomplete remission within 6 months after the initiation of treatment is known as refractory NS.

In 2002, the HLWM NS research group published the “Guideline for Refractory Nephrotic Syndrome (Adult Cases).” This was the first NS guideline in Japan. Consequently, this group and the Japanese Society of Nephrology (JSN) published the second guideline, “Guideline for Nephrotic Syndrome,” in 2011. Currently, the collaborative working group of the MHLW and JSN aimed to publish and establish the third NS guideline in 2014. The new guideline aims to provide recommendations in clinical settings according to evidence-based medicine and it uses a description of clinical questions (CQs) according to the policy of publication for the clinical practice guidelines of the Medical Information Network Distribution Service (MINDS).

In 2012, an international guideline for glomerulonephritis, including NS, the “Guideline for Glomerulonephritis,” was published by the Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). Thus, the working group of the third NS guideline examined the contents of the KDIGO guideline as an important reference and re-evaluated Japanese treatment strategy in the past and the contents of previous guidelines already published in our country. We attempted that the third clinical guideline was considered to be appropriate for recent clinical practices for NS in Japan.

### 2. The Intended Purpose, Anticipated Users, and Predicted Social Significance of the Guidelines

The third NS guideline is intended as a reference for physicians engaging in the treatment of patients with NS. Practical clinical information on NS was included in this guideline for both specialists and nonspecialists of nephrology.

We described essential knowledge concerning NS in the first part and proposed many CQs associated with treatment in the later part. The response to each question was written as a statement with a recommendation grade. In the last part, we proposed a summary of a treatment strategy. In this summarized strategy, we proposed new treatment ideas based on previous ideas. The new strategy with algorithm figures may be helpful for the decision for treatment by physicians seeing nephrotic patients.

We found only limited articles on the treatments of adults with NS. The number of subjective patients was small in these articles. Therefore, the strategy addressed in this guideline did not absolutely force physicians to follow the stereotyped protocol, but rather we expected that our strategy would be helpful in decision making for the treatment of an individual patient with NS. Because aging patients with NS having various complications are increasing, the individual decision for the treatment of each patient is also necessary. We want to strongly insist that this guideline is not a decision basis for medical malpractice lawsuits or trials.

## 2. Patients within the scope of the guidelines

This guideline is intended as a reference for the treatment of patients with primary NS. In the preparation process of the guideline, we used evidence articles of pediatric patients if we could not find evidence articles of adult patients. In a part of the guideline, we referred to non-nephrotic cases. Recurrent NS occurring after kidney transplantation and NS associated with pregnancy were excluded from this guideline. For pregnant cases with NS, we hope that you refer to the “Clinical Guideline for Pregnancy of Kidney Disease Patients” that was edited by the JSN.

## 3. Preparation procedure

At first, we collected evidence articles available for guideline preparation. The working group of the NS guideline was set up. Nephrologists with sufficient knowledge and experience voluntarily participated in this working group.

On September 9, 2011, a progressive kidney disease research group supported by the MHLW research foundation, which acts to control refractory disease, opened the first collaborative meeting concerning 4 major nephrology diseases, including IgAN, NS, rapidly progressive glomerulonephritis, and polycystic kidney disease. Dr. Tsuguya Fukui, the president of St. Luke’s

International Hospital, was invited as an adviser of this meeting. The members of the 4 working groups of the guideline learned the significant meaning of the guideline and the procedures for guideline preparation from his lecture. Thereafter, we began to write our guideline using common concepts.

Consequently, our working group of the NS guideline determined CQs with the Delphi method and free cross-talk communication. The survey of reference articles was performed using the PubMed database. For a basic survey, evidence articles were collected from already published papers until July 2012, and important articles were selected on demand from papers published after July 2012. Through several working group meetings and E-mail discussions, our working group summarized the contents of the NS guideline. In addition, several collaborative meetings concerning the 4 major kidney diseases, IgAN, NS, rapidly progressive glomerulonephritis, and polycystic kidney disease, were opened. In these meetings, the first CQs were properly revised. From August 2013 to October 2013, our working group asked for a review of the guideline by designated reviewers belonging to related academic societies. At the same time, we announced that we welcomed public comments from the members of the JSN. According to the suggestions from reviewers and public comments, we revised our guideline, established the final version, and publically answered the comments on the home page of the JSN.

#### 4. Contents of the guideline

The contents of this guideline are related to those in Chapter 11 of the “2013 CKD Clinical Guideline Based on Evidence” and the guidelines for the 4 major kidney diseases, IgA nephropathy, NS, rapid progressive glomerulonephritis, and polycystic kidney, which were created based on research on progressive kidney diseases that was funded by scientific research aid from the MHLW.

#### 5. Evidence levels and recommendation grades

Evidence was classified into 6 levels based on study design, and it was arranged roughly from the most reliable study type (Level 1) to the least reliable (Level 6). These levels do not necessarily represent rigorous scientific standards; they are intended for use as a convenient reference for quickly assessing the significance of various clinical data during the physician's

decision-making process.

[Evidence Levels]

Level 1: Systematic review/meta-analysis.

Level 2: At least 1 randomized controlled trial (RCT).

Level 3: A non-RCT.

Level 4: An analytical epidemiologic study (cohort study or case-control study) or a single-arm intervention study (no controls).

Level 5: A descriptive study (case report or case series).

Level 6: Opinion of an expert committee or an individual expert, which is not based on patient data.

However, for systematic review/meta-analysis, the evidence level was decided based on the designs of underlying studies. If underlying study designs were mixed, the lowest level underlying the study was used to determine the overall evidence level. For example, meta-analysis of cohort studies would be Level 4, but the same Level 4 would also be assigned to meta-analysis including both RCTs and cohort studies.

In addition, a decision based on committee consensus was that all subanalyses and post hoc analyses of RCTs should be categorized at evidence Level 4. Accordingly, it was decided that the evidence level of findings representing the primary endpoints of a RCT would be Level 2, but that the evidence level of findings that were determined through subanalysis or post hoc analysis of that RCT would be Level 4.

When a statement related to a certain treatment was presented, consideration was given to the level of evidence serving as the basis of that statement, and a recommendation grade was assigned as follows:

[Recommendation Grades]

Grade A: Strongly recommended because the scientific basis is strong.

Grade B: Recommended because there is some scientific basis.

Grade C1: Recommended despite having only a weak scientific basis.

Grade C2: Not recommended because there is only a weak scientific basis.

Grade D: Not recommended because scientific evidence shows treatment to be ineffective or harmful.

If we found only a weak scientific basis for a certain statement concerning treatment, the members of the committee discussed the matter and decided on C1 or C2 for the recommendation grade. Thus, discrimination between C1 and C2 statements was based on expert consensus.

## 7. Issues on the preparation of this guideline

### (1) Little evidence on Japanese patients

Compared with evidence articles regarding NS in foreign adult patients and Japanese children, evidence articles concerning Japanese adults with NS are less. Therefore, our statements were strongly affected by evidence from overseas countries and children with NS. It is doubtful whether the evidence from overseas country is suitable for Japanese nephrotic patients. Therefore, we paid careful attention to differences in the clinical status of NS between overseas countries and Japan. In Japan, observational and intervention studies of adults with NS have gradually progressed, and further active studies are expected in this field.

### (2) Compatibility with the CKD clinical guideline and past NS guidelines

We paid careful attention to compatibility with the contents of Chapter 11 of the “2013 CKD Clinical Guideline.” There were no major conflict points between the current guideline and the past 2 guidelines, the “Guideline for Refractory Nephrotic Syndrome (Adult Cases)” and the “Guideline for Nephrotic Syndrome.” The current guideline was prepared according to the policy of the MINDS. The previous Japanese NS guidelines were not compliant with that policy. Therefore, some statements of the current guideline were distinct from the statements of previous guidelines. The statements and algorithm of this guideline were determined by mutual understanding of members belonging to the working group.

### (3) Issues on medical resources

In general, the clinical guideline must consider medical resources associated with recommended statements. However, the current guideline did not discuss issues on medical cost; thus medical financial problems did not affect the contents of our guideline. In the next guideline, this point may be included.

### (4) Guideline reflecting the opinions of patients

During the preparation processes of the clinical guideline, we needed to introduce the opinions of patients. However, this time, we unfortunately could not include the opinions of patients. We should refer to the opinions of

patients in the next guideline, particularly in the case that the guideline is used for patients.

#### 8. Financial sources and conflict of interest

All financial sources for this guideline were paid by the JSN and used for traffic fees, conference fees, etc. No payments were made to the members of the working group of this guideline.

All members of the working group of the guideline submitted documents for their conflicts of interest to the JSN. The submitted documents were kept with the JSN. We were asked to revise the guideline according to the suggestions from many reviewers from associated societies to avoid conflicts of interest. We asked for public comments from the members of the JSN. Finally, we revised this guideline referring to the suggestions from reviewers.

#### 9. Publication and Future Revisions

##### (1) Public information on the guideline

This guideline was published in the Japanese version of the journal of the JSN and was concurrently released as a book in Japanese (by Tokyo Igakusha, Tokyo). This guideline was also uploaded to the homepage of the JSN. An English-translated condensed version was published in *Clinical and Experimental Nephrology*, which is the English version of the journal of the JSN. We hope this guideline will also be published on the MINDS website. Finally, we are planning to inform general physicians and medical staff regarding the contents of this guideline for the purpose of education them on the clinical strategy for NS.

##### (2) Practice and adherence to this guideline

We are planning to evaluate the states of practice and adherence to this guideline through a survey on the practical acts in the issue with grade B recommendation.

##### (3) Setting of necessary research themes in the future

From the statements with a C1 recommendation, we will choose new research questions and determine the necessary research themes in the CKD field. This point will be discussed in the Committee of CKD Action of the JSN. Active clinical research on the treatment strategy that focuses on Japanese adult patients with NS using approved immunosuppressive agents in our country are absolutely necessary because our country has approved only

limited immunosuppressive agent use in the insurance system compared with overseas countries.

(4) Plan for revision

Revision of this guideline should be done 3 or 5 years later because new evidence is gradually increasing and new immunosuppressive agents are expected to be approved in the insurance system. At that time, we must document information from the perspective of patients and medical economy.

## Content

### I. Disease entity • Definition (Pathogenesis)]

### II. Diagnosis

1. Symptomatology • Clinical manifestation
2. Laboratory findings

### III. Epidemiology • Prognosis

1. Incidence • Prevalence • Recurrence rate
2. Remission rate • Nonresponsive rate • Renal prognosis
3. Incidence of complication

### IV. Treatment

1. Clinical questions for treatment

#### 1) Minimal change nephrotic syndrome • Focal segmental glomerulosclerosis

CQ 1. Is oral steroid recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in minimal change nephrotic syndrome?

CQ 2 . Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in minimal change nephrotic syndrome?

CQ 3 . Is steroid therapy recommended for reducing urinary protein and preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis?

CQ 4. Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis?

CQ 5. Is the addition of immunosuppressive agents recommended for reducing urinary protein level or preventing the decline of renal function in frequently relapsing nephrotic syndrome?

CQ 6. Are immunosuppressive agents administered in conjunction with steroids recommended for reducing urinary protein and preventing the decline of renal function in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis?

## 2) Membranous nephropathy

CQ 7. Is no treatment or supportive treatment alone without immunosuppressive agents recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy with nephrotic syndrome?

CQ 8. Is steroid-alone treatment recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

CQ 9. Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

CQ 10. Is mizoribine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

CQ 11. Are alkylating agents recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

CQ 12. Are conservative treatments recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy showing a non-nephrotic range of proteinuria?

## 3) Membranoproliferative glomerulonephritis

CQ 13. Is steroid treatment recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis showing nephrotic syndrome?

## 4) Steroid treatment

CQ 14. Is oral steroid treatment recommended during intervals between steroid pulse treatments (i.e., at days when no steroid pulse treatment is given)?

CQ 15. Is the increase of oral steroid doses or the change of administration routes recommended for patients with systemic edema?

CQ 16. Is alternate-day administration as a means of steroid dose reduction effective for inhibiting the incidence of adverse effects?

CQ 17. Is reducing the steroid dose compared with that of the first treatment recommended for the treatment of recurrent nephrotic syndrome?

CQ 18. Is there a standard period for steroid maintenance therapy after

nephrotic syndrome has remitted?

5) Immunosuppressive agents not allowed by medical insurance (at the time of description of this guideline in 2013)

CQ 19. Is rituximab recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

CQ 20. Is mycophenolate mofetil recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

CQ 21. Is azathioprine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

6) Nephrotic syndrome in the elderly

CQ 22. Are immunosuppressive agents recommended for elderly patients with nephrotic syndrome?

7) Adjunctive and supportive treatments

CQ 23. Are renin-angiotensin system (RAS) inhibitors recommended for reducing urinary protein level in nephrotic syndrome?

CQ 24. Are diuretics recommended for reducing edema in nephrotic syndrome?

CQ 25. Is albumin administration recommended to improve hypoalbuminemia in nephrotic syndrome?

CQ 26. Are antiplatelet and anticoagulant agents recommended for reducing urinary protein level and preventing thrombosis in nephrotic syndrome?

CQ 27. Are statins recommended to improve dyslipidemia and life prognosis in nephrotic syndrome?

CQ 28. Is ezetimibe recommended to improve lipid metabolism abnormalities and life prognosis in nephrotic syndrome?

CQ 29. Is low-density lipoprotein (LDL) apheresis recommended for reducing urinary protein levels in refractory nephrotic syndrome?

CQ 30. Is the extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) recommended for refractory edema and ascites in nephrotic syndrome?

CQ 31. Is the trimethoprim-sulfamethoxazole combination recommended for preventing infectious disease during immunosuppressive therapy in nephrotic syndrome?

CQ 32. Is immunoglobulin supply recommended for preventing infectious disease in nephrotic syndrome?

CQ 33. Is treatment with antitubercular agents recommended for preventing tuberculous infection in nephrotic syndrome?

CQ 34. Is immunosuppressive therapy recommended for patients with hepatitis B-positive nephrotic syndrome?

#### 8) Lifestyle and dietary instruction

CQ 35. Is the prevalence rate of cancer in patients with membranous nephropathy higher than that in the general population?

CQ 36. Is bed rest/exercise restriction recommended in nephrotic syndrome?

CQ 37. Is vaccination recommended in patients with nephrotic syndrome during treatment with corticosteroids and immunosuppressive drugs?

CQ 38. Are there any preventive measures against steroid-induced femoral head necrosis in nephrotic syndrome?

CQ 39. Is the avoidance of mental stress recommended to prevent the onset and relapse of nephrotic syndrome?

CQ 40. Is a fat-restricted diet recommended to improve dyslipidemia and life prognosis in nephrotic syndrome?

## I. [Disease entity • Definition (Pathogenesis)]

Nephrotic syndrome is a clinical syndrome showing specific features of heavy proteinuria and hypoalbuminemia or hypoproteinemia as its consequence. It is caused by increased permeability of serum protein through the damaged basement membrane in the renal glomerulus. The definition of nephrotic syndrome includes both massive proteinuria ( $\geq 3.5$  g/day) and hypoalbuminemia (serum albumin  $\leq 3.0$  g/dL) (Table 1,4). Primary nephrotic syndrome has no background diseases, whereas secondary nephrotic syndrome has any background diseases. As a result of massive proteinuria and hypoalbuminemia, this syndrome is frequently accompanied by edema, dyslipidemia, abnormalities in coagulation/fibrinolysis, reduced renal function, and immunological disorders. The effect of treatment is determined by the urinary protein level after treatment (Table 2,3).

## II. [Diagnosis]

### 1. Symptomatology • Clinical condition

The predominant symptom of nephrotic syndrome is edema. In the early phase, edema appears in local parts such as the eyelids; in the advanced phase, generalized edema occurs with pleural effusion and ascites. Nephrotic syndrome is sometimes induced by upper respiratory infection or allergic reaction provoked by insect bites. It is important to evaluate the possibilities of secondary glomerular diseases in elderly patients with nephrotic syndrome.

### 2. Laboratory findings

Patients with nephrotic syndrome show various urinary abnormalities and renal dysfunction (Table 5,6). The degrees of proteinuria and hematuria differ with each histological type of nephrotic syndrome. High urinary specific gravity and various kinds of cast formation, including hyaline, granular, waxy, and fatty, are frequently noticed in nephrotic syndrome. Hematological abnormalities such as hypoalbuminemia, hypercholesterolemia, renal and liver dysfunction, electrolyte disorders, coagulation/fibrinolysis disorders, hormonal disorders, and anemia are usually found in patients with nephrotic syndrome.

### III. [Epidemiology · Prognosis]

#### 1. Incidence · Prevalence · Recurrence rate

The researchers of the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and the Working Group for the Renal Biopsy Database of the Japanese Society of Nephrology had set up the J-RBR/J-KDR (Japan Renal Biopsy and Kidney Disease Registry) since 2007, and the epidemiology of nephrotic syndrome in Japan was gradually revealed. In the analysis of cases registered to the J-RBR until the end of 2010, primary glomerular disease was the most frequently occurring glomerular disease and diabetic nephropathy was the most frequent among the secondary glomerular diseases. The total cases of membranous nephropathy (MN) and minimal change nephrotic syndrome (MCNS) were close to 80% among the primary glomerular diseases. In the analysis of nephrotic syndrome patients aged  $\geq 65$  years, the ratios of diabetic nephropathy and amyloid nephropathy were highest, next to primary glomerular disease .

MCNS, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), MN, and membranoproliferative glomerulonephritis are known to relapse frequently. However, a wide range of relapse rates was reported in previous articles; thus, prospective follow-up surveys such as the Japanese Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) are expected to provide precise rates.

#### 2. Remission rate · Nonresponsive rate · Renal prognosis

Remission rates, nonresponsive rates, and prognosis vary across the histological types of nephrotic syndrome. MCNS shows a higher remission rate of  $\geq 90\%$ , whereas the recurrence rate is also higher at 30–70%. Compared with MCNS, FSGS shows a lower remission rate and poorer renal prognosis resulting in end-stage renal disease. About half of the cases of FSGS are nonresponders to steroid treatment. The responsive rates and renal prognosis vary across the variant types of FSGS. In the data in Japan, the renal survival rate was 33.5% at the 20-year follow-up examination. MN showed a high remission rate in Japanese patients. Complete or incomplete remission by single steroid treatment was achieved in 73.1%. Approximately 30% of cases showed spontaneous remission. However, the renal survival rate was 59% at the 20-year follow-up examination.

#### 3. Incidence of complications

Various complications develop in patients with nephrotic syndrome. Although cohort studies performed abroad revealed a high incidence of cardiovascular events, the actual state in Japan seems to be different. Treatment with glucocorticoids and/or immunosuppressants, and nephrotic syndrome itself, often make patients susceptible to infection, the true rate of which remains to be determined. Reports from abroad also highlighted a high incidence of thromboembolic events. Furthermore, the westernized lifestyle makes the Japanese population more susceptible to thrombosis and therefore should receive research attention. Malignant tumors have been considered a common complication in patients with nephrotic syndrome. However, according to recent surveys, the co-occurrence rate of malignant tumors with nephrotic syndrome seems relatively low in Asian countries such as Japan and China compared with that in Western countries. Acute renal failure is another representative complication in patients with nephrotic syndrome, especially in the elderly.

#### V. [Clinical Questions for Treatment]

##### 1. Treatment of glomerular diseases

[Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis]

CQ1. Is oral steroid recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in minimal change nephrotic syndrome?
--

Recommendation grade: B
-------------------------

In minimal change nephrotic syndrome, we recommend oral steroids be prescribed for reducing urinary protein level at the initial treatment.
---

Recommendation grade: C1
--------------------------

In minimal change nephrotic syndrome, we recommend oral steroid alone be prescribed for preventing the acute decline of renal function at the initial treatment.
--

Recommendation grade: not graded
----------------------------------

Steroid pulse therapy may be considered when absorption of oral steroids seems difficult.
---

[Summary]

Oral steroid therapy is usually administered as the initial treatment for

minimal change nephrotic syndrome. In the evaluation of efficacy, a high response rate of  $\geq 90\%$  was found. Steroid pulse therapy may be considered when absorption of oral steroids seems difficult because of intestinal edema, diarrhea, and other conditions.

CQ2. Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in minimal change nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In minimal change nephrotic syndrome, we recommend prescribing cyclosporine with steroid for reducing urinary protein level in steroid-resistant and relapsing cases.

Recommendation grade: not graded

However, it is not clear whether cyclosporine is effective for preventing the decline of renal function.

[Summary]

Compared to steroid alone treatment, the combination treatment of cyclosporine and steroid is effective for reducing urinary protein level and shortening the duration of achieving remission in relapsing cases of minimal change nephrotic syndrome. However, it is not clear whether cyclosporine is effective for preventing the decline of renal function.

CQ3. Is steroid therapy recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis?

Recommendation grade: C1

In focal segmental glomerulosclerosis, we recommend steroid therapy be prescribed for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function at the initial treatment.

Recommendation grade: not graded

Steroid pulse therapy may be considered when absorption of oral steroids seems difficult.

[Summary]

Oral steroid therapy as an initial treatment is effective for focal segmental glomerulosclerosis, showing a remission induction rate of 20–50%. However, the efficacy of steroids varies depending on histological variants. The

concomitant use of immunosuppressants is necessary for steroid-resistant cases.

CQ4. Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis?

Recommendation grade: C1

In focal segmental glomerulosclerosis, we recommend the combination treatment of cyclosporine and steroid be prescribed for reducing urinary protein level.

Recommendation grade: not graded

The combination treatment of cyclosporine and steroid seems to be effective for preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis.

[Summary]

The combination treatment of cyclosporine and steroid is effective for inducing remission in focal segmental glomerulosclerosis. Evidence showing that the combination treatment of cyclosporine and steroid is effective for preventing the decline renal function is limited; however, some extent of efficacy is expected. The possibilities of cyclosporine nephrotoxicity with the long-term use of the drug are unclear.

CQ5. Is the addition of immunosuppressive agents to steroid recommended for reducing urinary protein level or preventing the decline of renal function in frequently relapsing nephrotic syndrome

Recommendation grade: C1

In frequently relapsing nephrotic syndrome in adults, we recommend cyclosporine or cyclophosphamide be additionally prescribed with steroid for reducing urinary protein level.

Recommendation grade: C1

The addition of mizoribine to steroid decreases the relapse rate of frequently relapsing nephrotic syndrome in children; however, it is not known whether the same is true in adults. Mizoribine may be considered depending on the cases.

Recommendation grade: not graded

It is not clear whether the addition of cyclosporine, cyclophosphamide, or mizoribine to steroid can inhibit the decline in renal function.

[Summary]

The addition of oral cyclosporine or cyclophosphamide to steroid is effective for the reduction of urinary protein level in frequently relapsing nephrotic syndrome in adults. However, the efficacy of mizoribine is unknown. Although renal function might be preserved by maintaining complete remission, there is no clear evidence indicating that these additional immunosuppressive agents are effective for preventing the decline of renal function.

CQ6. Are additional immunosuppressive agents to steroid recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis?

Recommendation grade: C1

In steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in adults, we recommend additional cyclosporine ( $3.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ ) treatment with low-dose steroids for reducing urinary protein.

Recommendation grade: not graded

However, it is not known whether the addition of other immunosuppressive agents is effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in adults.

[Summary]

The addition of cyclosporine is effective for reducing the urinary protein level in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in adults. Maintaining the remission of nephrotic syndrome is associated with preventing the decline of renal function. However, the addition of chlorambucil and mycophenolate mofetil is not superior to that of cyclosporine for reducing urinary protein level. There are no sufficient data indicating that these immunosuppressive agents have direct renoprotective effects in adult cases of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis

[Membranous nephropathy]

CQ7. Is no treatment or supportive treatment alone without immunosuppressive agents recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy with nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In some patients with membranous nephropathy with nephrotic syndrome, we suggest that no treatment or supportive treatment alone without immunosuppressive agents may reduce the urinary protein level.

Recommendation grade: not graded

We do not recommend no treatment or supportive treatment alone without immunosuppressive agents in the long term because it cannot prevent declining renal function in patients with membranous nephropathy showing nephrotic syndrome.

[Summary]

No treatment or supportive therapy alone without immunosuppressive agents is effective for reducing the urinary protein level in some patients with membranous nephropathy showing nephrotic syndrome; however, these are not expected to prevent the decline of renal function. In particular, this type treatment may worsen the renal prognosis of patients with severe urinary protein excretion.

CQ8. Is steroid-alone treatment recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

Recommendation grade: C1

In membranous nephropathy, we recommend steroid-alone treatment for preventing the decline of renal function.

Recommendation grade: not graded

It is not clear whether treatment with steroid alone is effective for reducing the urinary protein level.

[Summary]

Compared with no treatment, steroid-alone treatment is not effective for reducing the urinary protein level in membranous nephropathy. In a retrospective study in Japanese patients with membranous nephropathy, the remission rates did not show any significant differences between three

treatment groups (steroid alone, steroid and cyclophosphamide, and supportive treatment); however, treatment with steroid alone and the combination of steroid and cyclophosphamide showed significant effectiveness in preventing the decline of renal function compared with supportive treatment.

CQ9. Is cyclosporine recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

Recommendation grade: C1

In steroid-resistant membranous nephropathy, we recommend the combination of steroid and cyclosporine be given for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function.

[Summary]

The combination treatment with steroid and cyclosporine is effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function compared with treatment with steroid alone. Between steroid with cyclosporine and steroid with alkylating agents, the superiority of treatment with steroid and cyclosporine has not been recognized.

CQ10. Is mizoribine recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline in renal function in membranous nephropathy?

Recommendation grade: C1

In steroid-resistant or refractory membranous nephropathy, we suggest that the addition of mizoribine is effective for reducing the urinary protein level.

Recommendation grade: not graded

It is not clear whether the addition of mizoribine is effective for preventing the decline in renal function.

[Summary]

It has been reported that the addition of mizoribine to steroid reduces the urinary protein level in patients with membranous nephropathy. However, this effect of mizoribine has not been confirmed in appropriately sized randomized control trials. The dose of mizoribine should be carefully reduced in patients with chronic renal failure.

CQ11. Are alkylating agents recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

Recommendation grade: C1

In membranous nephropathy, we recommend the addition of cyclophosphamide to steroid for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function. Because of the frequent adverse effects and the very few evidences showing the efficacy of alkylating agents in Japanese patients, we suggest that the use of alkylating agents be considered carefully.

[Summary]

In overseas countries, it is generally accepted that the combination treatment with steroid and alkylating agents is superior to steroid-alone treatment for inducing the remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy. Although the study is retrospective, the results suggest that the efficacy of steroid-alone treatment is similar to that of the combination treatment with steroid and alkylating agents in Japanese patients. Attention should be given to the high frequency of adverse effects of alkylating agents. Cyclophosphamide has fewer adverse effects than chlorambucil.

CQ12. Are conservative treatments recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in non-nephrotic membranous nephropathy?

Recommendation grade: C1

In some patients with non-nephrotic membranous nephropathy, we suggest that conservative treatment with RAS inhibitors, lipid-lowering agents, or antiplatelet agents may be effective for reducing the urinary protein level in some cases.

Recommendation grade: not graded

However, it is not clear whether those conservative treatments are effective for preventing the decline of renal function.

[Summary]

Conservative therapies with RAS inhibitors, lipid-lowering agents, or antiplatelet agents are effective for reducing the urinary protein level in some patients with membranous nephropathy accompanied by a non-nephrotic

rage of proteinuria. However, these conservative treatments are not expected to prevent the decline of renal function.

[Membranoproliferative glomerulonephritis]

CQ13. Is steroid recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in idiopathic nephrotic membranoproliferative glomerulonephritis?

Recommendation grade: C1

In children with idiopathic nephrotic membranoproliferative glomerulonephritis, we suggest that steroid be prescribed for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function.

Although the benefit of steroid in adults with nephrotic membranoproliferative glomerulonephritis is not known, we suggest that steroids may be effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in some adult patients.

[Summary]

Observational studies suggest that steroid is beneficial for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Although evidences concerning the treatment of adult patients with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis are inconsistent, we suggest that steroid is the acceptable treatment agent in some adult patients with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis.

## 2. How to use steroids

CQ14. Is oral steroid treatment recommended during intervals between steroid pulse treatment (i.e., at days when steroid pulse treatment is not given)?

Recommendation grade: not graded

Oral steroid treatment should be considered at least on days when steroid pulse therapy is not given.

[Summary]

The half-life of methylprednisolone is short, i.e., 1–3 h, whereas that of oral steroids is long, i.e., 12–36 h. Therefore, oral steroid treatment is considered necessary on days when steroid pulse therapy is not given.

CQ15. Is the increase of oral steroid doses or the change in administration routes recommended for patients with systemic edema?

Recommendation grade: C1

In patients with severe intestinal edema associated with systemic edema, we suggest that increasing the dose of oral steroid or changing the prescription routes be considered.

[Summary]

The efficacy of oral steroid seems to be diminished in patients with systemic edema. Therefore, it may be necessary to consider intravenous steroid therapy or steroid pulse therapy in patients with systemic edema.

CQ16. Is alternate-day steroid administration as a means of steroid dose reduction effective for inhibiting the incidence of adverse effects?

Recommendation grade: Not graded

The efficacy of alternate-day steroid administration is not clear because there are few relevant reports in adult nephrotic syndrome.

[Summary]

Limited evidence exists on whether alternate-day steroid treatment for nephritis as a means of dose reduction is effective for inhibiting adverse reactions. Further studies are warranted.

CQ17. In the treatment of recurrent nephrotic syndrome, is reducing the dose of steroid compared with that of the first treatment recommended?

Recommendation grade: C1

We recommend that the steroid dose be decided appropriately depending on the relapse condition of individual patients.

Recommendation grade: not graded

Concerning steroid treatment of recurrent nephrotic syndrome, opinions differ about whether the dose should be the same or reduced compared with that in the first treatment.

[Summary]

In steroid treatment of recurrent nephrotic syndrome, opinions differ about whether the treatment should be different from the initial treatment. There are two conflicting opinions: (i) recurrent nephrotic syndrome should be treated in the same way as the initial treatment, and (ii) recurrent nephrotic

syndrome should be treated with prednisolone at a dose of 20–30 mg/day. No consensus has been reached.

CQ18. Is there a standard period for steroid maintenance therapy after nephrotic syndrome has remitted?

Recommendation grade: C1

We recommend that a period for steroid maintenance treatment be set after nephrotic syndrome has remitted.

Recommendation grade: not graded

The duration of this period should be decided according to the disease types and pathologies of individual patients.

[Summary]

There is no clear evidence suggesting a standard period for steroid maintenance therapy after nephrotic syndrome has remitted.

3. Immunosuppressive agents not allowed by medical insurance (at the time of description of this guideline in 2013)

CQ19. Is rituximab recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

It is not clear whether rituximab is effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function. In cases of frequently relapsing or steroid-resistant nephrotic syndrome, we suggest that rituximab may be effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function. (The use of rituximab for nephrotic syndrome is not allowed by medical insurance.)

[Summary]

Rituximab may be effective for reducing the urinary protein level in nephrotic syndrome; however, clinical studies are rare in adult cases. Rituximab could be an option for the treatment of nephrotic syndrome, but we cannot conclude that it is an effective agent.

CQ20. Is mycophenolate mofetil recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

It is not clear whether mycophenolate mofetil is effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function. In cases of frequently relapsing or steroid-resistant nephrotic syndrome, we suggest that mycophenolate mofetil may be effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function. (The use of mycophenolate mofetil for nephrotic syndrome is not allowed by medical insurance.)

[Summary]

Mycophenolate mofetil may be effective for reducing the urinary protein level in nephrotic syndrome; however, clinical studies are rare in adult patients with nephrotic syndrome. Mycophenolate mofetil could be an option for the treatment of nephrotic syndrome, but we cannot conclude that it is an effective agent.

CQ21. Is azathioprine recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C2

In nephrotic syndrome, we do not recommend azathioprine as an initial treatment because it is not clear whether this agent is effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function.

Recommendation grade: C1

We suggest that azathioprine may be prescribed as a second treatment agent for the purpose of steroid dose reduction or in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome.

[Summary]

Azathioprine may be effective for reducing the urinary protein level in nephrotic syndrome; however, clinical studies of adult cases of nephrotic syndrome are rare. Azathioprine could be an option for the treatment of primary nephrotic syndrome, but we cannot conclude that it is an effective agent. We do not recommend this agent for initial treatment.

#### 4. Nephrotic syndrome in the elderly

CQ22. Are immunosuppressive agents recommended for elderly patients with nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In elderly patients with nephrotic syndrome, we recommend the careful use of immunosuppressive agents, with adequate attention to adverse effects. The efficacy and safety of immunosuppressive agents is unclear in elderly patients with nephrotic syndrome.

[Summary]

Few clinical studies have evaluated the efficacy of immunosuppressive agents in elderly patients with nephrotic syndrome; however, the efficacy for reducing the urine protein level was reported to be similar to that in younger patients. In contrast, the incidence rate of adverse effects in elderly patients is higher than that in younger patients. The incidence rate of adverse effects of chlorambucil is higher than that of cyclophosphamide.

#### 5. Adjunctive and supportive treatments

CQ23. Are renin-angiotensin system (RAS) inhibitors recommended for reducing the urinary protein level in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: B

In patients with hypertension and nephrotic syndrome, we recommend RAS inhibitors for reducing the urinary protein level. It is not clear whether RAS inhibitors are effective for patients with nephrotic syndrome without hypertension.

[Summary]

A number of studies have shown that RAS inhibitors reduce the urinary protein level in patients with membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, and focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; however, complete remission by RAS inhibitors alone has been seldom reported. Furthermore, very little is known about the effect of RAS inhibitors in patients with nephrotic syndrome without hypertension.

CQ24. Are diuretics recommended for the reduction of edema in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: B

In edematous patients with nephrotic syndrome, we recommend oral diuretics, particularly loop diuretics, for reducing edema.

Recommendation grade: B

The use of intravenous diuretics should be considered if the effect of oral diuretics is insufficient, as they effectively reduce the volume of body fluids.

[Summary]

Oral loop diuretic monotherapy or oral loop diuretics combined with thiazide diuretics are effective for edema reduction in patients with nephrotic syndrome. Intravenous loop diuretics are considered appropriate for patients with severe edema. No study has compared the effects of single injection, multiple injection, and continuous injection.

CQ25. Is albumin administration recommended for improving hypoalbuminemia in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: D

Albumin administration does not improve hypoalbuminemia or edema in patients with nephrotic syndrome and may exacerbate hypertension; therefore, its use is not recommended in patients with nephrotic syndrome.

Recommendation grade: C1

However, in cases of severe shock or pulmonary edema, albumin administration may have a temporary but useful effect.

[Summary]

It is not clear whether albumin administration improves edema or has a diuretic effect in patients with nephrotic syndrome. Rather, it may exacerbate hypertension.

CQ26. Are antiplatelet and anticoagulant agents recommended for reducing the urinary protein level and preventing thrombosis in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C2

In nephrotic syndrome, we do not recommend antiplatelets and anticoagulants because it is not clear whether these agents are effective for reducing the urinary protein level when used as monotherapies.

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we suggest that anticoagulants may be prescribed for preventing thrombosis (preventative administration is not covered by insurance). The efficacy of antiplatelet agents for preventing thrombosis is not clear.

[Summary]

There is very little evidence to suggest that urinary protein levels are reduced in patients with nephrotic syndrome by antiplatelet and anticoagulant monotherapies; thus, their effectiveness is unclear. However, warfarin has been reported to reduce the incidence of fatal pulmonary embolism.

CQ27. Are statins recommended to improve lipid metabolism abnormalities and life prognosis in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we recommend that statins be prescribed for lipid metabolism abnormalities because they have been proven effective for improving such conditions.

However, it is not clear whether statins inhibit the incidence of cardiovascular disease and improve life prognosis.

[Summary]

Statins can lower triglyceride, total cholesterol, and LDL cholesterol levels and increase HDL cholesterol levels in patients with nephrotic syndrome, similar to its effect in healthy persons. However, there are no prospective studies with primary endpoints such as the prevention of cardiovascular disease or the improvement of life prognosis, and its effectiveness on prognosis is unclear.

CQ28. Is ezetimibe recommended for improving lipid metabolism abnormalities and life prognosis in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C2

In nephrotic syndrome, we do not recommend ezetimibe monotherapy because it is not clear whether ezetimibe alone improves the lipid metabolism abnormalities or life prognosis of patients.

[Summary]

Studies verifying the clinical effect of ezetimibe monotherapy in patients with

nephrotic syndrome have not been conducted, and the effect of this treatment on improving dyslipidemia or life prognosis is unclear.

CQ29. Is LDL apheresis recommended for reducing the urinary protein levels in patients with refractory nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In patients with refractory nephrotic syndrome and high LDL cholesterol levels, we recommend LDL apheresis for reducing the urinary protein level.

[Summary]

LDL apheresis is reported to be effective in reducing the urinary protein levels in approximately 50% of cases of refractory nephrotic syndrome.

CQ30. Is the extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) recommended for refractory edema and ascites in patients with nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we recommend the extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) for removing body fluids in refractory edema and ascites that are difficult to control using drug-based treatment.

[Summary]

ECUM has been reported to be effective in improving edema and ascites in patients with nephrotic syndrome.

CQ31. Is the trimethoprim-sulfamethoxazole combination recommended for preventing infectious diseases during immunosuppressive therapy of the nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we recommend treatment with the trimethoprim-sulfamethoxazole combination for preventing pneumocystis pneumonia during immunosuppressive therapy.

[Summary]

Although there are no direct evidences in nephrotic syndrome, guidelines for other similar immunosuppressive conditions recommend the prophylactic administration of the trimethoprim-sulfamethoxazole combination for pneumocystis pneumonia. Therefore, this drug combination is recommended

for preventing pneumocystis pneumonia during immunosuppressive therapy of nephrotic syndrome.

CQ32. Is immunoglobulin supply recommended for preventing infectious diseases in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we suggest supplying immunoglobulin to patients with hypogammaglobulinemia for preventing infectious diseases. (Prevention treatment with immunoglobulins is not covered by medical insurance.)

[Summary]

Although there is limited evidence, immunoglobulin supply could prevent infectious diseases in patients with nephrotic syndrome presenting with hypogammaglobulinemia. However, the risks and economic disadvantages of this treatment should be carefully considered.

CQ33. Is treatment with antituberculous drugs recommended for preventing tuberculous infection in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we recommend antitubercular agents for patients who are suspected to have latent tuberculosis. (Prevention treatment with antitubercular agents is not covered by medical insurance.)

[Summary]

Immunosuppressive therapy for nephrotic syndrome increases the risk of progression of latent tuberculosis to active tuberculosis. There are few reports about the treatment of latent tuberculosis in patients with nephrotic syndrome; however, this treatment is necessary in patients with nephrotic syndrome undergoing immunosuppressive therapy.

CQ34. Should immunosuppressive therapy be administered to patients with hepatitis B-positive nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In nephrotic syndrome, we recommend that immunosuppressive therapy be administered after the initiation of hepatitis B treatment.

[Summary]

Before administering immunosuppressive therapy for nephrotic syndrome, hepatitis B infection should be evaluated first. In case infection is present, immunosuppressive therapy should be administered after the treatment of hepatitis B infection.

## 6. Lifestyle and dietary instruction

CQ35. Is the incidence of cancer in patients with membranous nephropathy higher than that in the general population?
--

Recommendation grade: not graded
----------------------------------

The incidence of cancer among patients with membranous nephropathy is not higher in Japan than in Europe and the United States. However, it is unclear whether the incidence of cancer in patients with membranous nephropathy is higher than that in the general population in Japan.
--

[Summary]

The incidence of cancer in patients with membranous nephropathy is lower in Japanese patients than in Europeans and Americans. However, it is unclear whether the incidence of cancer in patients with membranous nephropathy is higher than that in the general population in Japan.

CQ36. Is bed rest and/or exercise restriction recommended in nephrotic syndrome?
--

Recommendation grade: C2
--------------------------

In nephrotic syndrome, we do not recommend bed rest and/or exercise restriction because it is not clear whether these measures have beneficial effects.
---

[Summary]

There have been no studies directly proving the beneficial effects of bed rest or exercise restriction in patients with nephrotic syndrome. Excessive bed rest is undesirable from the viewpoint of preventing pulmonary thrombosis and embolism, as well as deep vein thrombosis due to the hypercoagulable condition of nephrotic syndrome and the congestive condition associated with long-term bed rest. Moderate exercise is considered acceptable.

CQ37. Is vaccination recommended in patients with nephrotic syndrome during treatment with corticosteroids and immunosuppressive drugs?

Recommendation grade: B

During the treatment of patients with nephrotic syndrome with corticosteroids and immunosuppressive agents, we recommend administering inactivated vaccines against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* according to the risk of infection.

[Summary]

Few studies have proved the direct blocking effect of vaccination against influenza virus and *Pneumococcus* in patients with nephrotic syndrome undergoing treatment with steroid or immunosuppressive agents. Nephrotic patients have a high infection risk, and vaccination can provide safety benefits for these patients. Therefore, we recommend vaccination in patients with nephrotic syndrome, except in cases where vaccination is inappropriate. However, the efficacy and safety of live vaccine in nephrotic syndrome are controversial.

CQ38. Are there any preventive measures against steroid-induced femoral head necrosis in nephrotic syndrome?

Recommendation grade: not graded

There are no studies on the preventive measures against femoral head necrosis (FHN) in patients with nephrotic syndrome. The use of only the essential dose of steroid may prevent steroid-induced FHN.

[Summary]

No study has directly evaluated the preventive measures for steroid-induced FHN. In nephrotic syndrome, avoiding the excess use of steroid may prevent steroid-induced FHN.

CQ39. Is the avoidance of mental stress recommended to prevent the onset and relapse of nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

In steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children, the avoidance of mental stress is effective for preventing relapse; thus, we recommend the avoidance of mental stress in these patients. However, it is

not clear whether the avoidance of mental stress is effective for preventing relapse of nephrotic syndrome in adult patients.

[Summary]

There have been no reports that evaluated the relation between the new onset of nephrotic syndrome and mental stress. In children with nephrotic syndrome, the strong relation between the relapse of nephrotic syndrome and mental stress has already been suggested. However, the relation between the onset or relapse of nephrotic syndrome and mental stress in adulthood has not been investigated thus far. Further studies are required in the future.

CQ40. Is a fat-restricted diet recommended for improving dyslipidemia and life prognosis in patients with nephrotic syndrome?

Recommendation grade: C1

We recommend that patients with nephrotic syndrome be given a fat-restricted diet for the treatment of dyslipidemia. It is not clear whether a fat-restricted diet improves the prognosis of nephrotic patients.

[Summary]

In patients with nephrotic syndrome, a fat-restricted diet consisting of low cholesterol-containing food and vegetables/beans ameliorates dyslipidemia. No study has proved that a fat-restricted diet improves the life prognosis of these patients.

## 2. [Dietary Instruction]

Salt restriction is essential for the alleviation of edema in nephrotic syndrome. Some patients with nephrotic syndrome show inhibited plasma renin activity (PRA) and elevated atrial natriuretic peptide (ANP) level that are comparable to the condition of salt accumulation described in the overfilling hypothesis. The efficacy of strict protein restriction is controversial; therefore, extreme protein restriction is not recommended in patients with nephrotic syndrome. The published guideline from the Japanese Society of Nephrology, "Guidelines of lifestyle and diet therapy for patients with chronic kidney disease," recommends a protein intake of 1.0–1.1 g/kg body weight (BW)/day in minimal change nephrotic syndrome and 0.8 g/kg BW/day in other nephrotic syndromes. To keep the nitrogen balance, a calorie intake of 35 kcal/kg BW/day is recommended.

### 3. [Treatment Interpretation and Treatment Algorithm]

We summarized the treatments by histological types. The treatment strategies and the statements or answers of related clinical questions are comprehensively described for each strategy. Concerning adjunctive and supportive treatments or lifestyle and dietary instructions, some of the statements or answers of related clinical questions are listed.

The treatments mentioned here referred to the previous Japanese guideline “Clinical guideline for refractory nephrotic syndrome 2002” and the second revised version, “Clinical guideline for nephrotic syndrome 2011,” published by the Research Group on Progressive Renal Disease of the Ministry of Health, Labor and Welfare. Additionally a novel idea is introduced in the treatment strategies based on published papers.

Unfortunately, we could not endorse all of mentioned treatment strategies and treatment algorithms through our clinical questions. We provided the clinical questions to a maximum extent for decision making.

Patients with nephrotic syndrome are aging; thus, they have many medical complications. Treatment for these patients must be decided on a case-by-case basis rather than strictly adhering to the guidelines. For the selection of agents, we provide the opinions of members of the guideline committee, with reference to the previous two guidelines in Japan. We consider that we cannot use the same types or doses of agents as those recommended by articles published overseas.

Use of treatment agents not allowed by medical insurance depends on the decision established in 2013, when the present guideline is published. In the future, this decision may change.

#### 1) Minimal change nephrotic syndrome (MCNS)

##### 1. Initial treatment

Oral prednisolone is administered at a single daily dose starting at 0.8–1 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup> (maximum 60 mg/day), and continued for 1–2 weeks after remission. Thus, the initial dose is maintained for 2–4 weeks. Tapering of prednisolone is performed through the following program: a 5–10 mg dose reduction every 2–4 weeks. After the prednisolone dose is reduced to 5–10 mg/day, the minimum dose must be continued for preventing relapse for approximately 2 years, and then gradually tapered and discontinued.

Steroid pulse therapy should not be performed readily; however, it may be

considered for cases in which absorption of steroid from the gastrointestinal tract is doubted (Fig. 1)

- In the evaluation of efficacy, MCNS shows a high response rate to initial oral steroid treatment (CQ1).
- We recommend that oral steroid alone be prescribed for preventing the acute decline of renal function at the initial treatment (CQ1).
- Steroid pulse therapy may be considered when absorption of oral steroids seems difficult (CQ1).
- Oral steroid administration should be considered on days when patients are not receiving steroid pulse treatment (CQ14).
- In patients with severe intestinal edema associated with systemic edema, we suggest that increasing the dose of oral steroid or changing the administration routes be considered (CQ15).
- The efficacy of alternate-day steroid administration is not clear because there are few relevant reports in adult nephrotic syndrome (CQ16).
- There is no clear goal about the duration of continued steroid therapy after remission; however, at least 24 weeks may be necessary in MCNS (CQ18).

## 2. Relapse cases

Steroids are administered at equal or lower doses than the initial dose at the relapse of nephrotic syndrome.

- As for steroid therapy for recurrent nephrotic syndrome, the opinions differ as to whether the dose of treatment should be the same as that of the first treatment or lower than that of the first treatment (CQ17).

## 3. Frequently relapsing, steroid-dependent, and steroid-resistant cases

Immunosuppressive agents such as cyclosporine ( $1.5\text{--}3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ ), cyclophosphamide (50–100 mg/day), or mizoribine (150 mg/day) are administered in addition to steroid.

The efficacy of mizoribine has been confirmed in children but not in adults. Therefore, the choice of mizoribine for adult patients is suggested here.

During treatment with immunosuppressive agents, the patient's age and

complications should be considered. Elderly patients easily develop complications.

- In MCNS, we recommend that cyclosporine with steroid be prescribed for reducing the urinary protein level in steroid-resistant and relapse cases (CQ2, CQ5).
- In frequently relapsing nephrotic syndrome derived from MCNS and FSGS in adult patients, we recommend cyclosporine or cyclophosphamide be additionally prescribed to steroid for reducing the urinary protein level (CQ5).
- The addition of mizoribine to steroid decreases the relapse rate in children with frequently relapsing nephrotic syndrome, whereas it is not known whether the same is true in adults. Mizoribine may be considered depending on the cases (CQ5).
- In steroid-dependent or steroid-resistant nephrotic syndrome derived from MCNS and FSGS, we recommend cyclosporine or cyclophosphamide be additionally administered with steroid for reducing the urinary protein level (CQ5).
- Recently, MCNS is found even in elderly patients. Few clinical studies have evaluated the efficacy of immunosuppressive agents in elderly patients with nephrotic syndrome; however, the efficacy of these agents for reducing the urine protein level was reported to be similar to that in younger patients. The incidence rate of adverse effects in elderly patients is higher than that in younger patients. Careful observation is necessary in the treatment of elderly patients with nephrotic syndrome (CQ22).

4. Immunosuppressive agents not covered by medical insurance (at the time of description of this guideline in 2013)

The use of agents not covered by medical insurance in Japan, such as rituximab, mycophenolate mofetil, and azathioprine, may be considered for patients resistant to agents allowed by medical insurance. However, it is not clear whether these agents are effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome. For patients with frequently relapsing or steroid-resistant nephrotic syndrome, we suggest that these agents may be effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function (CQ19, CQ20, CQ21).

## 2) Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

### 1. Initial treatment

Oral prednisolone is administered at a single daily dose starting at 0.8–1 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup> (maximum 60 mg/day) for 2–4 weeks as the initial treatment. Steroid pulse therapy is considered for cases with massive urine protein excretion or severe systemic edema. After remission, tapering of steroid dose is performed following the program of MCNS (Fig.2).

- Oral steroid therapy as an initial treatment is effective for FSGS, showing a remission induction rate from 20% to 50%. We recommend steroid therapy as the initial treatment (CQ3).
- Steroid pulse therapy may be considered for patients with severe intestinal edema (CQ3).
- Oral steroid should be administered on days when patients are not receiving steroid pulse treatment (CQ14).
- In patients with severe intestinal edema associated with systemic edema, we suggest increasing the oral steroid or changing the prescription routes (CQ15).
- The efficacy of alternate-day steroid administration is not clear in preventing the adverse effects of steroid (CQ16).
- There is no clear goal about the duration of continued steroid use after remission; however, steroid was continually used for at least 6 months in observational studies in patients with FSGS (CQ18).
- The efficacy of immunosuppressive agents for reducing the urine protein level in elderly patients was reported to be similar to that in younger patients. The incidence rate of adverse effects in elderly patients is higher than that in younger patients. Careful observation is necessary in the treatment of elderly patients with nephrotic syndrome. The selection of steroid treatment or combination treatment with steroid and immunosuppressive agents should be determined on the basis of the age or complications of patients (CQ22).

### 2. Relapsing and frequently relapsing cases

The combination of oral steroid and cyclosporine, 2.0–3.0 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>, is selected for relapsing and frequently relapsing cases.

- The combination of oral steroid and cyclosporine is selected for patients with relapsing and frequently relapsing FSGS instead of steroid-alone treatment (CQ5, CQ17, CQ22).

### 3. Steroid-dependent and steroid-resistant cases

If steroid-alone treatment for >4 weeks fails to attain complete or incomplete remission, cyclosporine, 2.0–3.0 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup>, is added to steroid therapy.

- Compared with steroid-alone treatment, the combination treatment of cyclosporine and steroid may be more effective for reducing the urinary protein level in steroid-resistant FSGS. The nephrotoxicity of cyclosporine due to long-term use is unclear (CQ4).
- It is not clear whether cyclosporine is more effective than mizoribine or cyclophosphamide for reducing the urinary protein level (CQ6).
- The efficacy of immunosuppressive agents for reducing the urine protein level in elderly patients was reported to be similar to that in younger patients. The incidence rate of adverse effects in elderly patients is higher than that in younger patients. Careful observation is necessary in the treatment of elderly patients with nephrotic syndrome. The selection of steroid treatment or combination treatment with steroid and immunosuppressive agents should be determined on the basis of the age or complications of patients (CQ22).

### 4. Immunosuppressive agents not covered by medical insurance (at the time of description of this guideline in 2013)

The use of agents not covered by medical insurance in Japan, such as rituximab, mycophenolate mofetil, and azathioprine, may be considered for patients resistant to agents covered by medical insurance. However, it is not clear whether these agents are effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome. In cases of frequently relapsing or steroid-resistant nephrotic syndrome, we suggest that these agents may be effective for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function (CQ19, CQ20, CQ21).

### 3) Membranous nephropathy (MN)

## 1. Initial treatment

Oral prednisolone is administered at a single daily dose starting at 0.6–0.8 mg·kg<sup>-1</sup>·day<sup>-1</sup> and continued for 4 weeks. Instead of oral steroid alone, prednisolone and cyclophosphamide are administered as a starting dose of 50–100 mg/day. Lower-dose oral steroid and cyclosporine as the initial treatment is considered for patients who are concerned about the adverse effects of steroids, such as diabetic patients (Fig.3).

- In some patients with MN with nephrotic syndrome, we suggest that no treatment or supportive treatment alone without immunosuppressive agents may reduce the urinary protein level. However, we cannot expect that no treatment or supportive treatment alone is effective for preventing the decline of renal function (CQ7).
- Steroid-alone treatment is not more effective than no treatment for reducing the urinary protein level. We recommend steroid-alone treatment for preventing the decline of renal function (CQ8).
- In a retrospective study on Japanese patients with MN, the remission rates did not show any significant differences between three treatment groups (steroid alone, steroid and cyclophosphamide, and supportive treatment); however, treatment with steroid alone and the combination of steroid and cyclophosphamide showed significant effectiveness in preventing the decline of renal function when compared with supportive treatment (CQ8).
- In steroid-resistant MN, we recommend the combination of steroid and cyclosporine for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function (CQ9).
- Between steroid with cyclosporine and steroid with alkylating agents, the superiority of the treatment with steroid with cyclosporine has not been recognized (CQ9).
- In patients with severe intestinal edema associated with systemic edema, we suggest increasing the dose of oral steroid or changing the prescription (CQ15).
- The efficacy of alternate-day administration is not clear in preventing the adverse effects of steroid (CQ16).

- There is no clear goal about the period of continued steroid administration after remission; however, steroid was continued for at least 6 months in observational studies on patients with MN (CQ18).
- The efficacy of immunosuppressive agents for reducing the urine protein level in elderly patients was reported to be similar to that in younger patients. The incidence rate of adverse effects in elderly patients is higher than that in younger patients. Careful observation is necessary in the treatment of elderly patients with nephrotic syndrome. The selection of steroid treatment or combination treatment with steroid and immunosuppressive agents should be determined on the basis of the age or complications of patients (CQ22).

## 2. Steroid-resistant cases

If steroid-alone treatment for >4 weeks fails to attain complete or incomplete remission, cyclosporine (2.0 - 3.0 mg/kg/day), mizoribine (150 mg/day), or cyclophosphamide (50-100 mg/day) is added to steroid therapy.

- In steroid-resistant MN, we recommend the combination of steroid and cyclosporine for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function (CQ9).
- In steroid-resistant or refractory MN, we suggest that the addition of mizoribine to steroid is effective for reducing the urinary protein level (CQ10).
- In MN, we recommend the addition of cyclophosphamide to steroid for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function (CQ11). Because of the frequent adverse effects of alkylating agents and the limited evidence of the efficacy of these agents in Japanese patients, we suggest that the use of alkylating agents be considered carefully.

## 3. Non-nephrotic cases

- In patients with MN showing non-nephrotic proteinuria, we suggest that conservative treatment with RAS inhibitors, lipid-lowering agents, or antiplatelet agents is effective for reducing the urinary protein level in some cases. (CQ12).

- However, it is not clear whether those conservative treatments are effective for preventing the decline of renal function (CQ12).

#### 4) Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)

- In children with MPGN, steroid is recommended for reducing the urinary protein level and preventing the decline of renal function. In adult cases, the efficacy of steroid is unclear, although steroid may be considered in some patients with MPGN (CQ13).

#### 5) Adjunctive and supportive treatments

##### 1. Renin-angiotensin system (RAS) inhibitors

- In patients with hypertension and nephrotic syndrome, we recommend RAS inhibitors be prescribed for reducing the urinary protein level. It is not known whether RAS inhibitors are effective for patients with nephrotic syndrome without hypertension (CQ23).

##### 2. Diuretics

- In edematous patients with nephrotic syndrome, we recommend oral diuretics, particularly loop diuretics, be prescribed for reducing edema. The use of intravenous diuretics should be considered if the effect of oral diuretics is insufficient, because they effectively reduce body fluid volumes (CQ24).

##### 3. Albumin agents

- Albumin administration does not improve hypoalbuminemia or edema in patients with nephrotic syndrome and may exacerbate hypertension; therefore, it is not recommended for this condition. However, in cases of severe shock or pulmonary edema, albumin administration may have a temporary but useful effect (CQ25).

##### 4. Antiplatelet and anticoagulant agents

- For patients with nephrotic syndrome, we do not recommend prescribing antiplatelets and anticoagulants as monotherapies because their effectiveness in reducing the urinary protein level is not clear. We suggest that administration of anticoagulants may be prescribed for preventing thrombosis (preventative administration is not covered by insurance). The efficacy of antiplatelet agents for preventing thrombosis is not clear (CQ26).

#### 5. Statins

- In nephrotic syndrome, we recommend statins be prescribed for lipid metabolism abnormalities because they have been proven effective for improving such conditions. However, it is not clear whether statins reduce the incidence of cardiovascular disease and improve prognosis (CQ27).

#### 6. Ezetimibe

- In nephrotic syndrome, it is not clear whether this treatment improves the lipid metabolism abnormalities or prognosis of patients (CQ28).

#### 7. Low-density lipoprotein (LDL) apheresis

- In patients with refractory nephrotic syndrome and high LDL cholesterol levels, we recommend LDL apheresis for reducing the urinary protein level (CQ29).

#### 8. Extracorporeal ultrafiltration method (ECUM)

- In patients with nephrotic syndrome, we recommend the ECUM for the removal of body fluids in refractory edema and ascites that are difficult to control using drug-based therapy (CQ30).

#### 9. Trimethoprim-sulfamethoxazole combination

- In patients with nephrotic syndrome, we recommend treatment with the trimethoprim-sulfamethoxazole combination for preventing pneumocystis pneumonia during immunosuppressive therapy (CQ31).

#### 10. Immunoglobulin supply

- In nephrotic syndrome, we suggest supplying immunoglobulin to patients with hypogammaglobulinemia for the prevention of infectious diseases. (Prevention treatment with immunoglobulin supply is not covered by medical insurance.) (CQ32).

#### 11. Antituberculous drugs

- We recommend antitubercular agents be given for patients with nephrotic syndrome who are suspected to have latent tuberculosis. (Prevention treatment with antitubercular agents is not covered by medical insurance.) (CQ33)

#### 12. Hepatitis B virus treatment

- In patients with nephrotic syndrome, we recommend that immunosuppressive therapy be started after the initiation of hepatitis B treatment (CQ34).

#### 6) Lifestyle and dietary instruction

##### 1. Screening for cancer

- The incidence of cancer in patients with membranous nephropathy is not higher in Japan than in Europe and the United States. However, it is unclear whether the incidence of cancer in patients with membranous nephropathy is higher than that in the general population in Japan (CQ35).

##### 2. Bed rest and/or exercise restriction

- We do not recommend bed rest and/or exercise restriction for patients with nephrotic syndrome because it is not clear whether these measures have beneficial effects (CQ36).

### 3. Vaccination

- During the treatment with corticosteroids and immunosuppressive agents, we recommend administering inactivated vaccines against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* according to the risk of infection to patients with nephrotic syndrome (CQ37).

### 4. Steroid-induced femoral head necrosis (FHN)

- No study has investigated the preventive measures against FHN in patients with nephrotic syndrome. The use of only the essential dose of steroid may prevent the development of steroid-induced FHN (CQ38).

### 5. Avoidance of mental stress

- In steroid-dependent and/or frequently relapsing nephrotic syndrome in children, avoidance of mental stress is effective to prevent relapse; thus, we recommend the avoidance of mental stress in these patients. However, it is not clear whether avoidance of mental stress is effective for preventing the relapse of nephrotic syndrome in adults (CQ39).

### 6. Fat-restricted diet

- We recommend providing fat-restricted diet for the treatment of dyslipidemia in patients with nephrotic syndrome. It is not clear whether a fat-restricted diet improves the prognosis of nephrotic patients (CQ40).

## Reference

### I. Disease entity • Definition (Pathogenesis)

1. Russo LM, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells : retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 504–13.

### II. Diagnosis

#### 1. Symptomatology • Clinical manifestation

1. Abdel—Hafez M, et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: Is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 945–53.

2. Yokoyama H, et al ; On the behalf of the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology. Membranous nephropathy in Japan : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) . *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557–63.

3. Andoh D, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in non-diabetic patients with nephrotic syndrome in the early and middle stages of chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 364–8.

4. Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome : results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008 ; 117 : 224–30.

5. Witz M, et al. Renal vein occlusion : diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 9 : 402–5, 2007.

6. Glassock RJ. Attending rounds : an older patient with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 665–70.

#### 2. Laboratory findings

1. Ginsberg JM, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1543–6.

2. Bazzi C, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1732–41.

3. Vaziri ND : Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1964–76.

4. Joven J, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 579–84.
5. Kerlin BA, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome–associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 513–20.
6. Rabelink TJ, et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 287–96.
7. Singhal R, et al. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome : pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006 ; 118 : 397–407.
8. Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome : results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008 ; 117 : 224–30.
9. Bates SM, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e351S–418S.
10. Wells PS, et al. Value of assessment of pretest probability of deep–vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 ; 350 : 1795–8.
11. Ogi M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 427–36.

### III. Epidemiology • Prognosis

#### 1. Incidence • Prevalence • Recurrence rate

1. Yokoyama H, et al ; the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology. Membranous nephropathy in Japan : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J–RBR) . *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557–63.
2. Fujimoto S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults : response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 687–92.
3. Yokoyama H, et al ; the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive Renal Disease Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Renal

disease in the elderly and the very elderly Japanese : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) . Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 903-20.

4. Takei T, et al. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2007 ; 11 : 214-7.

5. Nakayama M, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 503-12.

6. Ponticelli C, et al. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 2363-72.

7. Cattarun DC, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999 ; 56 : 2220-6.

8. Waldman M, et al. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. Nat Rev Nephrol 2009 ; 5 : 469-79.

9. Kalliakmani P, et al. Benefit and cost from the long-term use of cyclosporine - A in idiopathic membranous nephropathy. Nephrology (Carlton) 2010 ; 15 : 762-7.

## 2. Remission rate • Nonresponsive rate • Renal prognosis

1. Fujimoto S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults : response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 687-92.

2. Nakayama M, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 503-12.

3. Tse KC, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults : steroid responsiveness and pattern of relapses. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1316-20.

4. Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J (Clin Res Ed) 1985 ; 291 : 1305-8.

5. Takei T, et al. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2007 ; 11 : 214-7.

6. Matsumoto H, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. Intern Med 2004 ; 43 : 668-73.

7. Lee HY, et al. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis : a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 375-81.
8. Shibasaki T, et al. A randomized open - label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome ( postmarketing survey ) . *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-26.
9. Fujinaga S, et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid - dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporine administration. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 479-83.
10. Muso E, et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai -FGS -Apheresis Treatment ( K-FLAT ) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1999 ; 71 : S122-5.
11. Matalon A, et al. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 309-17.
12. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 2301-10.
13. Kirpekar R, et al. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1143-52.
14. Chang JW, et al. Low-dose methylprednisolone pulse therapy in Chinese children with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 349-54.
15. Pena A, et al. Steroid -resistant nephrotic syndrome : long - term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1875-80.
16. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation : when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 487-91.
17. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009 ; 10 : 615-28.
18. Tojo K, et al. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis ( LDL-A ) in conjunction with double filtration plasmapheresis ( DFPP ) in drug - resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis ( FGS ) . *Jpn J Nephrol* 1988 ; 30 : 1153-60.

19. Hattori M, et al. A combined low - density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid—resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1121-30.
20. Muso E, et al. Beneficial effect of low - density lipoprotein apheresis ( LDL-A ) on refractory nephrotic syndrome ( NS ) due to focal glomerulosclerosis ( FGS ) . *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341-4.
21. Shiiki H, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7.
22. Kida H, et al. Long - term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 64-9.
23. Troyanov S, et al. Idiopathic membranous nephropathy : definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1199-205.
24. Bazzi C, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1732-41.
25. Schieppati A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-9.
26. Cattran DC, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1429-47.
27. Neary JJ, et al. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2052-7.
28. Smith RJ, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2447-56.
29. Little MA, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post - transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 504-11.
30. Cameron JS, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long - term prognosis. *Am J Med* 1983 ; 74 : 175-92.
31. Zäuner I, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group ( CGTS ) . *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 619-22.

32. Jones G, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3160-4.
  33. Waldman M, et al. Adult minimal - change disease : clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445-53.
  34. Mak SK, et al. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2192-201.
  35. Bohle A, et al. The long - term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract* 1992 ; 188 : 908-24.
  36. Takeda Y, et al. Two cases of nephrotic syndrome (NS) - induced acute kidney injury (AKI) associated with renal hypouricemia. *Clin Nephrol* 2011 ; 76 : 78-82.
  37. Chen CL, et al. Increased endothelin 1 expression in adult-onset minimal change nephropathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 818-25.
  38. Ehrich JH, et al. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 357-61.
  39. Thomas DB, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 920-6.
3. Incidence of complication
    1. Ordoñez JD, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 638-42.
    2. Lechner BL, et al. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 744-8.
    3. Ogi M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 427-36.
    4. Wu HM, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 4 : CD003964.
    5. Uncu N, et al. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome : results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 73-6.

6. Citak A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 138–42.
7. Kayali F, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008 ; 121 : 226—30.
8. Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome : results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008 ; 117 : 224–30.
9. Lionaki S, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 43–51.
10. Kerlin BA, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome : a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009 ; 155 : 105–10.
11. Kerlin BA, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome—associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 7 : 513–20.
12. Singhal R, et al. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome : pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006 ; 118 : 397–407.
13. Cherng SC, et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 2000 ; 25 : 167–72.
14. Burstein DM, et al. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 5–10.
15. Lefaucheur C, et al. Membranous nephropathy and cancer : Epidemiologic evidence and determinants of high—risk cancer association. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1510–7.
16. Bjorneklett R, et al. Long—term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 396—03.
17. Zeng CH, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 691–8.
18. Yokoyama H, et al. Membranous nephropathy in Japan : Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) . *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557–63.
19. Smith JD, et al. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19 : 201–13.

#### IV. Treatment

##### 1. Clinical questions for treatment

##### 1) Minimal change nephrotic syndrome • Focal segmental glomerulosclerosis

CQ 1. Is oral steroid recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in minimal change nephrotic syndrome?

1. Gipson DS, et al. *Pediatrics* 2009 ; 124 : 747–57. (Level 2)
2. Hodson EM, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD001533 (Level 2)
3. Black DA, et al. *Br Med J* 1970 ; 3 : 421–6. (Level 2)
4. Coggins CH. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986 ; 97 : 18–26. (Level 2)
5. Mak SK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2192–201. (Level 4)
6. Tse KC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1316–20. (Level 4)
7. Palmer SC, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD001537 (Level 2)
8. Fujimoto S, et al. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 687–92. (Level 4)
9. Nakayama M, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 503–12. (Level 4)
10. Nolasco F, et al. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1215–23. (Level 4)
11. Al-Khader AA, et al. *Clinical Nephrology* 1979 ; 11 : 26–30. (Level 4)
12. Imbasciati E, et al. *Br Med J* 1985 ; 291 : 1305–8. (Level 2)
13. Fukudome K, et al. *Nephrology* 2012 ; 17 : 263–8. (Level 4)
14. Tojo S, et al. *Kidney and Dialysis*. 1994 ; 36 : 1053–64. (Level 2)
15. Nagasawa K, et al. *Lupus* 2005 ; 14 : 385–90. (Level 3)

CQ 2 . Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in minimal change nephrotic syndrome?

1. Hodson EM, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 : CD003594 (Level 2)
2. Durkan AM, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1919–27. (Level 1)
3. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326–32. (Level 2)
4. Niaudet P. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 1–3. (Level 2)
5. Ishikura K, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167–73. (Level 2)
6. Eguchi A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 124–9. (Level 2)

CQ 3. Is steroid therapy recommended for reducing urinary protein and preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis?

1. Troyanov S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1061–8. (Level 4)
2. Goumenos DS, et al. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 104 : c75–82. (Level 4)
3. Pei Y, et al. *Am J Med* 1987 ; 82 : 938–44. (Level 4)
4. Stirling CM, et al. *QJM* 2005 ; 98 : 443–9. (Level 4)
5. Korbet SM, et al. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 773–83. (Level 2)
6. Banfi G, et al. *Clin Nephrol* 1991 ; 36 : 53–9. (Level 4)
7. Cattran DC, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 72–9. (Level 4)
8. Rydel JJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 534–42. (Level 4)
9. Hari P, et al. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 901–5. (Level 4)
10. Kirpekar R, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1143–52. (Level 4)
11. Chang JW, et al. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 349–54. (Level 4)
12. Pena A, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1875–80. (Level 4)
13. Tune BM, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 824–32. (Level 4)

CQ 4. Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in focal segmental glomerulosclerosis?

1. Hodson EM, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ( 11 ) : CD003594 (Level 1)
2. Durkan AM, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1919–27. (Level 1)
3. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326–32. (Level 2)
4. Niaudet P, et al. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 1–3. (Level 2)
5. Ishikura K, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167–73. (Level 2)
6. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1377–84. (Level 2)
7. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220–6. (Level 2)
8. Eguchi A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 124–9. (Level 2)
9. Braun N, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3) : CD003233 (Level 1)
10. Heering P, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10–8. (Level 2)

CQ 5. Is the addition of immunosuppressive agents recommended for reducing urinary protein level or preventing the decline of renal function in

frequently relapsing nephrotic syndrome?

1. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326–32. (Level 2)
2. Mak SK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2192–201. (Level 4)
3. Nolasco F, et al. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1215–23. (Level 4)
4. Yoshioka K, et al. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 317–24. (Level 2)
5. Fujieda M, et al. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 179–84. (Level 5)
6. Doi T, et al. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 433–5. (Level 5)

CQ 6. Are immunosuppressive agents administered in conjunction with steroids recommended for reducing urinary protein and preventing the decline of renal function in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis?

1. Braun N, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3): CD003233 (Level 1)
2. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220–6. (Level 2)
3. Heering P, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10–8. (Level 2)
4. Gipson DS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 868–78. (Level 2)

## 2) Membranous nephropathy

CQ 7. Is no treatment or supportive treatment alone without immunosuppressive agents recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy with nephrotic syndrome?

1. Polanco N, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697–704. (Level 4)
2. Gansevoort RT, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 (Suppl 1) : 91–6. (Level 3)
3. Praga M, et al. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 240–8. (Level 5)
4. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400–7. (Level 4)

CQ 8. Is steroid-alone treatment recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

1. Coggins CH, et al. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 1301–6. (Level 2)
2. Cattran DC, et al. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 210–5. (Level 2)
3. Cameron JS, et al. *QJM* 1990 ; 74 : 133–56. (Level 2)
4. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400–7. (Level 4)

5. Ponticelli C, et al. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 599–603. (Level 2)
6. Pahari DK, et al. *J Assoc Physicians India* 1993 ; 41 : 350–1. (Level 3)
7. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1484–90. (Level 2)

CQ 9. Is cyclosporine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

1. Schieppati A, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ( 4 ) : CD004293 (Level 2)
2. Perna A, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 385–401. (Level 1)
3. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1484–90. (Level 2)
4. Alexopoulos E, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3127–32. (Level 4)
5. Naumovic R, et al. *Biomed Pharmacother* 2011 ; 65 : 105–10. (Level 2)
6. Satio T, et al. *Clin Exp Nephrol*, in press (Level 2)

CQ 10. Is mizoribine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

1. Shibasaki T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117–26. (Level 3)

CQ 11. Are alkylating agents recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy?

1. Schieppati A, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ( 4 ) : CD004293 (Level 2)
2. Perna A, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 385–401. (Level 1)
3. Ponticelli C, et al. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 599–603. (Level 2)
4. Falk RJ, et al. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 438–45. (Level 2)
5. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400–7. (Level 4)
6. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3534–8. (Level 4)
7. Naumovic R, et al. *Biomed Pharmacother* 2010 ; 64 : 633–8. (Level 4)
8. Eriguchi M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3082–8. (Level 1)
9. Bizzarri D, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 105 : 65–70. (Level 4)
10. Branten AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 248–56. (Level 3)
11. Ponticelli C, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444–50. (Level 2)

CQ 12. Are conservative treatments recommended for reducing urinary

protein level and preventing the decline of renal function in membranous nephropathy showing a non-nephrotic range of proteinuria?

1. Hladunewich MA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1417–22. (Level 4)

### 3) Membranoproliferative glomerulonephritis

CQ 13. Is steroid treatment recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis showing nephrotic syndrome?

1. Tarshish P, et al. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 123–30. (Level 2)
2. McEnery PT. *J Pediatr* 1990 ; 116 : S109–14. (Level 4)
3. Warady BA, et al. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 702–7. (Level 4)
4. Emre S, et al. *Acta Paediatr Jpn* 1995 ; 37 : 626–9. (Level 4)
5. Bergstein JM, et al. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 268–71. (Level 4)
6. Ford DM, et al. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1606–12. (Level 4)
7. Donadio JV Jr, et al. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 14 : 445–51. (Level 5)

### 4) Steroid treatment

CQ 14. Is oral steroid treatment recommended during intervals between steroid pulse treatments (i.e., at days when no steroid pulse treatment is given)?

CQ 15. Is the increase of oral steroid doses or the change of administration routes recommended for patients with systemic edema?

1. Frey FJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1984 ; 3 : 339–48. (Level 4)
2. Bergrem H. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 876–81. (Level 4)

CQ 16. Is alternate-day administration as a means of steroid dose reduction effective for inhibiting the incidence of adverse effects?

1. Mak SK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2192–201. (Level 4)
2. Waldman M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445–53. (Level 4)
3. Carter ME, et al. *Ann Rheum Dis* 1972 ; 31 : 379–83. (Level 4)
4. Kimura Y, et al. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2018–24. (Level 4)
5. Byron MA, et al. *J R Soc Med* 1983 ; 76 : 452–7. (Level 4)

CQ 17. Is reducing the steroid dose compared with that of the first

treatment recommended for the treatment of recurrent nephrotic syndrome?

1. Fujimoto S, et al. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 687–92. (Level 4)
2. Nakayama M, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 503–12. (Level 4)
3. Takei T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 214–7. (Level 4)
4. Imbasciati E, et al. *Br Med J* 1985 ; 291 : 1305–8. (Level 2)

CQ 18. Is there a standard period for steroid maintenance therapy after nephrotic syndrome has remitted?

1. Huang JJ, et al. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 28–34. (Level 4)
2. Mak SK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2192–201. (Level 4)
3. Waldman M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445–53. (Level 4)
4. Korbet SM, et al. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 773–83. (Level 2)
5. Banfi G, et al. *Clin Nephrol* 1991 ; 36 : 53–9. (Level 4)
6. Cattran DC, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 72–9. (Level 4)
7. Rydel JJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 534–42. (Level 4)
8. Tarshish P, et al. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 123–30. (Level 2)
9. McEnery PT. *J Pediatr* 1990 ; 116 : S109–14. (Level 4)
10. Warady BA, et al. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 702–7. (Level 4)
11. Bergstein JM, et al. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 268–71. (Level 4)

5) Immunosuppressive agents not allowed by medical insurance (at the time of description of this guideline in 2013)

CQ 19. Is rituximab recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

1. Sugiura H, et al. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 117 : c98–105. (Level 5)
2. Fernandez-Fresnedo G, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1317–23. (Level 4)
3. Ravani P, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1308–15. (Level 2)
4. Bomback AS, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 734–44. (Level 5)
5. Segarra A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1083–8. (Level 5)
6. Fervenza FC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2188–98. (Level 5)

CQ 20. Is mycophenolate mofetil recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

1. Lee YH, et al. *Lupus* 2010 ; 19 : 703–10. (Level 2)
2. Zhu B, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1933–42. (Level 1)

3. Dorresteijn EM, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2013–20. (Level 2)
4. Ito S, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1823–8. (Level 3)
5. Senthil Nayagam L, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1926–30. (Level 2)
6. Dussol B, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 699–705. (Level 2)
7. Branten AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 248–56. (Level 3)
8. Chan TM, et al. *Nephrology (Carlton)* 2007 ; 12 : 576–81. (Level 2)

CQ 21. Is azathioprine recommended for reducing urinary protein level and preventing the decline of renal function in nephrotic syndrome?

1. Sharpstone P, et al. *Br Med J* 1969 ; 2 : 535–9. (Level 2)
2. Cade R, et al. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 737–41. (Level 4)
3. Hiraoka M, et al. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 776–8. (Level 5)
4. Goumenos DS, et al. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 104 : c75–82. (Level 4)
5. Abramowicz M, et al. *Lancet* 1970 ; ( 1 7654 ) : 959–61. (Level 2)
6. Adeniyi A, et al. *Arch Dis Child* 1979 ; 54 : 204–7. (Level 2)
7. Habashy D, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 906–12. (Level 2)
8. Colquitt JL, et al. *Health Technol Assess* 2007 ; 11 : iii–iv, ix–xi, 1–93. (Level 2)
9. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group, et al. *Can Med Assoc J* 1976 ; 115 : 1209–10. (Level 2)
10. Ahuja M, et al. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 521–9. (Level 2)
11. Goumenos DS, et al. *Clin Nephrol* 2006 ; 65 : 317–23. (Level 3)
12. Brown JH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 443–8. (Level 4)
13. Williams PS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 181–6. (Level 4)
14. Naumovic R, et al. *Biomed Pharmacother* 2011 ; 65 : 105–10. (Level 2)

#### 6) Nephrotic syndrome in the elderly

CQ 22. Are immunosuppressive agents recommended for elderly patients with nephrotic syndrome?

1. Deegens JK, et al. *Drugs Aging* 2007 ; 24 : 717–32. (Level 5)
2. Passerini P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1321–5. (Level 3)
3. Bizzarri D, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 105 : 65–70. (Level 5)
4. Nolasco F, et al. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1215–23.
5. Tse KC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1316–20. (Level 4)
6. Al-Khader AA, et al. *Clin Nephrol* 1979 ; 11 : 26–30. (Level 4)

7. Nagai R, et al. Clin Nephrol 1994 ; 42 : 18–21. (Level 4)
8. Zent R, et al. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 200–6. (Level 4)
9. Branten AJ, et al. QJM 1998 ; 91 : 359–66. (Level 4)
10. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 444–50. (Level 2)
11. Quaglia M, et al. Drugs 2009 ; 69 : 1303–17. (Level 5)

#### 7) Adjunctive and supportive treatments

CQ 23. Are renin-angiotensin system (RAS) inhibitors recommended for reducing urinary protein level in nephrotic syndrome?

1. The GISEN group. Lancet 1997 ; 349 : 1857–63. (Level 2)
2. Polanco N, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 697–704. (Level 2)
3. Kosmadakis G, et al. Scand J Urol Nephrol 2010 ; 44 : 251–6. (Level 2)
4. Giri S, et al. J Assoc Physicians India 2002 ; 50 : 1245–9. (Level 2)
5. Usta M, et al. J Intern Med 2003 ; 253 : 329–34. (Level 2)
6. Cheng J, et al. Int J Clin Pract 2009 ; 63 : 880–8. (Level 1)
7. Kincaid-Smith P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 597–601. (Level 2)
8. Tomino Y, et al. J Nephrol 2009 ; 22 : 224–31. (Level 4)
9. Nakamura T, et al. Am J Hypertens 2007 ; 20 : 1195–201. (Level 2)
10. Parving HH, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2433–46. (Level 2)
11. Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 542–51. (Level 1)
12. Parving HH, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 2204–13. (Level 2)

CQ 24. Are diuretics recommended for reducing edema in nephrotic syndrome?

1. Nakahama H, et al. Nephron 1988 ; 49 : 223–7. (Level 4)
2. Kapur G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 907–13. (Level 4)
3. Ostermann M, et al. Nephron Clin Pract 2007 ; 107 : c70–6. (Level 2)
4. Felker GM, et al. N Engl J Med 2011 ; 364 : 797–805. (Level 2)
5. Fliser D, et al. Kidney Int 1999 ; 55 : 629–34. (Level 4)
6. Akcicek F, et al. BMJ 1995 ; 310 : 162–3. (Level 4)

CQ 25. Is albumin administration recommended to improve hypoalbuminemia in nephrotic syndrome?

1. Fliser D, et al. Kidney Int 1999 ; 55 : 629–34. (Level 4)

2. Ghafari A, et al. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011 ; 22 : 471–5. (Level 4)
3. Na KY, et al. J Korean Med Sci 2001 ; 16 : 448–54. (Level 2)
4. Dharmaraj R, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 775–82. (Level 4)
5. Haws RM, et al. Pediatrics 1993 ; 91 : 1142–6. (Level 4)
6. Yoshimura A, et al. Clin Nephrol 1992 ; 37 : 109–14. (Level 4)

CQ 26. Are antiplatelet and anticoagulant agents recommended for reducing urinary protein level and preventing thrombosis in nephrotic syndrome?

1. Kamei K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1301–7. (Level 2)
2. Taji Y, et al. Clin and Exp Nephrol 2006 ; 10 : 268–73. (Level 1)
3. Nakamura T, et al. Nephron 2001 ; 88 : 80–2. (Level 2)
4. Nakamura T, et al. Diabetes Care 2000 ; 23 : 1168–71. (Level 2)
5. Liu XJ, et al. Intern Med 2011 ; 50 : 2503–10. (Level 1)
6. Tojo S, et al. Contrib Nephrol 1978 ; 9 : 111–27. (Level 4)
7. Zäuner I, et al. Nephrol Dial Transplant 1994 ; 9 : 619–22. (Level 2)
8. Lilova MI, et al. Pediatr Nephrol 2000 ; 15 : 74–8. (Level 4)
9. Sarasin FP, et al. Kidney Int 1994 ; 45 : 578–85. (Level 4)

CQ 27. Are statins recommended to improve dyslipidemia and life prognosis in nephrotic syndrome?

1. Ordoñez JD, et al. Kidney Int 1993 ; 44 : 638–42. (Level 4)
2. Valdivielso P, et al. Nephrology (Carlton) 2003 ; 8 : 61–4. (Level 2)
3. Fried LF, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 260–9. (Level 4)
4. Gheith OA, et al. Nephron 2002 ; 91 : 612–9. (Level 2)
5. Sandhu S, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2006–16. (Level 4)
6. Rayner BL, et al. Clin Nephrol 1996 ; 46 : 219–24. (Level 2)
7. Dogra GK, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 550–7. (Level 4)

CQ 28. Is ezetimibe recommended to improve lipid metabolism abnormalities and life prognosis in nephrotic syndrome?

1. Baigent C, et al. Lancet 2011 ; 377 : 2181–92. (Level 2)
2. Nakamura T, et al. Pharmacol Res 2010 ; 61 : 58–61. (Level 2)

CQ 29. Is low-density lipoprotein (LDL) apheresis recommended for reducing urinary protein levels in refractory nephrotic syndrome?

1. Tojo K, et al. *Jpn J Nephrol* 1988 ; 30 : 1153–60. (Level 5)
2. Muso E, et al. *Nephron* 2001 ; 89 : 408–15. (Level 4)
3. Muso E, et al. *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341–4. (Level 4)
4. Hattori M, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1121–30. (Level 5)

CQ 30. Is the extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) recommended for refractory edema and ascites in nephrotic syndrome?

1. Smith DE, et al. *J Pharm Sci* 1985 ; 74 : 603–7. (Level 5)
2. Keller E, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1982 ; 32 : 442–9. (Level 5)
3. Asaba H, et al. *Acta Med Scand* 1978 ; 204 : 145–9. (Level 5)
4. Fauchald P, et al. *Acta Med Scand* 1985 ; 217 : 127–31. (Level 5)

CQ 31. Is the trimethoprim-sulfamethoxazole combination recommended for preventing infectious disease during immunosuppressive therapy in nephrotic syndrome?

CQ 32. Is immunoglobulin supply recommended for preventing infectious disease in nephrotic syndrome?

1. Wu HM , et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 4 : CD003964 . (Level 1)
2. Ogi M , et al. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 427–36. (Level 4)

CQ 33. Is treatment with antitubercular agents recommended for preventing tuberculous infection in nephrotic syndrome?

1. Gulati S, et al. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 431–4. (Level 4)
2. Gulati S, et al. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 : 695–8. (Level 4)
3. Currie AC, et al. *Transplantation* 2010 ; 90 : 695–704. (Level 1)
4. Naqvi R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 634–7. (Level 2)

CQ 34. Is immunosuppressive therapy recommended for patients with hepatitis B-positive nephrotic syndrome?

#### 8) Lifestyle and dietary instruction

CQ 35. Is the prevalence rate of cancer in patients with membranous nephropathy higher than that in the general population?

1. Bjørneklett R, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 396–403. (Level 4)
2. Lefaucheur C, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1510–7. (Level 4)

3. Burstein DM, et al. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 5–10. (Level 5)

CQ 36. Is bed rest/exercise restriction recommended in nephrotic syndrome?

1. Fuiano G, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 257–63. (Level 5)

CQ 37. Is vaccination recommended in patients with nephrotic syndrome during treatment with corticosteroids and immunosuppressive drugs?

1. Fuchshuber A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 468–73. (Level 4)

2. Collins AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : S1–320. (Level 4)

CQ 38. Are there any preventive measures against steroid-induced femoral head necrosis in nephrotic syndrome?

1. Nagasawa K, et al. *Lupus* 2006 ; 15 : 354–7. (Level 3)

2. Ajmal M, et al. *Orthop Clin North Am* 2009 ; 40 : 235–9. (Level 4)

3. Lai KA, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2005 ; 87 : 2155–9. (Level 2)

4. Wang CJ, et al. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008 ; 128 : 901–8. (Level 2)

CQ 39. Is the avoidance of mental stress recommended to prevent the onset and relapse of nephrotic syndrome?

1. Takahashi S, et al. *J Jpn Pediatr Soc* 1996 ; 100 : 72–7. (Level 4)

2. Takahashi S, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 232–6. (Level 4)

CQ 40. Is a fat-restricted diet recommended to improve dyslipidemia and life prognosis in nephrotic syndrome?

1. D' Amico G, et al. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 : 237–42. (Level 4)

2. D' Amico G, et al. *Lancet* 1992 ; 339 : 1131–4. (Level 4)

## 2. Dietary instruction

1. Rodriguez—Iturbe B, et al. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 512–7.

2. Kaysen GA, et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 572–7.

3. D'Amico G, et al. Effect of dietary proteins and lipids in patients with membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991 ;

35 : 237–42.

4. Walser M, et al. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 354–64.
5. D'Amico G, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992 ; 339 : 1131–4.
6. Kopple JD, et al. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 734–42.
7. Kaysen GA, et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 572–7.
8. Maroni BJ, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein—restricted diet. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2479–87.
9. Lim VS, et al. Leucine turnover in patients with nephrotic syndrome : evidence suggesting body protein conservation. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1067–73.
10. Fouque D, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein—energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 391–8.
11. Kendirli T, et al. Vitamin B6 deficiency presenting with low alanine aminotransferase in a critically ill child. *Pediatrics Int* 2009 ; 51 : 597–9.
12. Nishida M, et al. Wernicke's encephalopathy in a patient with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2008 ; 168 : 731–4.
13. Banerjee S, et al. Vitamin D in nephrotic syndrome remission : a case–control study. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 1983–9.
14. El—Melegy NT, et al. Oxidative Modification of Low—Density Lipoprotein in Relation to Dyslipidemia and Oxidant Status in Children With Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome. *Pediatr Res* 2008 ; 63 : 404–9.

### 3. Treatment Interpretation and Treatment Algorithm

Table1. Clinical definition of adult nephrotic syndrome

---

1. Proteinuria:  $\geq 3.5$  g/day and continuous  
(comparable to  $\geq 3.5$  g/gCr at spot urine)
  2. Hypoalbuminemia: Serum albumin  $\leq 3.0$  g/dL  
Serum total protein  $\leq 6.0$  g/dL is helpful.
  3. Edema
  4. Dyslipidemia (Hyper LDL cholesterolemia)
- 

Notes:

- 1) The above urine protein and hypoalbuminemia are indispensable prerequisites for the clinical diagnosis of nephrotic syndrome.
- 2) Edema is not an indispensable prerequisite but an important finding for nephrotic syndrome.
- 3) Dyslipidemia is not an indispensable prerequisite for nephrotic syndrome.
- 4) Oval fat body is helpful for diagnosis of nephrotic syndrome.

Table2. Therapeutic evaluation for nephrotic syndrome

---

The therapeutic evaluation is done by the amount of urine protein at 1 and 6 months after the initiation of treatment.

Complete remission: urine protein  $< 3.0$  g/day

Incomplete remission I:  $0.3$  g/day  $\leq$  urine protein  $< 1.0$  g/day

Incomplete remission II:  $1.0$  g/day  $\leq$  urine protein  $< 3.5$  g/day

Non-response: urine protein  $\geq 3.5$  g/day

---

Notes:

- 1) The diagnosis of nephrotic syndrome and therapeutic evaluation should be done by 24-hour urine collection. If to collect 24-hour urine is impossible, the ratio of urine protein and urine creatinine (g/gCr) at spot urine is available for the diagnosis of nephrotic syndrome and therapeutic evaluation.
- 2) In principle, the evaluation of complete remission or incomplete remission at 6 months after the initiation of treatment includes the improvement of clinical findings and serum albumin.
- 3) The evaluation of relapse is the condition that urine protein  $\geq 1$  g/gCr (1g/gCr) runs or  $\geq$  (2+) continues 2~3 times in a row.
- 4) In Europe and the United States partial remission defines 50% or more of the reduction of urine protein, while the Japanese evaluation does not use this definition.

Table3. The classification by the response to treatment of nephrotic syndrome

---

Steroid resistant nephrotic syndrome: The enough dose of steroid treatment fails to achieve complete remission or incomplete remission I at 1 month after the initiation of treatment.

Refractory nephrotic syndrome: The various treatments including steroid and immunosuppressive agents fail to achieve complete remission or incomplete remission I at 6 months after the initiation of treatment.

Steroid dependent nephrotic syndrome: Steroid treatment is impossible to discontinue, because repeated over 2 times relapses appear after the reduction or discontinuation of steroid.

Frequent relapse nephrotic syndrome: Over 2 times relapses appear in 6 months.

Nephrotic syndrome requiring chronic treatment: Nephrotic syndrome to be treated by steroid or immunosuppressive agents over 2 years.

---

Table4. The definition of nephrotic syndrome in children

---

1. Nephrotic syndrome: Massive proteinuria ( $40 \geq \text{mg/h/m}^2$ ) + hypoalbuminemia (serum albumin  $\leq 2.5 \text{ g/dL}$ )
  2. Steroid sensitive nephrotic syndrome: Daily administrated prednisolone treatment attains the remission within 4 weeks.
  3. Relapse: After the remission urine protein of  $40 \geq \text{mg/h/m}^2$  or morning urine  $100 \text{ mg/dL}$  or more by dip stick continues for 3 days.
-

Table5. Examination findings of primary nephrotic syndrome

Examination	Measurement items	Major findings
Urinalysis	urine volume, urine protein (24-h collection or spot urine) fraction of urine protein occult blood, urinary sediments granular cast, waxy cast selectivity of urine protein (clearance ration of IgG and transferrin)	increase: urine protein, albuminemia fatty cast, oval fat body
Blood examination	peripheral blood examination biochemical examination  lipid examination  coagulation test  immunological test	sometimes decrease: red blood cell, hemoglobin decrease: total protein, albumin sometimes decrease: Na, vitamin D, GFR sometimes increase: BUN, Cr increase: total cholesterol, LDL, VLDL, La(a) ApoB, ApoC II, HDL-3 stable: HDL decrease: HDL-2 increase: fibrinogen, FDP, D-dimer decrease: antithrombin III, plasminogen decrease: IgG and other immunoglobulins, complements
Chest X-ray	cardiothoracic ratio, pulmonary vascular shadow cost-phrenic angle shadow of lung field	sometimes: pulmonary congestion
Ultrasonography	deep vein thrombosis in lower extremities	collapse of venous system due to decrease of circular blood volume
Renal biopsy	light microscopy immunofluorescence microscopy electron microscopy	The definitive diagnosis is usually determined by renal biopsy.

Notes: When secondary nephrotic syndrome is suspected from patient's conditions, the examinations according to each baseline disease should be added. (For example: In the case of lupus nephritis, the examinations concerning collagen diseases should be done as additional items.)

Table6. Examination findings of secondary nephrotic syndrome

Examination	Measurement items	Major findings
Urinalysis	occult blood urine Bence Jones protein	positive in purpura nephritis or vasculitis positive in paraproteinemia
Blood examination	peripheral blood examination  biochemical examination  lipid examination  immunological examination	pancytopenia or hemolytic anemia in lupus nephritis leukocytosis and thrombocytosis in the cases with infectious diseases and vasculitis blood sugar markers such as blood glucose, HbA1c, and glycoalbumin in diabetic nephropathy. CRP and inflammatory reactions increase in in vasculitis and purpura nephritis. Paraprotein or cryoglobulin is confirmed in in the cases with paraproteinemia. The abnormality of IDL or ApoE is confirmed in lipoprotein glomerulopathy. Anti-nuclear antibody, anti-ds-DNA antibody, anti-Sm antibody, anti-phospholipid antibody increase and complements decrease in lupus nephritis. The positive findings are confirmed in bacterial culture and antigen/antibody detection for pathogenic microbes.
Renal biopsy		The specific findings are observed in each secondary disease, thus the renal biopsy is useful for the definitive diagnosis of secondary diseases.
Imaging test		Neoplastic diseases are diagnosed by various imaging tests such as CT, MRI, ultrasonography and bone marrow aspiration.
Genetic test		Genetic tests are useful in the genetic illnesses

Fig.1. Treatment of MCNS

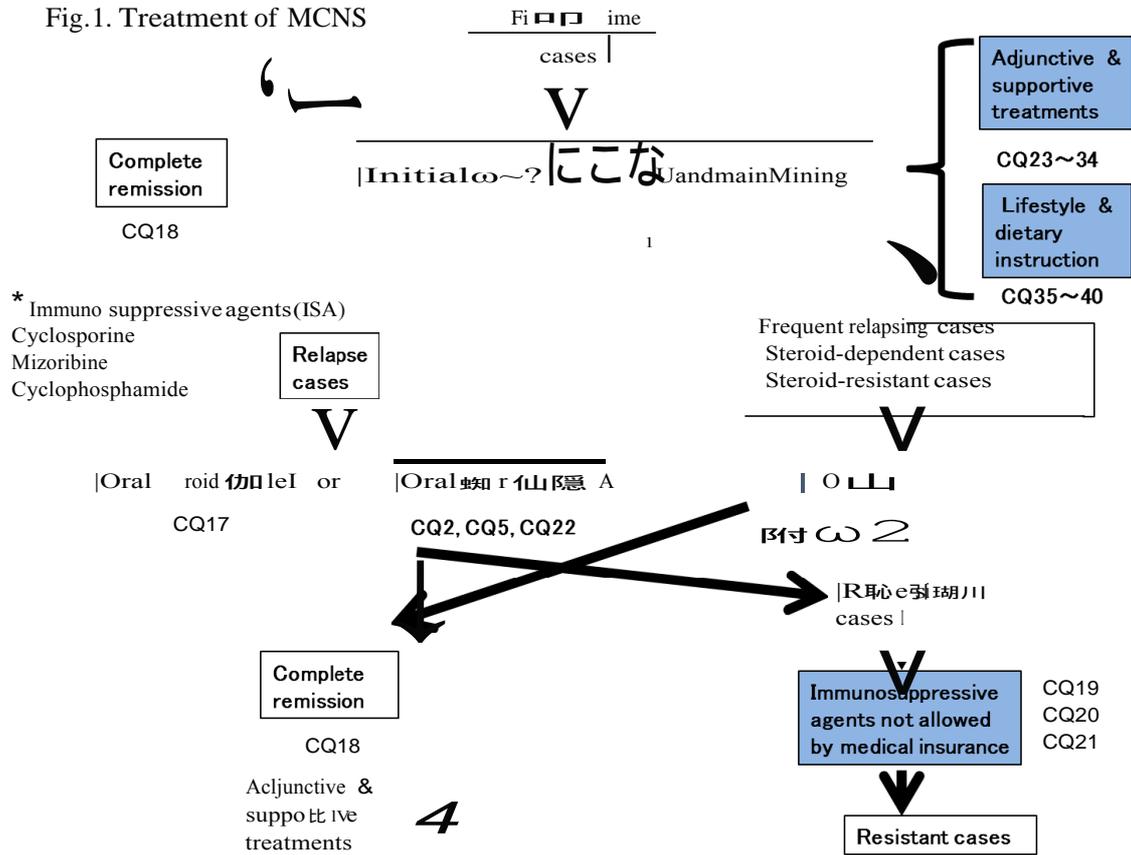


Fig. 2. Treatment of FSGS

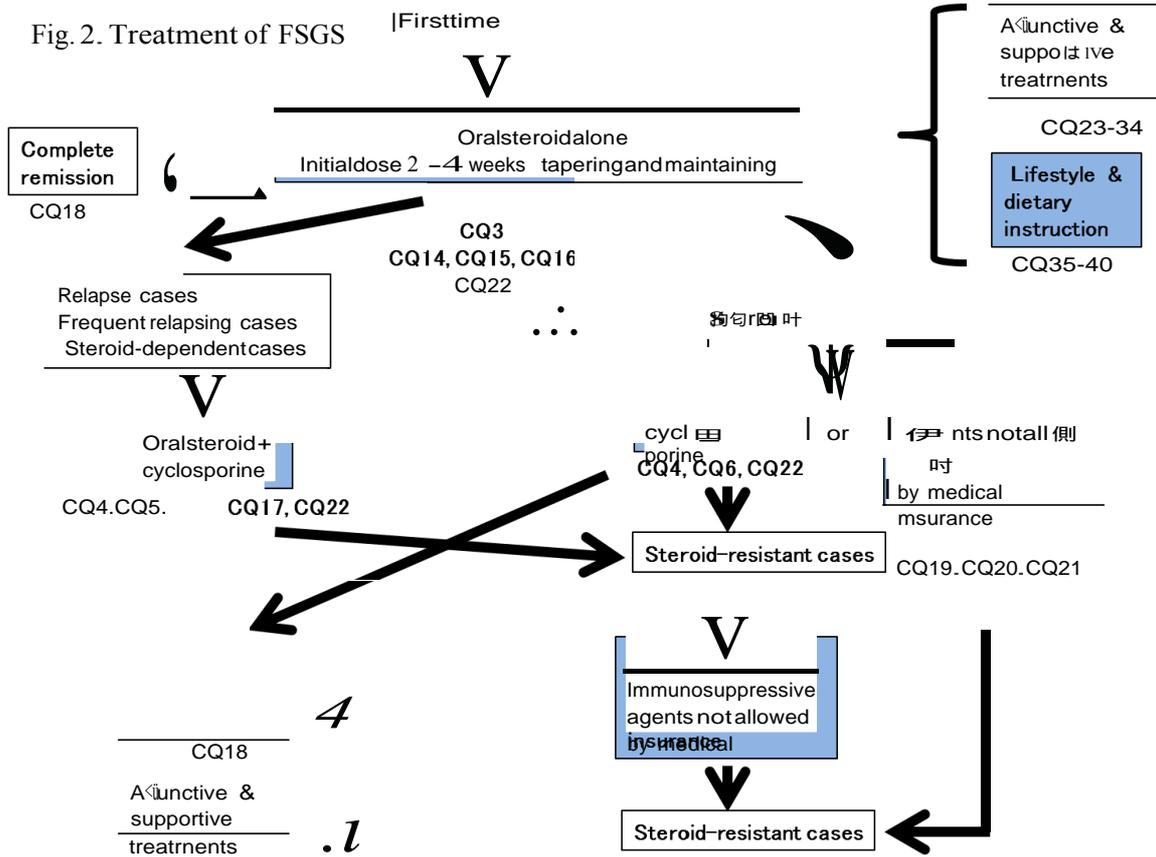
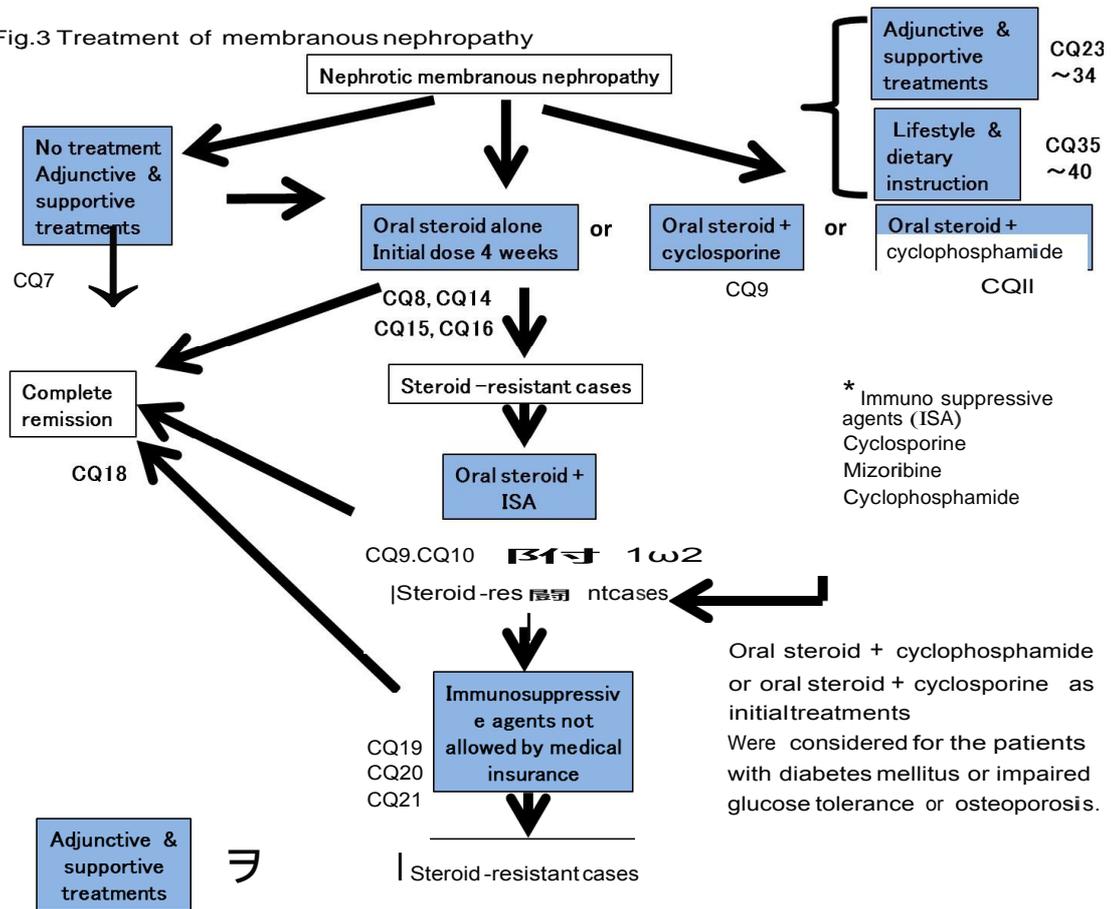


Fig.3 Treatment of membranous nephropathy



**Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Polycystic Kidney  
Disease 2014**

**July 27<sup>th</sup>, 2015**

## Authors

### Clinical Guidelines for **Polycystic Kidney Disease 2014 Advisory Committee**

#### Committee chairman

Shigeo Horie Juntendo University

#### Committee member

Toshio Mochizuki Tokyo Women's Medical University

Satoru Muto Teikyo University

Kazushige Hanaoka Jikei University School of Medicine

Yoshimitsu Fukushima Shinshu University

Ichiei Narita Niigata University

Kikuo Nutahara Kyorin University

Ken Tsuchiya Tokyo Women's Medical University

Kazuhiko Tsuruya Kyushu University

Koichi Kamura Chiba-East Hospital

Saori Nishio Hokkaido University

Tatsuya Suwabe Toranomon Hospital

Yoshifumi Ubara Toranomon Hospital

Eiji Ishimura Osaka City University

Koichi Nakanishi Wakayama Medical University

#### Collaborator

Keiichi Furukawa St. Luke's International Hospital

#### Chief Chairman of the Clinical Practice Guidelines for Progressive Kidney Diseases

Kenjiro Kimura St. Marianna University

Leader of the Research for Progressive Kidney Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare

Seiichi Matsuo Nagoya University

Cooperative Medical Society

The Japanese Urological Association

The Japanese Society for Dialysis Therapy

The Japanese Society for Pediatric nephrology

The Japan Society of Human Genetics  
The Japan Neurosurgical society  
The Japanese Association for Infectious disease  
The Japan Society of Hepatology  
The Japanese Society of Interventional Radiology  
The Japan Society for Transplantation

## Preface

### 1. Origins of the Guidelines

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease, with approximately half of the patients experiencing end-stage renal disease by age 60. Bilateral cysts progressively proliferate and enlarge, even as complications such as hypertension, hepatic cysts, and intracranial aneurysms lead to more lethal events such as cyst infections and ruptured intracranial aneurysms prior to end-stage renal disease. Early-stage diagnosis and intervention are recognized as being vital. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is estimated to occur in 1 in 10,000~40,000 births, with symptoms present neonatally. Due to early detection and management as well as improvements in end-stage renal disease treatment, long-term survival is currently possible in patients other than neonates with severe pulmonary hypoplasia.

In Japan, Clinical Guidelines for Polycystic Kidney Disease in 1995 was published by the Progressive Renal Diseases Research, Research on intractable disease, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, followed by a 2002 revision, the ADPKD Guidelines (second edition). Both serve as protocols for daily treatment of ADPKD in Japan. However, subsequent advancements in PKD expertise led to the 2010 Clinical Guidelines for Polycystic Kidney Disease, which were aimed at physicians and other health practitioners. These events provided the backdrop for the 2014 Clinical Practice Guidelines for Polycystic Kidney Disease, which were drawn up to answer the questions of physicians specializing in renal care.

### 2. The Intended Purpose, Anticipated Users, and Predicted Social Significance of the Guidelines

The 2014 Clinical Practice Guidelines for Polycystic Kidney Disease were drawn up to assist renal care specialists with daily diagnosis and treatment of ADPKD and ARPKD. These Guidelines offer descriptive and exhaustive coverage of PKD diagnosis and definition, epidemiology, and screening. Moreover, routine treatment by renal specialists is addressed through clinical questions (CQs) and responses. Each response is accompanied by a recommendation grade reflecting the level of evidence the response embodies. Our objective is to convey standardized care through specific responses to

renal specialists' questions, thereby supporting these professionals as they face daily clinical decisions. We anticipate that general practitioners using the current Guidelines along with the 2010 Clinical Guidelines for Polycystic Kidney Disease will deepen their understanding of PKD and liaise more smoothly with renal specialists. The Guidelines should also enhance patients' understanding of the disease and serve as a reference in answering their questions concerning current treatments.

Professional literature and international conferences afford renal specialists fragmented bits of information about the field, while the specialists are expected to have an integrated understanding of the expertise level and medical environment in Japan, and to provide optimal care for each patient. The current Guidelines incorporate the wisdom of experienced specialists, offering not only evidence, but also practical and standardized views communicated to readers through the CQ responses. However, the degree to which information in these Guidelines may be applied to individual patients requires the judgment of each specialist. Patients do not expect uniform, rigid treatment. Indeed, these Guidelines are not intended to restrict the treatment options available to renal specialists, but rather to facilitate treatment based on their own flexible insights and expert understanding. We must also clarify that the Guidelines are not designed for use in resolving medical practice disputes or as evaluation criteria in malpractice lawsuits.

### 3. Patients within the Scope of the Guidelines

These Guidelines apply to any and all PKD patients. Sections 1~4 address ADPKD, whereas Sections 5~9 cover ARPDK. The Guidelines provide an outline and definition (Sections 1 and 5) for each of the two diseases, along with information on diagnosis (Sections 2 and 6), epidemiology (Sections 3 and 7), and treatment (Sections 4 and 9). Each section applies to patients regardless of gender or age. However, the Guidelines do not generally take pregnancy into account.

### 4. Preparation procedure

Guidelines on four diseases (IgA nephropathy, nephrotic syndrome, RPGN, and polycystic kidney disease [PKD]) were created simultaneously by a research group on progressive kidney disorders (led by Seiichi Matsuo) funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare's research project for

overcoming intractable diseases. All of these guidelines have the same chapter structure. PKD is a genetic disease, so Shinshu University professor Yoshimitsu Fukushima assisted by serving on the drafting committee as a representative of the Japan Society of Human Genetics. Keiichi Furukawa of the Division of Infectious Diseases in the Department of Internal Medicine at St. Luke's International Hospital provided assistance regarding cyst infections. We would like to take this opportunity to thank these two physicians for their generous help.

Seventeen CQ were created based on questions the committee members had from actual clinical practice. These guidelines were completed owing to the dedication and effort of the physicians who served on the PKD working group. We thank them again for their efforts. (shown separately: 2014 evidence-based PKD clinical guidelines committee)

## 5. Contents of the guideline

Guidelines on four diseases (IgA nephropathy, nephrotic syndrome, RPGN, and PKD) with the same format and structure were drafted by a research group on progressive kidney disorders (led by Seiichi Matsuo) funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare's research project for overcoming intractable diseases. As described earlier, the first half (chapters 1–4) addresses ADPKD and the second half (chapters 5–8) addresses ARPKD.

## 6. Evidence Levels and Recommendation Grades

Evidence was classified into six levels based on the study design, and was arranged roughly from the most reliable study type (Level 1) to the least reliable (Level 6). These levels do not necessarily represent rigorous scientific standards; they are intended for use as a convenient reference for quickly assessing the significance of various clinical data during the physician's decision-making process.

### [Evidence Levels]

Level 1: Systematic review/meta-analysis

Level 2: At least one randomized controlled trial (RCT)

Level 3: A non-RCT

Level 4: An analytical epidemiologic study (cohort study or case-control study) or a single-arm intervention study (no controls)

Level 5: A descriptive study (case report or case series)

Level 6: Opinion of an expert committee or an individual expert, which is not based on patient data

However, for a systematic review/meta-analysis, the evidence level was decided based on the designs of the underlying studies. If the underlying study designs were mixed, the lowest level underlying study was used to determine the overall evidence level. For example, a meta-analysis of cohort studies would be Level 4, but the same Level 4 would also be assigned to a meta-analysis including both RCTs and cohort studies.

In addition, a decision based on committee consensus was that all sub-analyses and post-hoc analyses of RCTs should be categorized at evidence Level 4. Accordingly, it was decided that the evidence level of findings representing the primary endpoints of an RCT would be Level 2, but the evidence level of findings determined via a sub analysis or post-hoc analysis of that RCT would be Level 4.

When a statement related to a certain treatment was presented, consideration was given to the level of the evidence serving as the basis of that statement, and a recommendation grade was assigned as outlined below:  
[Recommendation Grades]

Grade A: Strongly recommended because the scientific basis is strong.

Grade B: Recommended because there is some scientific basis.

Grade C1: Recommended despite having only a weak scientific basis

Grade C2: Not recommended because there is only a weak scientific basis

Grade D: Not recommended because scientific evidence shows the treatment to be ineffective or harmful.

If we found only a weak scientific basis for a certain statement concerning a treatment, the members of the committee discussed the matter and decided on C1 or C2 for the recommendation grade. Thus, discrimination between C1 and C2 statements was based on expert consensus.

## 7. Issues on the preparation of this guideline

### (1) Paucity of evidence

Little evidence exists for PKD, and only few large clinical studies have been performed globally, apart from a small number in the United States and Europe. For the most part, little evidence substantiates the recommendations in the CQ. In particular, almost no evidence comes from Japan. Whether the results of clinical research from the West can be applied as is to Japan is a

question that deserves careful consideration. In creating these guidelines, we strove to ensure that they would not deviate greatly from the clinical practice in Japan.

#### (2) Issues on medical resources

In general, the clinical guideline must consider medical resources associated with recommended statements. However, the current guideline did not discuss issues on medical cost; thus medical financial problems did not affect the contents of our guideline. In the next guideline, this point may be included.

#### (3) Guideline reflecting the opinions of patients

During the preparation processes of the clinical guideline, we needed to introduce the opinions of patients. However, this time, we unfortunately could not include the opinions of patients. We should refer to the opinions of patients in the next guideline, particularly in the case that the guideline is used for patients.

### 8. Financial sources and conflict of interest

The funds used in creating the guidelines were provided by a research group on progressive kidney disorders funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare's research project for overcoming intractable diseases. These funds were used to pay for transportation to and from meetings, to rent space for meetings, and for box lunches and snacks. The committee members received no compensation. Everyone involved in creating the guidelines (including referees) submitted conflict-of-interest statements based on academic society rules, which are managed by JSN. Opinions were sought from multiple referees and related academic societies to prevent the guidelines from being influenced by any conflicts of interest. Drafts were shown to the society members, and revisions were made based on their opinions (public comments).

### 9. Publication and Future Revisions

The Guidelines were published in the Japanese-language journal of the Japanese Society of Nephrology and concurrently released as a Japanese-language book (by Tokyo Igakusha, Tokyo). The Guidelines were also uploaded to the homepage of the Japanese Society of Nephrology.

At present, CKD-related evidence is being rapidly accumulated, and this new evidence will necessitate the preparation of an updated version of the

Guidelines in 3-5 years. A certain degree of turnover in the membership of the revision committee will be required in order to ensure the impartiality of the Guidelines.

## Content

I. Disease concept and definition of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

II. Diagnosis of ADPKD: Symptoms and laboratory findings

1. Algorithm
2. Diagnostic criteria
3. Comparison of diagnostic criteria between Japan and other countries
4. Testing
5. Diagnostic imaging
6. Differential diagnosis
7. Genetic diagnosis
8. Diagnostic imaging for infants and young adults
9. Initial symptoms
10. Renal symptoms

III. ADPKD: Epidemiology and prognosis (prevalence, incidence, renal prognosis, and vital prognosis)

IV. ADPKD: Treatment and management of complications

1. Treatment to control the development of ADPKD
  - 1) Antihypertensive treatment

CQ 1. Is antihypertensive treatment recommended as a means of slowing the deterioration of renal function in patients with ADPKD complicated with hypertension?
  - 2) Increased water intake

CQ 2. Does increased water intake have a beneficial effect in ADPKD patients?
  - 3) Dietary protein restriction

CQ 3. Should we recommend dietary protein restriction to inhibit progression of renal dysfunction in patients with ADPKD?
  - 4) Tolvaptan

CQ 4. Is tolvaptan recommended for treatment of ADPKD?
  - 5) Aspiration of renal cysts

CQ 5. Aspiration of renal cysts in patients with ADPKD
2. Complications and their managements
  - 1) Cerebral aneurysm and subarachnoid hemorrhage

CQ 6: Does screening of intracranial aneurysms improve the prognosis of

ADPKD patients?

CQ 7. Is treatment recommended for cerebral aneurysms detected during screening?

2) Cyst infection

CQ 8. Are newer quinolones recommended for the treatment of cyst infection in ADPKD?

3) Cystic hemorrhage/hematuria

CQ 9. Should we recommend tranexamic acid in the treatment of cystic hemorrhage in ADPKD?

4) Urolithiasis

CQ 10. Are there any effective pharmacological preventive therapies for urolithiasis associated with ADPKD?

5) Cardiac complications (including valvular disease)

CQ 11. Is transthoracic echocardiography (TTE) for screening of valvular disease recommended to improve the mortality of ADPKD patients?

6) The specific treatment of complications

CQ 12. Should ADPKD patients with ESRD undergo renal transarterial embolization to reduce enlarged kidneys?

CQ 13. Should ADPKD patients with ESRD undergo hepatic transarterial embolization to reduce hepatomegaly?

3. The treatment of ESRD

1) Peritoneal dialysis

CQ 14. Is peritoneal dialysis recommended for patients with ADPKD?

2) Renal transplantation

CQ 15. Is unilateral or bilateral nephrectomy recommended during ADPKD kidney transplantation?

V. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Disease concept/definition (etiology and pathophysiological mechanism)

VI. ARPKD: Diagnosis (symptomatology, symptom, and examination findings)

VII. ARPKD: Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and treatment outcome)

1. ARPKD: Prenatal diagnosis

2. ARPKD: Treatment and management of complications (treatment of disease including adjunct therapy, supportive therapy, and prophylaxis)

CQ 16. Is peritoneal dialysis recommended for the improvement of the vital prognosis and quality of life (QOL) of patients with ARPKD?

CQ 17. Is solitary or simultaneous transplantation of the liver and kidney recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD?

CQ 18. Is antihypertensive therapy recommended for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD?

## 1. Disease concept and definition of ADPKD

ADPKD is the most common hereditary cystic kidney disease. ADPKD is characterized by the progressive development of fluid-filled cysts derived from renal tubular epithelial cells and the development of disorders in several organs. Bilateral renal cysts enlarge progressively, gradually compromising renal function, and finally, end-stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy occurs in approximately 50% of patients by the age of 60 years.

The pattern of transmission in ADPKD is autosomal dominant inheritance. A male or female with a mutant allele develops the disease. In case that both parents are unaffected, disease in the offspring results from new mutation.

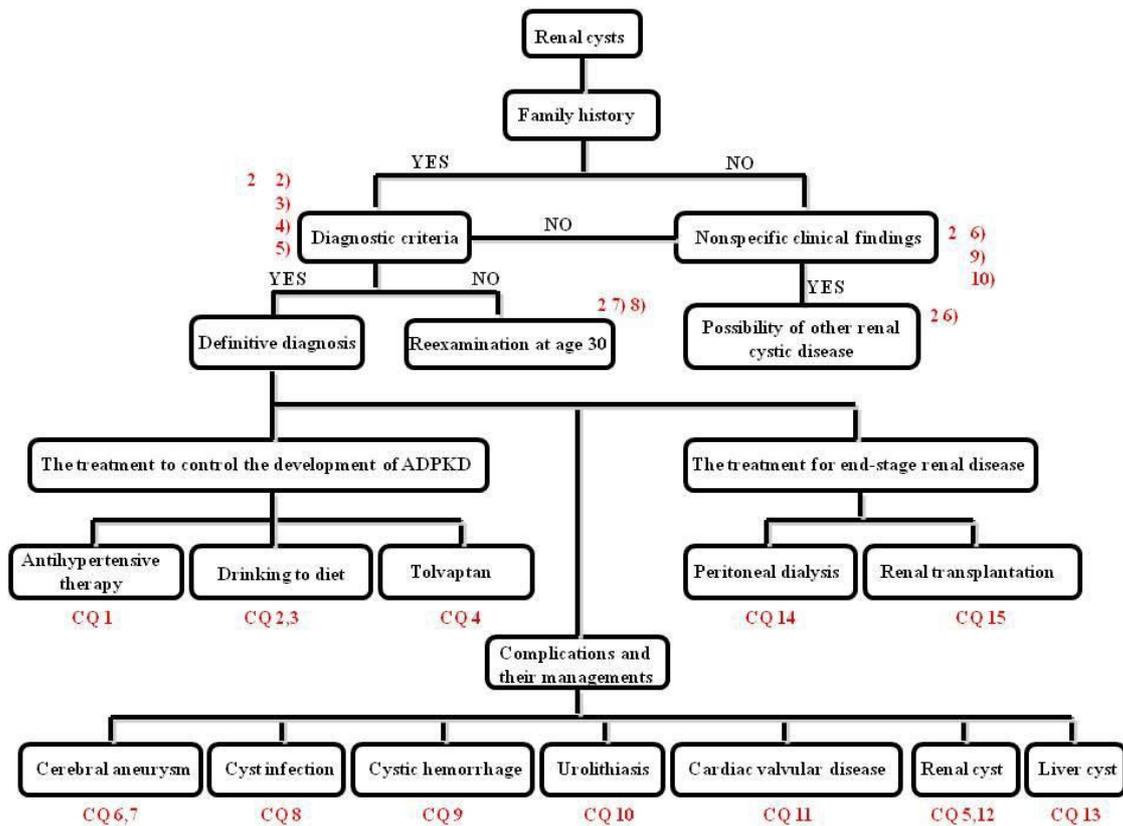
ADPKD is caused by a germ line mutation in PKD1 (16p13.3)(85% of cases) or PKD2 (4q21)(15% of cases).

## 2. Diagnosis of ADPKD: Symptoms and laboratory findings

### 1) Algorithm

The diagnostic algorithm for ADPKD is depicted in the figure. Family history, while important in ADPKD diagnosis, often cannot be assessed. Moreover, even in the absence of family history, it is important to remain alert to newly reported mutations in PKD1/PKD2 genes responsible for disease onset. It can be difficult to detect cysts meeting diagnostic criteria in younger patients, requiring reexamination. Clinical questions (CQs) are appended to these guidelines as a reference in following the algorithm and determining treatment and other medical care once a definitive diagnosis has been made.

Figure



## 2) Diagnostic criteria

Table 1 presents the diagnostic criteria of ADPKD (ADPKD Diagnostic Guidelines, Second Edition, published by a Grant-in-Aid for Progressive Renal Diseases Research, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan). Confirmation or nonconfirmation of family history determines one of two possible protocols, each requiring its own distinctive cyst assessment based not only on ultrasonography (US) but also on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). In most cases, cysts manifest bilaterally and diagnosis is uncomplicated; in the remaining cases, diagnosis should be carefully performed in accordance with the diagnostic criteria noted herein.

Table 1 the diagnostic criteria of ADPKD (*ADPKD Diagnostic Guidelines, Second Edition*, published by a Grant-in-Aid for Progressive Renal Diseases Research, Research on intractable disease, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan)

---

1. Confirmation of family history
  - a. Three or more bilaterally-manifested cysts confirmed with ultrasonography
  - b. Five or more bilaterally-manifested cysts confirmed with CT and MRI imaging
2. Non-confirmation of family history
  - a. Patients 15-years old or younger: three or more bilaterally-manifested cysts confirmed with either CT and MRI imaging or ultrasonography
  - b. Patients 16-years old or older: five or more bilaterally-manifested cysts confirmed with either CT and MRI imaging or ultrasonography

Diseases to be excluded

1. Multiple simple renal cyst
  2. Renal tubular acidosis
  3. Multicystic kidney (multicystic dysplastic kidney)
  4. Multilocular cysts of the kidney
  5. Medullary cystic disease of the kidney (juvenile nephronophthisis)
  6. Acquired cystic disease of the kidney
  7. Autosomal recessive polycystic kidney disease
- 

3) Comparison of diagnostic criteria between Japan and other countries  
Following Bear's diagnostic criteria in 1984, numerous other versions have been reported, each with its own emphasis on, for example, age classification or cyst assessment through imaging. Ravine's criteria, which were utilized for some time, were the first guidelines reflecting age as a factor. However, Ravine only incorporated PKD1 family history. Although PKD1 and PKD2 mutations each result in almost the same clinical manifestation of the disease, PKD1 progresses to ESRD more rapidly and produces more cysts, leading Pei to incorporate both PKD1 and PKD2 families in his diagnostic criteria. Diagnosis in Western countries combining

US with genetic testing is highly credible and should serve as a reference, but its applicability to Japanese patients has not yet been demonstrated.

#### 4) Testing

ADPKD screening should include family history of renal disease (end-stage and otherwise) and intracranial hemorrhage/cerebrovascular disease; patient history of hypertension, cerebrovascular disease, urinary tract infection, fever, and lower back pain; subjective symptoms such as macroscopic hematuria, lower back and/or flank pain, abdominal distension, headache, edema, and nausea; physical examination to determine blood pressure, abdominal girth, heartbeat, abdominal findings, and edema; blood and urine tests, screening for urinary sediment, proteinuria, and microalbuminuria; estimated glomerular filtration rate (eGFR) and other renal function tests; and screening for intracranial aneurysm through cranial MR angiography. US represents the simplest form of diagnostic imaging for kidney diseases. Other tests to be performed, as appropriate, should include measurement of N-acetyl beta-glucosaminidase and urinary beta2 microglobulin values, MRI, and kidney CT imaging.

#### 5) Diagnostic imaging

US is the standard screening technique for ADPKD diagnosis and evaluation, but evaluation of kidney size, as opposed to function, is reportedly the better measurement in the evaluation of progression, with CT or MRI recommended for follow-up evaluation. The latter methods surpass US in detecting smaller cysts; MRI can detect cysts with a diameter of 2 mm through T2-weighted imaging. Each diagnostic imaging technique (US, CT, and MRI) plays a role in highlighting the distinctive characteristics of cysts. Diagnostic imaging is also clinically important in terms of disease complications such as cerebral aneurysms. As adverse reactions can occur, careful consideration must be given to the risk–benefit balance before utilizing contrast media. MRA is useful in screening for cerebral aneurysms and is a noninvasive test with the great benefit of not requiring contrast media. If imaging performed after a definitive ADPKD diagnosis is strictly for follow-up observation, a simple CT once every 2–5 years would be adequate if total kidney volume (TKV) is  $\leq 1,000$  mL. If TKV exceeds 1,000 mL, CT once every year or two would be appropriate. For screening purposes, diagnostic imaging at the age of 30 years

is recommended.

#### 6) Differential diagnosis

A patient's clinical manifestation and diagnostic imaging should be used to rule out possibilities such as multiple simple renal cysts, acquired cystic kidney disease, and tuberous sclerosis (Table 2). Particular caution is needed when considering tuberous sclerosis, as approximately 30% of patients with this disease are said to have no typical symptoms other than renal cysts, which are mistakenly attributed to ADPKD. Additional diseases to be ruled out include renal tubular acidosis, multicystic kidney (multicystic dysplastic kidney), multilocular cyst of the kidney, medullary cystic kidney disease, and oral–facial–digital syndrome. As rare diseases are difficult to identify and distinguish during normal medical examinations, despite reports on characteristic indicators other than renal cysts, extra care should be given during differential diagnosis.

Table 2 Major non-ADPKD renal cystic diseases

Disease	Cyst proliferation	Cyst distribution/size	Typical life stage for cyst diagnosis	Pathophysiological characteristics
Multiple simple renal cyst	Moderate	Size diversity/non-uniform distribution	All ages	Rare under age 30 years; manifestation increases with age
Acquired cystic disease of the kidney	Moderate to great	Diffusibility	Adulthood	Cyst formation precedes ESRD
Tuberous sclerosis	Moderate to great	Uniform distribution of relatively small (<1 to 2 cm) cysts	All ages	Renal angiomyolipomas, skin lesions, periungual fibromas, retinal hamartomas, and cardiac rhabdomyomas
ARPKD	Great	Diffusibility/small cysts	Birth	Greatly enlarged kidney, congenital hepatic fibrosis

#### 7) Genetic diagnosis

ADPKD is an autosomal dominant genetic disease. Responsible genes for ADPKD were already identified. Diagnosis of ADPKD in typical cases is easy by detecting multiple cysts in both kidneys.

In Japan, genetic diagnostic tests for ADPKD are only available for basic research but not for clinical practice. Physicians must consider whether samples for genetic testing should be sent to foreign laboratories.

#### 8) Diagnostic imaging for infants and young adults

Diagnostic criteria, including imaging, for ADPKD in infants and young adults have not been established. Screening imaging tests are not recommended for nonsymptomatic infants and young adults, even if they are children of ADPKD patients.

#### 9) Initial symptoms

Cysts are said to form in utero, with most progressing asymptotically until the patients are in their 30s or 40s. Subjective symptoms include abdominal or lower back pain, macroscopic hematuria (including its posttraumatic form caused by sports activities), or abdominal bloating. Acute pain is usually attributable to hemorrhagic cysts, infection, or urinary tract stones. Chronic pain is defined as persistent pain for 4–6-weeks. It occurs in approximately 60% of ADPKD cases and is usually attributable to cysts. Macroscopic hematuria occurs in approximately 50% of all cases. Hypertension, diagnosed objectively by physical examination and other methods, is a significant initial symptom (or findings).

#### 10) Renal symptoms

Both acute and chronic abdominal and/or flank pain is one of the most prevalent subjective symptoms of ADPKD, whereas many patients do not have any complaint until their third or fourth decade of life. Anorexia, gastrointestinal obstruction, and malnutrition are manifestations of compression of the gastrointestinal tract by the advanced enlargement of the kidney (and/or the liver). Macroscopic hematuria is observed at least once during the entire clinical course in almost 50% of the patients. Massive proteinuria is rare. The first functional abnormality of the kidney is disturbed concentrating capacity, although it rarely becomes clinically evident unless

the patient complains of polydipsia and polyuria. Decrease in GFR usually starts after 40 years of age, and the mean rate of its reduction is 4.4–5.9 mL/(min·year).

The factors associated with rapid progression of GFR decline have been reported as follows:

- Disease-causing gene (worse in cases with PKD1 mutation than in those with PKD2 mutation)

- Hypertension

- Early development of urinary abnormality (hematuria and proteinuria)

- Male sex

- Large size and rapid enlargement of the kidney

- Left cardiac hypertrophy

- Proteinuria

### 3. ADPKD: Epidemiology and prognosis (prevalence, incidence, renal prognosis, and vital prognosis)

The number of ADPKD patients in Japan who visited hospitals was estimated to be 14,594, yielding an ADPKD prevalence of 116.7 cases per million population at the end of 1994. The total number of ADPKD patients including those who will visit hospitals in the future was estimated to be 31,000. It was suggested that ADPKD affected 1 individual per 4033 population in Japan. ADPKD was diagnosed in 40 residents of Olmsted County between 1935 and 1980, resulting in an age- and sex-adjusted annual incidence rate of 1.38 case per 100,000 person-years. Approximately 50% of the patients developed ESRD at the age of 60–69 years. The most common causes of death in ADPKD were infection, sepsis, and cardiac disease (myocardial infarction and congestive heart failure). The survival of ADPKD patients undergoing dialysis surpasses that of general dialysis patients.

### 4. ADPKD: Treatment and management of complications

#### 1) Treatment to control the development of ADPKD

CQ 1. Is antihypertensive treatment recommended as a means of slowing the deterioration of renal function in patients with ADPKD complicated with hypertension?
---

Recommendation Grade: C1

Antihypertensive treatment is recommended for patients with ADPKD complicated with hypertension to slow the deterioration of renal function.

[Summary]

Hypertension in ADPKD is frequent and develops at a young age, in contrast to essential hypertension. In addition, it is often detected when renal function is normal and cysts are still small. Antihypertensive treatment is generally performed. It is thought that antihypertensive treatment may slow the deterioration of renal function in ADPKD with hypertension. However, because the evidence related to the recommended antihypertensive agents and target blood pressure is inconclusive, we recommend that antihypertensive treatment in ADPKD should follow that administered for chronic kidney disease (CKD).

CQ 2. Does increased water intake have a beneficial effect in ADPKD patients?

Recommendation Grade: C1

Human studies of high water intake to affect the progression of renal dysfunction in ADPKD patients have not been reported; however, drinking water can affect the progression of ADPKD by suppressing ADH, resulting in attenuation of cyst growth and proliferation of cystic cells. Thus, 2.5 – 4 L/day of water intake would be recommended for ADPKD.

[Summary]

A 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-mediating vasopressin receptor can stimulate cystic cell proliferation and fluid secretion into cysts in ADPKD. Thus, a novel treatment of ADPKD that targets the vasopressin-cAMP axis is currently evaluated and a selective inhibitor of vasopressin 2 receptor is adopted and examined for its effects on ADPKD. Another way to suppress vasopressin secretion is to increase fluid intake to mediate osmoregulation. Although human studies have not been reported regarding the effect of high water intake on the renal size and function of ADPKD, increasing water intake could be recommended to affect the progression of ADPKD based on the biological properties of the cystic epithelium. A larger human study is needed to clarify the effect of high water intake; patients would be advised to avoid stimulating vasopressin secretion by chronic water depletion.

CQ 3. Should we recommend dietary protein restriction (DPR) to inhibit progression of renal dysfunction in patients with ADPKD?

Recommendation Grade: C1

Evidence is limited and unclear whether DPR is effective for inhibiting progression of renal dysfunction in patients with ADPKD; however, it may be considered.

[Summary]

The effect of DPR on ADPKD has been examined by several clinical studies, including small retrospective studies and randomized clinical trials. However, almost all studies have shown no significant effect of DPR on the progression of renal dysfunction. Although a meta-analysis showed the efficacy of DPR in patients with CKD, including ADPKD, the effect in ADPKD patients alone was not evaluated. However, we could not conclude that DPR is ineffective for those patients because of the many limitations of those clinical studies, such as a small sample size, low prevalence of outcome due to a short observation period, and low adherence to DPR. Thus, further evidence is required to answer this question.

CQ 4. Is tolvaptan recommended for treatment of ADPKD?

Recommendation Grade: B

Tolvaptan slows the increase in total kidney volume and the decline in kidney function in ADPKD patients with a relatively-good renal function with creatinine clearance  $\geq 60$  mL/min by Cock-Croft equation and a total kidney volume of 750 ml or more. Therefore, tolvaptan is recommended for treatment of ADPKD.

[Summary]

Tolvaptan, a  $V_2$ -receptor antagonist, selectively blocks the binding of vasopressin to the  $V_2$ -receptors and inhibits production of cAMP. To determine the effect of tolvaptan to suppress the increase in total kidney volume, a phase 3, international multicenter, double-blind, placebo-controlled, 3-year trial (TEMPO3/4) was performed. The results of the trial demonstrated that tolvaptan slowed the increase in total kidney volume and the decline in kidney function in ADPKD patients with a relatively-good renal function with creatinine clearance  $\geq 60$  mL/min by Cock-Croft equation and a total kidney volume of 750 ml or more. Due to the lack of other specific and efficacious

treatments for ADPKD at present time, with particular attention to serious adverse events such as drug-induced liver injury, tolvaptan is recommend for treatment of ADPKD patients with a relatively-good renal function and a total kidney volume of 750 ml or more. However, the safety of tolvaptan therapy for adult patients with creatinine clearance <60 mL/min or total kidney volume less than 750 mL or children is not established.

CQ 5. Aspiration of renal cysts in patients with ADPKD
--

Recommendation Grade: C1
--------------------------

Aspiration of renal cysts for ADPKD is not recommended for improving renal function. The procedure would be considered in the management of disease-related chronic pain or abdominal distention, as well as for diagnostic purposes and the treatment of infected cysts.
---

[Summary]

A review of cyst aspiration and surgical cyst decortication for symptomatic ADPKD was performed. The impact of renal cyst aspiration or surgical cyst decortication on renal function and hypertension in patients with ADPKD is controversial, but these procedures are highly effective in the management of disease-related chronic pain. The duration of pain relief is shorter in cyst aspiration than surgical cyst decortication.

The cyst aspiration technique for simple renal cysts can be used for ADPKD. Cyst aspiration followed by instillation of a sclerosing agent (most commonly ethanol) is indicated when the symptoms are caused by one or few dominant or strategically located cysts. Cyst aspiration and sclerosis for multiple cysts need further investigation.

Cyst aspiration for diagnostic purposes and the treatment of infected cysts has been the standard procedure.

CQ 6. Does screening of intracranial aneurysms improve the prognosis of ADPKD patients?
---

Recommendation Grade: B
-------------------------

The prevalence of unruptured intracranial aneurysms in ADPKD patients is higher than that in the general population. Intracranial hemorrhage, either cerebral or aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH), confers high risks for mortality and morbidity in ADPKD patients. Screening of intracranial
--

aneurysms improves prognosis.

[Summary]

The high incidence of intracranial aneurysms in patients with ADPKD has long been recognized. Rupture of an intracranial aneurysm resulting in SAH is the most devastating extrarenal complications and often results in premature death or disability. The prevalence rate of unruptured intracranial aneurysms in patients with ADPKD is higher than that in people without comorbidity. First-degree relatives (parents, siblings, and children) of patients with subarachnoid hemorrhage have a 3–7 times higher risk for SAH than the general population.

Aneurysm size correlates with the presence of symptoms and the risk of bleeding, and aneurysms may rupture more often and at a younger age than sporadic aneurysms. However, there is no correlation between the risk of rupture and sex, renal function and blood pressure. Hence, it is difficult to predict intracranial aneurysm rupture.

Intracranial hemorrhage, either cerebral hemorrhage or aneurysmal SAH, confers high risks for mortality and morbidity in PKD patients. Screening of intracranial aneurysms improves prognosis.

CQ 7. Is treatment recommended for cerebral aneurysms detected during screening?

Recommendation Grade: C1

Treatment of a cerebral aneurysm is determined by a comprehensive examination of factors such as location, shape, and size of the aneurysm, and general conditions, age, and medical history of the patient. Decisions regarding treatment advisability and method should follow consultation with a neurosurgeon.

[Summary]

Considering that a ruptured cerebral aneurysm is a life-threatening complication, detection of an unruptured cerebral aneurysm during screening should receive all due attention. However, there is no particular treatment for the latter, which is specific to ADPKD. Detection of a cerebral aneurysm during screening should be followed by careful control of smoking, alcohol consumption, and blood pressure. Treatment of a cerebral aneurysm is surgery, involving a craniotomy and endovascular treatment, with specifics determined following comprehensive investigation of the location, shape, and

size of the aneurysm, and general conditions, age, and medical history of the patient. As treatment options have their respective strengths and weaknesses, decisions should follow consultation with a neurosurgeon. If conservative observation is chosen, biannual—or at the very least, annual—monitoring of aneurysm size is recommended.

CQ 8. Are newer quinolones recommended for the treatment of cyst infection in ADPKD?
--

Recommendation Grade: C1
--------------------------

Administration of the newer quinolones is recommended for the treatment of cyst infection in ADPKD.
---

[Summary]

Cyst infection is a frequent and serious complication of ADPKD and is often refractory and difficult to treat. Most causative bacteria originate from the intestine, and many are gram-negative rods. Fluoroquinolones, which have broad effectiveness against gram-negative rods and good penetration of cysts, is recommended for the treatment of infected cysts in ADPKD. Having said this, however, there has not been an adequate level of study to investigate the actual effectiveness of fluoroquinolones for treating cyst infection in ADPKD. Few studies have compared fluoroquinolones with other antibiotics for the treatment of cyst infection in ADPKD.

CQ 9. Should we recommend tranexamic acid in the treatment of cystic hemorrhage in ADPKD?
---

Recommendation Grade: C1
--------------------------

Tranexamic acid may be considered when cystic hemorrhage does not improve by conservative treatment.
--

[Summary]

Hematuria is a common problem in patients with polycystic kidney disease. It can be spontaneous or result from trauma, renal calculi, tumor, or infection. These episodes are normally managed with conservative medical treatment and rarely require surgery or embolization. Only a few published studies have investigated the use of tranexamic acid for the treatment of cystic hemorrhage in ADPKD. However, these studies demonstrated that tranexamic acid can be used safely and is effective for selected ADPKD

patients with severe or intractable cystic hemorrhage that does not respond to conventional treatment.

Thus, tranexamic acid may be considered when cystic hemorrhage does not improve by conservative treatment.

CQ 10. Are there any effective pharmacological preventive therapies for urolithiasis associated with ADPKD?

Recommendation Grade: C1

Because of the lack of data about the prophylactic efficacy for urolithiasis in patients with ADPKD, we cannot recommend any medical treatment to provide a prophylactic benefit. We may recommend, however, the standard prophylactic treatment in patients with metabolic disorder.

[Summary]

Renal calculi were detected in 21% of male and 13% of female patients with ADPKD. Anatomical urinary retention and metabolic disturbance in patients with ADPKD tend to cause development of renal stones. The main component of the stones is uric acid, and the most common metabolic abnormality is hyperoxaluria. Medical preventive treatments are not recommended because of the lack of studies that prove their efficacy. General preventive measures are recommended for fluid intake and diet.

CQ 11. Is transthoracic echocardiography (TTE) for screening of valvular disease recommended to improve the mortality of ADPKD patients?

Recommendation Grade: C1

We suggest a TTE study for valvular disease only if the patients have heart murmur to evaluate the severity of valvular diseases.

[Summary]

Mitral valve prolapse and mitral regurgitation (MR) are the common cardiac complications in ADPKD. Twenty-one percent of Japanese ADPKD patients have MR. However, solid data on the natural history of valvular disease in ADPKD are currently lacking, and studies with long-term follow-up periods are also very few.

According to the reports regarding non-ADPKD patients, mild or trivial MR carries better prognosis and is thought not to affect the loss of cardiac function and mortality in cardiovascular diseases.

For patients with a heart murmur, it is uncertain whether the disease is mild or

severe. TTE might be useful to evaluate indications for surgical treatments and improve the mortality of these ADPKD patients.

CQ 12. Should ADPKD patients with ESRD undergo renal transarterial embolization to reduce enlarged kidneys?

Recommendation Grade: C1

Renal transarterial embolization in ADPKD patients with ESRD is effective in reducing the size of enlarged kidneys and is therefore recommended.

[Summary]

As ADPKD patients age, kidney enlargement becomes increasingly pronounced, with some patients experiencing considerable abdominal bloating. Such patients are unable to eat properly, leading to malnutrition and an overall deterioration of health. However, there is no clear treatment for massively enlarged kidneys. The literature remains sparse on renal transarterial embolization in ADPKD patients with enlarged kidneys, and reports differ as to the embolism type. However, as renal transarterial embolization was demonstrated to reduce kidney swelling in all existing reports, the procedure is believed to be effective for ADPKD patients and is therefore recommended despite the paucity of evidence.

CQ 13. Should ADPKD patients with ESRD undergo hepatic transarterial embolization to reduce hepatomegaly?

Recommended Grade: C1

Hepatic transarterial embolization in ADPKD patients with ESRD is effective in reducing hepatomegaly and is therefore recommended.

[Summary]

As ADPKD patients age, liver cysts proliferate and hepatomegaly becomes increasingly pronounced, with some patients experiencing extreme abdominal bloating. Such patients are unable to eat properly, leading to malnutrition and an overall deterioration of health. However, there is no clear treatment for a massively enlarged liver. There are limited reports of hepatic transarterial embolization in ADPKD patients with hepatomegaly, but they are individual or collected case reports, as opposed to scientific studies. The evidence presented in these reports is meager, but as there is some suggestion that hepatic transarterial embolization may be effective in ADPKD patients

with enlarged livers, the procedure is recommended.

CQ 14. Is peritoneal dialysis recommended for patients with ADPKD?
--

Recommended Grade: C1
-----------------------

Peritoneal dialysis is recommended for patients with ADPKD.
---

[Summary]

Peritoneal dialysis is not considered appropriate or suitable in ADPKD patients because of the limited peritoneal space due to enlarged kidneys. However, according to the recent European Renal Best Practice Guidelines, initiation of dialysis with peritoneal dialysis should not be considered a contraindication. Which of the two modalities, hemodialysis or peritoneal dialysis, is better for patients' long survival? Although there have been several studies concerning this question that examined different populations and situations of dialysis patients, there is no definite conclusion or consensus on this matter. The dialysis modalities, hemodialysis or peritoneal dialysis, should be decided by patients themselves according to the suitability of the modality for the patients.

CQ 15. Is unilateral or bilateral nephrectomy recommended during ADPKD kidney transplantation?

Recommendation Grade: C1

If native kidney enlargement seems sufficiently massive to jeopardize accommodation of the donor kidney, unilateral or bilateral nephrectomy is recommended.

[Summary]

Renal transplantation for ADPKD patients proceeds routinely as it does for other patients, including incorporation of immunosuppressive therapy. Posttransplant survival is more favorable for ADPKD than for other ESRD patients. However, patients should be monitored postoperatively for possible complications such as thromboembolism, hyperlipidemia, postoperative diabetes onset, and hypertension. Careful screening is required to ensure that any kidney from a living donor is free of ADPKD. If the patient has a cerebral aneurysm, treatment is preferable prior to renal transplantation. If native kidney enlargement seems sufficiently massive to jeopardize accommodation of the donor kidney, unilateral (or rarely, bilateral) nephrectomy is recommended. However, there is no professional consensus on issues such as nephrectomy timing (simultaneous or heterochronic), scope (unilateral or bilateral), or method (open or laparoscopic).

##### 5. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Disease concept/definition (etiology and pathophysiological mechanism)

ARPKD is a hereditary cystic kidney disease and inherited as an autosomal recessive trait. It is characterized by cystic dilation of renal collecting ducts and varying degrees of hepatic abnormalities consisting of biliary dysgenesis, and periportal fibrosis and bile duct proliferation in the liver. Generally, the hepatic lesion in ARPKD is clinically called congenital hepatic fibrosis if it presents alone, and is associated with the histological feature called ductal plate malformation. ARPKD is caused by mutations in PKHD1, located on chromosome 6p21.1-p12, and linkage analysis indicates that this disorder involves a single defective gene despite the wide variability in clinical presentation. It is found that causative gene proteins in three human PKDs (PKD1, PKD2, and ARPKD) are associated with

primary cilia and the related structures, and it is inferred that structural abnormality and dysfunction of the primary cilia cause disease, and it is a theoretical rationale for the common pathophysiological mechanism of ARPKD and ADPKD.

#### 6. ARPKD: Diagnosis (symptomatology, symptom, and examination finding)

Renal ultrasonographic findings and a sibling with a history of ARPKD are important for the diagnosis of ARPKD. Cysts are usually small, and have mainly diffuse dilatations rather than a round shape. Renal ultrasonography demonstrates markedly enlarged echogenic kidneys, not a hubble-bubble low-echogenic appearance, and this recognition is important for diagnosis. Sonographic features of ARPKD may manifest in the second trimester but usually are not apparent until after 30 weeks' gestation. Many diseases present with kidney cysts, all of which can be differential diagnoses. Among hereditary cystic kidney diseases, ADPKD is an important differential diagnosis. Occasionally, even in ARPKD, dilatation of the collecting ducts is not detected and macrocysts are present, which is a feature to notice. In advanced cases of ARPKD, it is sometimes difficult to morphologically distinguish ARPKD from ADPKD. Although ARPKD presents in infancy in most patients, a subset presents later in childhood and even adulthood, with abdominal distension related to renal enlargement or splenohepatomegaly.

#### 7. ARPKD: Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and treatment outcome)

The incidence of ARPKD is inferred to be 1 case per 10,000–40,000 births. Prognosis is difficult to assess, although now it becomes clear that survival of all but the most severely affected neonates who demonstrate pulmonary hypoplasia is possible. It is expected that the prognosis will be improved in the future through improvement in the treatment of end-stage renal failure and disease management in infants early after birth.

## 8. ARPKD: Prenatal diagnosis

In ARPKD, considering that patients often show severe clinical features early after birth, the prenatal diagnosis is useful in disease management. Prenatal diagnosis involves fetal ultrasonography and MRI, and there is no doubt of the clinical significance of performing these diagnostic imaging methods when required in present conditions of perinatal medical care. However, the precision of imaging techniques such as ultrasonography is low, and cysts of ARPKD are usually inapparent until 30 weeks' gestation. Prenatal diagnosis of ARPKD by genetic analysis is established technically, and its enforcement is considered when a sibling is diagnosed with ARPKD. However, the request for a genetic examination from an overseas laboratory as an option may be subjected to genetic counseling because the enforcement of prenatal genetic diagnosis in Japan is difficult.

## 9. ARPKD: Treatment and management of complications (treatment of disease including adjunct therapy, supportive therapy, and prophylaxis)

CQ 16. Is peritoneal dialysis recommended for the improvement of the vital prognosis and quality of life (QOL) of patients with ARPKD?
--

Recommendation Grade: C1
--------------------------

Peritoneal dialysis may be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD.
--

[Summary]

Peritoneal dialysis is considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD. End-stage renal failure is often seen in ARPKD, and a replacement therapy for the kidney is required for those cases. Generally, hemodialysis is often unsuitable for children, and peritoneal dialysis is recommended when there are no special circumstances. It is a consensus that peritoneal dialysis is recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD considering the present conditions in the medical care of renal failure.

CQ 17. Is solitary or simultaneous transplantation of the liver and kidney recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD?

Recommendation Grade: C1

Solitary or simultaneous transplantation of the liver and the kidney may be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD. However, its adaptation should be decided carefully according to individual cases.

[Summary]

Although solitary or simultaneous transplantation of the liver and the kidney should be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD, its adaptation should be decided carefully according to individual cases. In ARPKD, because patients often show severe renal failure early after birth, a replacement therapy for the kidney is required. Generally, the best replacement therapy method for the kidney in children is thought to be renal transplantation, and its early enforcement is recommended. When the management of portal hypertension or recurrent bacterial cholangitis is difficult in the case of liver disorder in ARPKD patients, liver transplantation is considered. Although solitary or simultaneous transplantation of the liver and kidney should be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD considering the present conditions of transplantation medical care, its enforcement does not necessarily result in the improvement of vital prognosis and QOL in each case.

CQ 18. Is antihypertensive therapy recommended for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD?

Recommendation Grade: C1

Antihypertensive therapy improves the vital prognosis of patients with ARPKD.

[Summary]

Antihypertensive therapy improves the vital prognosis of patients with ARPKD. Therefore, it may be considered a management option for ARPKD. Hypertension is often found in infants and subsequent childhood in ARPKD, and it can be the only symptom. Hypertension is also seen in patients with normal renal function and is manifested in almost all children with ARPKD. If hypertension is not treated effectively, hypercardia or congestive heart disorder may occur. The pathogenesis of hypertension in ARPKD is unknown. It is a consensus that antihypertensive therapy should be considered for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD.

## References

### I. Disease concept and definition of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

1. Grantham JJ. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1477–85.
2. Reed B, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 50–6.
3. Grantham JJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 889–96.
4. Mekahli D, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 2275–82.

### II. Diagnosis of ADPKD: Symptoms and laboratory findings

#### 1. Algorithm

1. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 356–65.
2. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1108–14.
3. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 140–52.
4. Gabow PA. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 332–42.

#### 2. Diagnostic criteria

1. Grantham JJ. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1477–85.
2. Ravine D, et al. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 803–7.
3. McHugh K, et al. *Radiology* 1991 ; 178 : 383–5.
4. Nascimento AB, et al. *Radiology* 2001 ; 221 : 628–32.
5. Belibi FA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 6–8.
6. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 356–65.
7. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 140–52.
8. Chapman AB, et al. *Semin Nephrol* 2011 ; 31 : 237–44.
9. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1108–14.

#### 3. Comparison of diagnostic criteria between Japan and other countries

1. Ravine D, et al. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 803–7.
2. Ravine D, et al. *Lancet* 1994 ; 343 : 824–7.
3. Pei Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 205–12.
4. Bear JC, et al. *Am J Med Genet* 1984 ; 18 : 45–53.
5. Belibi FA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 6–8.
6. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 356–65.
7. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 140–52.
8. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1108–14.
9. Harris PC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3013–9.

#### 4. Testing

1. Matsuo S, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982–92.

2. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1108–14.

5. Diagnostic imaging

1. Barua M, et al. Semin Nephrol 2010;30:356–65.
2. Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17:140–52.
3. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1108–14.
4. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:820–9.
5. Nascimento AB, et al. Radiology 2001;221:628–32.
6. Wolyniec W, et al. Pol Arch Med Wewn 2008;118:767–73.
7. Bae KT, et al. J Comput Assist Tomogr 2000;24:614–9.
8. Grantham JJ. N Engl J Med 2008;359:1477–85.
9. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:148–57.
10. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006;354:2122–30.
11. Ramunni A, et al. Hypertens Res 2004;27:221–5.
12. Kondo A, et al. Int J Urol 2001;8:95–8.
13. King BF, et al. Kidney Int 2003;64:2214–21.
14. Pirson Y, et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:269–76.
15. Vega C, et al. Am Fam Physician 2002;15:601–8.
16. Satoh T. No Shinkei Geka.2002;30:487–93. (Japanese)
17. Gieteling EW, et al. J Neurol 2003;250:418–23.
18. Ross JS, et al. Am J Neuroradiol 1990;11:449–55.
19. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997;8:1560–7.
20. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992;41:1311–9.
21. Torra R, et al. J Am Soc Nephrol 1996;7:2142–51.
22. Bear JC, et al. Am J Med Genet 1984;18:45–53.

6. Differential diagnosis

1. Barua M, et al. Semin Nephrol 2010 ; 30 : 356–65.
2. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 1108–14.
3. Wolyniec W, et al. Pol Arch Med Wewn 2008 ; 118 : 767–73.
4. Brook–Carter PT, et al. Nat Genet 1994 : 8 ; 328–32.
5. Sampson J, et al. Am J Hum Genet 1997 ; 61 : 843–51.
6. Fick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1993 ; 3 : 1863–70.
7. Hoevenaren IA, et al. Liver Int 2008 ; 28 : 264–70.
8. Li A, et al. Am J Hum Genet 2003 ; 72 : 691–703.
9. Davila S, et al. Nat Genet 2004 ; 36 : 575–7.
10. Drenth JP, et al. Nat Genet 2003 ; 33 : 345–7.
11. Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010 ; 17 : 140–52.

12. Calvet JP. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1205–11.

13. Torres VE, et al. Lancet 2007 ; 369 : 1287–301.

#### 7. Genetic diagnosis

1. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell 1994;77: 881–94.

2. Mochizuki T, et al. Science 1996;272:1339–42.

3. Harris P, et al. Nature Rev Nephrol 2010;6:197–206.

4. Huang E, et al. Transplantation 2009;87:133–7.

5. Brun M, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:55–61.

#### 8. Diagnostic imaging for infants and young adults

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 1192–6.

2. Schrier RW, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 1023–8.

#### 9. Initial symptoms

1. Grantham JJ. N Engl J Med 2008;359:1477–85.

2. Hogan MC, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17:e1–16.

3. Bajwa ZH, et al. Kidney Int 2004;66:1561–9.

4. Gabow PA, et al. Am J Kidney Dis 1992;20:140–3.

5. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997;8:1560–7.

6. Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis 1999;34:926–31.

#### 10. Renal symptoms

1. Gabow PA. N Engl J Med 1993 ; 329 : 332–42.

2. Bajwa ZH, et al. Kidney Int 2004 ; 66 : 1561–9.

3. Elzinga LW, et al. J Am Soc Nephrol 1992 ; 2 : 1219–26.

4. Elzinga LW, et al. Am J Kidney Dis 1993 ; 22 : 532–7.

5. Contreras G, et al. J Am Soc Nephrol 1995 ; 6 : 1354–9.

6. Seeman T, et al. Physiol Res 2004 ; 53 : 629–34.

7. Torres VE. Kidney Int 2005 ; 68 : 2405–18.

8. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 148–57.

9. Torres VE, et al. Kidney Int 2009 ; 76 : 149–68.

10. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1560–7.

11. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2122–30.

12. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992 ; 41 : 1311–9.

13. Peters DJ, et al. Lancet 2001 ; 358 : 1439–44.

14. Fick-Brosnahan GM, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 1127–34.

15. Rossetti S, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1374–80.

16. Tokiwa S, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 539–45.

17. Higashihara E, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 622–8.

### III. ADPKD: Epidemiology and prognosis (prevalence, incidence, renal prognosis, and vital prognosis)

1. Higashihara E, et al. Nephron 1998 ;80:421–7.

2. Davies F, et al. Q J Med 1991 ;79:477–85.

3. de Almeida E, et al. Kidney Int 2001 ;59:2374.

4. Higashihara E, et al. All of polycystic kidney disease. Inter Medica, Tokyo, Japan. 2006 ;16–21 . (Japanese)

5. Iglesias CG, et al. Am J Kidney Dis 1983 ;2:630–9.

6. Flick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1995 ;5:2048–56.

4. Higashihara E, et al. All of polycystic kidney disease. Inter Medica, Tokyo, Japan. 2006 ;225-232 . (Japanese)

8. Perrone RD, et al. Am J Kidney Dis 2001 ;38:777–84.

### IV. ADPKD: Treatment and management of complications

#### 1. Treatment to control the development of ADPKD

##### 1) Antihypertensive treatment

CQ 1. Is antihypertensive treatment recommended as a means of slowing the deterioration of renal function in patients with ADPKD complicated with hypertension?

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ;4:820–9.

(Level 2)

2. Schrier RW, et al. Kidney Int 2003 ;63:678–85. (Level 2)

3. Jafar TH, et al. Kidney Int 2005 ;67:265–71. (Level 1)

4. Maschio G, et al. N Engl J Med 1996 ;334:939–45. (Level 2)

5. van Dijk MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ;18:2314–20. (Level

2)

6. Ecdler T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ;35:427–32. (Level 2)

7. Schrier R, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ;13:1733–9. (Level 2)

8. Kanno Y, et al. QJM 1996 ;89:65–70. (Level 4)

9. Nutahara K, et al. Nephron Clin Pract 2005 ;99:c18–23. (Level 2)

10. Mitobe M, et al. Clin Exp Nephrol 2010 ;14:573–7. (Level 4)

11. Zeltner R, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ;23:573–9. (Level 2)

12. Ecdler T, et al. Am J Nephrol 2001 ;21:98–103. (Level 3)

13. Sarnak MJ, et al. *Ann Intern Med* 2005;142:342–51. (Level 2)

2) Increased water intake

CQ 2. Does increased water intake have a beneficial effect in ADPKD patients?

1. Wang X, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102–8. (Level 4)
2. Nagao S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2220–7. (Level 4)
3. Gabow PA, et al. *Kidney Int* 1989;35:675–80. (Level 3)
4. Zitteima D, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:906–13. (Level 3)
5. Ho TA, et al. *Kidney Int* 2012;82:1121–9. (Level 3)
6. Torres VE, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140–50. (Level 6)
7. Barash I, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:693–7. (Level 4)
8. Wang CJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:192–7. (Level 4)

3) Dietary protein restriction

CQ 3. Should we recommend dietary protein restriction to inhibit progression of renal dysfunction in patients with ADPKD?

1. Locatelli F, et al. *Lancet* 1991;337:1299–304. (Level 2)
2. Choukroun G, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1634–42. (Level 4)
3. Klahr S, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2037–47. (Level 2)
4. Levey AS, et al. *Am J Kidney Dis* 2006;48:879–88. (Level 2)
5. Oldrizzi L, et al. *Kidney Int* 1985;27:553–7. (Level 3)
6. Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD001892. (Level 1)

1)

4) Tolvaptan

CQ 4. Is tolvaptan recommended for treatment of ADPKD?

1. Torres VE, et al. *N Engl J Med* 2012;367:2407–18. (Level 2)
2. Higashihara E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;2499–507. (Level 3)
3. Irazabal MV, et al. *Kidney Int* 2011;80:295–301. (Level 4)

5) Aspiration of renal cysts

CQ 5. Aspiration of renal cysts in patients with ADPKD

1. Skolarikos A, et al. *BJU Int* 2012;110:170–8. (Level 4)
2. Millar MB, et al. *J Endourol* 2013;27:528–34. (Level 4)
3. Higashihara E, et al. *J Urol* 1992;147:1482–4. (Level 4)
4. Bennett WM, et al. *J Urol* 1987;137:620–2. (Level 4)

5. Uemasu J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:843–6. (Level 4)
6. Kim SH, et al. *Korean J Radiol* 2009;10:377–83. (Level 4)
7. Lee YR, et al. *Korean J Radiol* 2003;4:239–42. (Level 4)
8. Chapman AB, et al. *Am J Kidney Dis* 1990;16:252–5. (Level 5)
9. Gupta S, et al. *Acta Radiol* 2000;41:280–4. (Level 4)
10. Fleming TW, et al. *J Urol* 1998;159:44–7. (Level 4)

## 2. Complications and their managements

### 1) Cerebral aneurysm and subarachnoid hemorrhage

CQ 6: Does screening of intracranial aneurysms improve the prognosis of ADPKD patients?

1. Chauveau D, et al. *Kidney Int* 1994;45:1140–6. (Level 4)
2. Schievink WI, et al. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88–95. (Level 4)
3. Vlak MH, et al. *Lancet Neurol* 2011;10:626–36. (Level 4)
4. Irazabal MV, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1274–85. (Level 4)
5. Xu HW, et al. *Stroke* 2011;42:204–6. (Level 4)
6. Gieteling EW, et al. *J Neurol* 2006;250:418–23. (Level 4)
7. Morita A, et al. *N Engl J Med* 2012;366:2474–82. (Level 4)

CQ 7. Is treatment recommended for cerebral aneurysms detected during screening?

1. Rinkel GJ. *J Neuroradiol* 2008;35:99–103. (Level 6)
2. Hughes PD, et al. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:163–70. (Level 6)

### 2) Cyst infection

CQ 8. Are newer quinolones recommended for the treatment of cyst infection in ADPKD?

1. Alam A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1154–5. (Level 6)
2. Sallée M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1183–9. (Level 4)
3. Suwabe T, et al. *Nephron Clin Pract* 2009;112:157–63. (Level 4)
4. Schwab SJ, et al. *Am J Med* 1987;82:714–18. (Level 4)
5. Muther RS, et al. *Kidney Int* 1981;20:519–22. (Level 5)
6. Bennet WM, et al. *Am J Kidney Dis* 1985;6:400–4. (Level 5)
7. Schwab SJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1983;3:63–6. (Level 5)
8. Elzinga LW, et al. *Kidney Int* 1987;32:884–8. (Level 5)
9. Elzinga LW, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:844–7.

(Level 5)

10. Telenti A, et al. *Mayo Clin Proc* 1990;65:933–42. (Level 5)
11. Rossi SJ, et al. *Ann Pharmacother* 1993;27:38–9. (Level 5)
12. Hiyama L, et al. *Am J Kidney Dis* 2006;47:E9–13. (Level 5)

3) Cystic hemorrhage/hematuria

CQ 9. Should we recommend tranexamic acid in the treatment of cystic hemorrhage in ADPKD?

1. Johnson AM, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1560–7. (Level 4)
2. Peces R, et al. *Nefrologia* 2012;32:160–5. (Level 5)
3. Vujkovic B, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:589–91. (Level 5)
4. Alameel T, et al. *J Int Nephrol* 2011;203579. (Level 5)

4) Urolithiasis

CQ 10. Are there any effective pharmacological preventive therapies for urolithiasis associated with ADPKD?

1. Higashihara E, et al. *J Urol* 1992;147:329–32. (Level 4)
2. Grampsas SA, et al. *Am J Kidney Dis* 2000;36:53–7. (Level 4)
3. Nishiura JL, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:838–44. (Level 4)
4. Torres VE, et al. *Am J Kidney Dis* 1988;11:318–25. (Level 4)

5) Cardiac complications (including valvular disease)

CQ 11. Is transthoracic echocardiography (TTE) for screening of valvular disease recommended to improve the mortality of ADPKD patients?

1. Ecdar T, et al. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:221–8. (Level 6)
2. Koren MJ, et al. *Ann Intern Med* 1991;114:345–52. (Level 3)
3. Gabow PA, et al. *Kidney Int* 1992;41:1311–9. (Level 4)
4. Chapman AB. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292–7. (Level 3)
5. Hossack KF, et al. *N Engl J Med* 1988;319:907–12. (Level 3)
6. Flack JM, et al. *Am Heart J* 1999;138:486–92. (Level 3)
7. Freed LA, et al. *N Engl J Med* 1999;341:1–7. (Level 3)
8. Avierinos JF, et al. *Circulation* 2002;106:1355–61. (Level 3)
9. Enriquez—Sarano M, et al. *N Engl J Med* 2005;352:875–83. (Level 4)
10. Bonow RO, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1—e148. (Level 1)
11. Zoghbi WA, et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802. (Level 6)

12. Lumiaho A, et al. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1208—16. (Level 3)
13. Adeola T, et al. *J Natl Med Assoc* 2001;93:282—7. (Level 5)
14. Hadimeri H, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:837—41. (Level 5)
15. Ecdet T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1113—6. (Level 4)

6) The specific treatment of complications

CQ 12. Should ADPKD patients with ESRD undergo renal transarterial embolization to reduce enlarged kidneys?

1. Harley JD, et al. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:818—20. (Level 5)
2. Hahn ST, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:422—4. (Level 5)
3. Ubara Y, et al. *Am J Kidney Dis* 1999;34:926—31. (Level 5)
4. Ubara Y, et al. *Am J Kidney Dis* 2002;39:571—9. (Level 5)
5. Sakuhara Y, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:267—71. (Level 5)
6. Rim H, et al. *Korean J Radiol* 2010;11:574—8. (Level 5)
7. Morishita H, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1631—3. (Level 5)
8. Mukai T, et al. *Acta Med Okayama* 2011;65:347—51. (Level 5)

CQ 13. Should ADPKD patients with ESRD undergo hepatic transarterial embolization to reduce hepatomegaly?

1. Ubara Y, et al. *Am J Kidney Dis* 2004;43:733—8. (Level 5)
2. Takei R, et al. *Am J Kidney Dis* 2007;49:744—52. (Level 5)
3. Park HC, et al. *J Korean Med Sci* 2009;24:57—61. (Level 5)
4. Wang MQ, et al. *Abdom Imaging* 2013;38:465—73. (Level 5)

3. The treatment of ESRD

1) Peritoneal dialysis

CQ 14. Is peritoneal dialysis recommended for patients with ADPKD?

1. Covic A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1757—9. (Level 4)
2. Fenton SS, et al. *Am J Kidney Dis* 1997;30:334—42. (Level 3)
3. Schaubel DE, et al. *Perit Dial Int* 1998;18:478—84. (Level 3)
4. Collins AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1065—74. (Level 3)
5. Heaf JG, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:112—7. (Level 3)
6. Moist LM, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556—64. (Level 3)
7. Foley RN, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:267—76. (Level 3)
8. Vonesh EF, et al. *Kidney Int* 2004;66:2389—401. (Level 3)
9. Liem YS, et al. *Kidney Int* 2007;71:153—8. (Level 3)
10. Stack AG, et al. *Kidney Int* 2003;64:1071—9. (Level 3)

11. Ganesh SK, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:415–24. (Level 3)

3) Renal transplantation

CQ 15. Is unilateral or bilateral nephrectomy recommended during ADPKD kidney transplantation?

1. Jacquet A, et al. *Transpl Int* 2011;24:582–7. (Level 4)
2. Kramer A, et al. *J Urol* 2009;181:724–8. (Level 4)
3. Sulikowski T, et al. *Transplant Proc* 2009;41:177–80. (Level 4)
4. Hadimeri H, et al. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:1431–6. (Level 4)
5. Fuller TF, et al. *J Urol* 2005;174:2284–8. (Level 4)
6. Patel P, et al. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:391–5. (Level 4)
7. Cohen D, et al. *Prog Urol* 2008;18:642–9. (Level 4)
8. Yamamoto T, et al. *Transplantation* 2012;93:794–8. (Level 4)
9. Desai MR, et al. *BJU Int* 2008;101:94–7. (Level 4)
10. Gill IS, et al. *J Urol* 2001;165:1093–8. (Level 4)
11. Jenkins MA, et al. *Urology* 2002;59:32–6. (Level 4)
12. Dunn MD, et al. *Am J Kidney Dis* 2000;35:720–5. (Level 4)
13. Bendavid Y, et al. *Surg Endosc* 2004;18:751–4. (Level 4)

V. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Disease concept/definition (etiology and pathophysiological mechanism)

1. Ward CJ, et al. *Nat Genet* 2002;30:259–69.
2. Onuchic LF, et al. *Am J Hum Genet* 2002;70:1305–17.

VI. ARPKD: Diagnosis (symptomatology, symptom, and examination findings)

1. Guay–Woodford LM, et al. *Pediatrics* 2003;111:1072–80.
2. Capisonda R, et al. *Pediatr Nephrol* 2003;18:119–26.
3. Zerres K, et al. *Acta Paediatr* 1996;85:437–45.
4. Kääriäinen H, et al. *Pediatr Radiol* 1988;18:45–50.
5. Gagnadoux MF, et al. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1989;18:33–57.
6. Roy S, et al. *Pediatr Nephrol* 1997;11:302–6.

VII. ARPKD: Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and treatment outcome)

1. Zerres K, et al. *Am J Med Genet* 1998;76:137–44.
2. Guay–Woodford LM, et al. *Pediatrics* 2003;111:1072–80.
3. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005;67:829–48.

1. ARPKD: Prenatal diagnosis

1. Zerres K, et al. *Am J Med Genet* 1998;76:137–44.
  2. Zerres K, et al. *Clin Genet* 2004;66:53–7.
  3. Guay–Woodford LM, et al. *Am J Hum Genet* 1995;56:1101–7.
  4. Gigarel N, et al. *Reprod Biomed Online* 2008;16:152–8.
2. ARPKD: Treatment and management of complications (treatment of disease including adjunct therapy, supportive therapy, and prophylaxis)

CQ 16. Is peritoneal dialysis recommended for the improvement of the vital prognosis and quality of life (QOL) of patients with ARPKD?

1. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 829–48. (Level 5)
2. Beaunoyer M, et al. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 267–71. (Level 5)
3. Spechtenhauser B, et al. *Pediatr Transplant* 1999 ; 3 : 246–8. (Level 5)

CQ 17. Is independent or simultaneous transplantation of the liver and kidney recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD?

1. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005;67:829–48. (Level 5)
2. Beaunoyer M, et al. *Pediatr Transplant* 2007;11:267–71. (Level 5)
3. Spechtenhauser B, et al. *Pediatr Transplant* 1999;3:246–8. (Level 5)
4. Gunay-Aygun M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:972–84. (Level 5)
5. De Kerckhove L, et al. *Transpl Int* 2006;19:381–8. (Level 5)
6. Davis ID, et al. *Pediatr Transplant* 2003;7:364–9. (Level 5)
7. Khan K, et al. *Am J Transplant* 2002;2:360–5. (Level 5)

CQ 18. Is antihypertensive therapy recommended for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD?

1. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 829–48. (Level 5)
2. Loghman–Adham M, et al. *J Histochem Cytochem* 2005 ; 53 : 979–88. (Level 5)

# 市民公開講座

## 「腎臓病・糖尿病に負けない生き方」 ～腎臓病・糖尿病とともに生きる～

腎臓病の症状は悪くなくてもあまり自覚症状がなく見過ごされるケースが多くあります。

腎臓病の早期発見と治療を呼びかける専門医による講演会を開催します。

日常の注意点から治療方法まで、役立つ情報が満載です。

とき **9/20日**  
12:00開場 13:00開演  
[15:20終了予定]

ところ **朝日ホール**  
名古屋市中区栄1-3-3 朝日会館15階  
\*地下鉄東山線・鶴舞線「伏見」駅下車  
7番出口を西へ徒歩3分  
\*JR「名古屋」駅下車徒歩15分



坪井 直毅先生



和田 隆志先生



丸山 彰一先生



武藤 智先生



小関 裕二先生



田中 文彦先生

●開会挨拶 名古屋大学 総長 松尾 清一先生

- プログラム
- 講演 1 「気にしていますか、あなたの腎臓」 (15分)  
名古屋大学 腎臓内科 講師 坪井 直毅先生
- 講演 2 「糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう!」 (20分)  
金沢大学大学院 血液情報統御学 教授 和田 隆志先生
- 講演 3 「腎炎・ネフローゼと言われたら」 (20分)  
名古屋大学 腎臓内科 准教授 丸山 彰一先生
- ～ 休憩 (20分) ～
- 講演 4 「多発性<sup>のうほうじん</sup>嚢胞腎ってどんな病気?」 (20分)  
帝京大学 准教授 武藤 智先生
- 講演 5 「体験! あなたにもできる簡単エクササイズ」 (20分)  
増子記念病院 リハビリテーション科 課長 小関 裕二先生
- 講演 6 「これだけは知っておきたい! 腎臓にやさしい食事」 (20分)  
名古屋大学 栄養管理部 田中 文彦先生

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

### 応募方法

郵便番号、住所、氏名、年齢、電話番号、参加希望人数(5名様まで)を明記の上、往復はがき、FAX、e-mailのいずれかで下記のあて先までお送りください。

※往復はがきで応募の方は、返信用はがきにもあなたの郵便番号、住所、氏名を記入。

### あて先

◎往復はがき 〒466-8550  
名古屋市昭和区鶴舞 65 番地  
名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科  
「腎臓病・糖尿病セミナー」係

◎FAX 052-744-2209

◎e-mail  
jin-shogai@med.nagoya-u.ac.jp

※応募締め切り/9月11日(金)必着

応募多数の場合は抽選とします。

当選者の発表は招待状の発送をもってかえさせていただきます。

※お送りいただきました個人情報は、名古屋大学でとりまとめ、案内状の発送および個人を特定しないデータとして利用させていただきます。

300名様無料で招待!  
この機会にぜひご参加ください!

### お問い合わせ先

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

◎主催 厚生労働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」班/日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患等実用化研究事業<腎疾患実用化研究事業>)「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発」班/日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKDI)

◎後援 朝日新聞社広告局



# 難治性腎疾患に関する調査研究

[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]症例数が少なく、原因が不明で、治療法が確立されていない疾患で、長期間生活に支障を及ぼすものについて、研究班を設置し、原因の究明・治療法の確立に取り組む、厚生労働省の事業。

HOME

前のページへ戻る

検索

## メインメニュー

- ▶ 01-研究班のご紹介(2)
- ▶ 02-研究班班長のご挨拶(1)
- ▶ 03-研究協力者一覧(13)
- ▶ 04-活動予定・報告(2)
- ▶ 05-診断の治療指針(医療従事者向け)(4)
- ▶ 06-研究班の業績(1)
- ▶ 07-患者様向けQ&A(4)
- ▶ 08-リンク(1)
- ▶ 09-臨床研究(1)
- ▶ 10-研究成果報告(1)
- ▶ 11-お知らせ

## 最近のブログ記事

- ▶ 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言(8/27)
- ▶ エビデンスに基づく診療ガイドライン2014 英語版(8/25)
- ▶ ◆研究管理推進委員会(8/25)

## 【病気の解説】

### ○ IgA腎症

IgA nephropathy

### ○ 急速進行性糸球体腎炎

Rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN

### ○ ネフローゼ症候群

Nephrotic syndrome

### ○ 多発性嚢胞腎

Polycystic kidney disease

症例数が少なく、原因が不明で、治療法が確立されていない疾患で、長期間生活に支障を及ぼすものについて、研究班を設置し、原因の究明・治療法の確立に取り組む、厚生労働省の事業。

→ 詳細を見る



### 難治性腎疾患に関する調査研究班 班長 丸山 幹一

国民の皆さんや腎臓病と闘っておられる患者さんに貢献できるよう、活動しています。

→ 研究班班長のご挨拶

## 月別アーカイブ

- ▶ 2015年8月(3)
- ▶ 2014年12月(12)
- ▶ 2013年7月(1)
- ▶ 2013年2月(2)
- ▶ 2012年11月(1)
- ▶ 2012年9月(1)
- ▶ 2012年3月(6)
- ▶ 2012年2月(4)
- ▶ 2012年1月(1)

## 小児慢性腎臓病患者における 移行医療についての提言

■小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言  
— 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために —  
→こちらをご覧ください(PDFファイル)

2015年8月27日

## エビデンスに基づく診療ガイドライン2014 英語版

### ■IgA 腎症

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for IgA Nephropathy 2014

→こちらをご覧ください(PDFファイル)

### ■急速進行性糸球体腎炎

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2014

→こちらをご覧ください(PDFファイル)



患者様向けQ&A



診断の治療指針(医療従事者向け)