

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

難治性腎疾患に関する調査研究
(H26-難治等(難)-一般-042)

平成 26 - 28 年度 総合研究報告書

研究代表者 丸山 彰一

平成 29 (2017) 年 4 月

目 次

・ 総合研究報告	
難治性腎疾患に関する調査研究	1
・ 研究成果の刊行物・別刷	85
・ 資料	107

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

「難治性腎疾患に関する調査研究」

責任研究分担者

松尾 清一 名古屋大学・総長
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・教授

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部・腎臓内科学・教授
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部・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
和田 隆志 金沢大学大学院医学系研究科 血液情報統御学/腎臓内科学・臨床検査医学・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・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・教授
坪井 直毅 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・准教授
武藤 智 帝京大学医学部・泌尿器科・准教授
堀江 重郎 帝京大学医学部・泌尿器科学講座・教授
岩野 正之 福井大学医学部・腎臓病態内科学・教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科・内部環境医学講座・教授
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部・腎臓内科・教授
本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター・院長
藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科・血液・血管先端医療学講座・教授
要 伸也 杏林大学医学部・第一内科・教授
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科・教授
望月 俊雄 東京女子医科大学医学部・多発性のう胞腎病態研究部門・特任教授
佐藤 和一 古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科・講師

研究要旨

本研究では、種々の難治性腎疾患のうち特に IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎に着目し調査研究を進めてきた。これまでの検討により、疾患概念は明確にされたが、治療法は依然として確立されておらず、腎予後・生命予後も良好とは言えない。本研究は 1.臨床・疫学研究への応用可能な次世代腎疾患統合登録システム構築、2.重点4腎疾患（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）診療ガイドラインの普及・検証・改訂、3.小児期からの移行(Transition)診療ガイドラインの新規作成を目的に立案され、に最適化した研究組織からの研究成果を基に、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することを最終目標と目的とした。

本研究班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連携し立ち上げてきたが、本腎臓疾患レジストリーには2007年7月より2016年6月までに33,960件(JRBR 31,409

件；JKDR 1,711 例；糖尿病，JDMCS 535 例；慢性腎臓病/保存期腎不全；CKD/CRF304 例）が登録された。これをもとに重点疾患別臨床評価および慢性腎臓病(CKD)CGA 分類に基づくリスクと登録時のCKD 病診連携紹介基準による検出率が検討された。また重点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。反面、これまで予後追跡は必ずしも十分ではなかった。そのため本研究で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に着手した。また平成 28 年度から抗基底膜抗体型糸球体腎炎、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎を新たに研究対象疾患に含めた。

これまでの研究班の成果として、平成 27 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。今後はガイドラインの普及、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、診療ガイドラインをよりプラクティカルなものにアップデートすることが、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。H28 年度わが国における重点疾患を中心とした腎臓病の実態を、本研究班が設立した腎臓病総合レジストリーおよび全国アンケート調査結果の検証結果を踏まえ、ガイドラインの各クリニカルクエスチョンに対するステートメントを決定し、重点腎臓病 4 疾患のガイドライン改訂版作成に取り組んだ。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。

移行医療の面では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標とした。小児科医と内科医双方による、強固な協力体制のもと、世界で初めての大規模な「移行(transition)」に関する実態調査を実施し、H27 年度ステートメント、H28 年度移行医療に関する診療ガイドラインを発表した。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。

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」高年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について検討した。腎臓病総合レジストリーに2007年7月より2016年6月までに登録された33,960件（JRBR 31,409件；JKDR 1,711例；糖尿病, JDMCS 535例；慢性腎臓病/保存期腎不全；CKD/CRF304例）の重点疾患別臨床評価および慢性腎臓病(CKD)CGA分類に基づくリスクと登録時のCKD病診連携紹介基準による検出率を検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

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。扁摘・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」

平成 26 年度から平成 28 年度に 393 症例についてバーチャルスライドを取得し、479 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。IgA 腎症の病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性、腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関、Oxford 分類と日本の組織学的重症度分類の有効性に関する比較検証、病変の治療反応性に関する研究を行った。

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。

「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 腎症および紫斑病性腎症は、それぞれ 9,454 件 (J-RBR の 30.1%)、951 件 (IgA 腎症の 10%) が登録されていた。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より

7,728 件が抽出され、うち腎生検は 7,340 件 (95.0%) に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は 1,927 例(腎生検施行 1,863 例, 96.2%) であり、多発性嚢胞腎(PKD)は 409 例であった。これについて、全国疫学アンケート調査の 2007~2015 年度の日腎研修施設における新規受療患者推計数の比較では RPGN において 2011 年度から認められた経年的増加傾向は 2014 年度から鈍化傾向が続いていた。また、これら重点疾患の発症ピークは人口動態の変化に対応し、IgA 腎症では女性における増加を反映して 20~49 歳と 2010~2014 年の人口第 1 ピークに、ネフローゼ症候群および RPGN では、60~79 歳と第 2 ピーク(高齢層)に一致していた。高齢者(65 歳以上)は、全体の 24.1%を占め、その主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群(33.7%)と急速進行性腎炎症候群(14.1%)であった。さらに 46.0%が CGA 分類高リスクであり、高齢者 IgA 腎症では年齢層が進むほど蛋白尿が増加し、31.9%が高リスクであった。また、高齢者ネフローゼ症候群の予後調査では、完全寛解 39 例(72.2%)、不完全寛解型 42 例(77.8%)と良好である一方、死亡 2 例(3.7%)、重症感染症 4 例(7.4%)、新規糖尿病薬使用等の合併症を認めた。さらに登録レジストリー別の臨床評価および CGA 分類高リスク評価では、JRBR 43.7%、JKDR 59.2%、DM 67.3%、CKD/CRF 89.3%であり、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。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。平成 28 年度に追加した診療連携評価において、CGA 分類高リスク(赤)は 33,402 例中 13,405 例(40.1%)であり、うち IgA 血管炎が 21%を占めた。また全例が慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準で検出可能であった。腎病理診断調査において、腎硬化症と分節性硬化の診断標準化の必要性が指摘された。また、病理診断精度管理に関して病因分類・病型分類の概念の重複や病型分類の定義が曖昧なことが精度に影響していると思われ、これらを踏まえた登録内容の改善を検討した。

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。扁桃・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、扁桃・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 26 年度から平成 28 年度に 393 症例についてバーチャルスライドを取得し、479 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。

IgA 腎症の病理診断の病変に対する 5 人の病理医の再現性：Oxford 分類の病変定義を基盤に

して判定する日本の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford 分類の予後に関係する 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明らかにした。

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との相関では、eGFR はメサンギウム増殖と弱い相関が、慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性・慢性病変ともに弱い相関が、特に小児患者では急性病変との有意な相関を認めた。

Oxford 分類と日本の組織学的重症度分類の有効性を比較検証：lumped system を採用した日本の組織学的重症度分類は、split system を採用した Oxford 国際分類より、腎機能予後ならびに蛋白尿寛解予後を予測するのに優れていることを明らかにした。

病変の治療反応性に関する研究：非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変 >10%、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値であると思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade, M, T に関係なくみられた。

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 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。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 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲 ($R^2=0.059082$ 、 $p=0.0014$)、両腎容積 ($R^2=0.255351$ 、 $p<0.0001$)、収縮期血圧 ($R^2=0.048493$ 、 $p=0.0003$)、血清尿酸値 ($R^2=0.369167$ 、 $p<0.0001$) と有意に逆相関し、血清 Hb 値 ($R^2=0.261425$ 、 $p<0.0001$)、血清 Hct 値 ($R^2=0.253074$ 、 $p<0.0001$)、血清 alb 値 ($R^2=0.080838$ 、 $p<0.0001$) と有意に相関した。

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。

「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)クリニカルレビュー(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>

重点疾患を中心とした3年間の年齢層別の検討ならびにアンケートに基づく疫学調査により、わが国の腎臓病の構造は高齢化を反映して変化していることが推測された。

これらの結果を基に、平成27-28年度にはCGA分類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も明らかとなった。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。また、高齢者ネフローゼ症候群では、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。

この様に、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。

この結果より、平成 28 年度の調査では、高リスク例や重点疾患の早期発見を考慮して、現在推奨されている慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準を用いた検出率についても検討したところ、全例がこの病診連携基準で検出可能であった。

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とともに、腎臓病の病診連携紹介基準を有効に活用した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。

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」

Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford 分類の MSET は再現性が低いと考えられた。eGFR はメサングウムスコアと弱い相関があったが、主に全節性硬化、尿細管萎縮、線維性半月体など慢性病変と有意な相関がみられた。UP では急性、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。また、本邦のコホートにおいて、日本分類は Oxford 分類に比して、腎機能予後ならびに蛋白尿寛解予後を予測するのに優れていた。非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変>10%、慢性病変>30%、急性+慢性病変>25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値と思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変>30%、急性+慢性病変>10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade, M, T に関係なくみられた。

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 の標準的な治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、治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。

「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発表したが、これは世界でも例をみない試みである。今後は腎疾患診療ガイドラインへの移行に関する追加を目標としたエビデンスの集積や、実際の診療現場で移行システム構築が課題としてあげられる。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Uemura O, Yokoyama H, Ishikura K, Gotoh Y, Sato H, Sugiyama H, Honda M, Matsuo S. Performance in adolescents of the two Japanese serum creatinine based estimated glomerular filtration rate equations, for adults and paediatric patients: A study of the Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry from 2007 to 2013. *Nephrology (Carlton)*. 2017 Jun;22(6):494-497.
- 2) Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, Kitamura H, Goto M, Yasuda T, Sato M, Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Yasuda Y, Komatsu H, Takahara M, Harabuchi Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Aug;20(4):511-35.
- 3) Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Jun;20(3):322-41.
- 4) Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Jun;20(3):342-70.
- 5) Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, Nutahara K, Tsuchiya K, Tsuruya K, Kamura K, Nishio S, Suwabe T, Ubara Y, Ishimura E, Nakanishi K, Furukawa K, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Aug;20(4):493-509.
- 6) 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, Matsuo 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. *Clinical and Experimental Nephrology* 20:918-925, 2016
- 7) 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*. 2016 Oct;20(5):720-730.
- 8) 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 Jun;19(3):496-505

4) 丸山 彰一、松尾 清一「進行性腎障害調査研究班の研究成果と課題」第 57 回日本腎臓学会学術総会（横浜）2014/7/6

2. 学会発表

- 1) 丸山 彰一(名古屋大学腎臓内科)、横山 仁(金沢医科大学腎臓内科)、服部 元史(東京女子医科大学腎臓小児科)、成田 一衛(新潟大学第二内科)、岡田 浩一(埼玉医科大学腎臓内科)「公的研究報告(AMED等)-1 難治性腎疾患に関する調査研究班の研究成果と課題」第 59 回日本腎臓学会学術総会(横浜) 2016/6/17
- 2) 丸山 彰一、秋山 真一、坪井 直毅「難病指定としての一次性ネフローゼ症候群の臨床診断とその特徴」第 59 回日本腎臓学会学術総会(横浜) 2016/6/17
- 3) 丸山 彰一「ネフローゼ症候群のトピックス」第 45 回 日本腎臓学会西部学術大会(金沢) 2015/10/23

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。

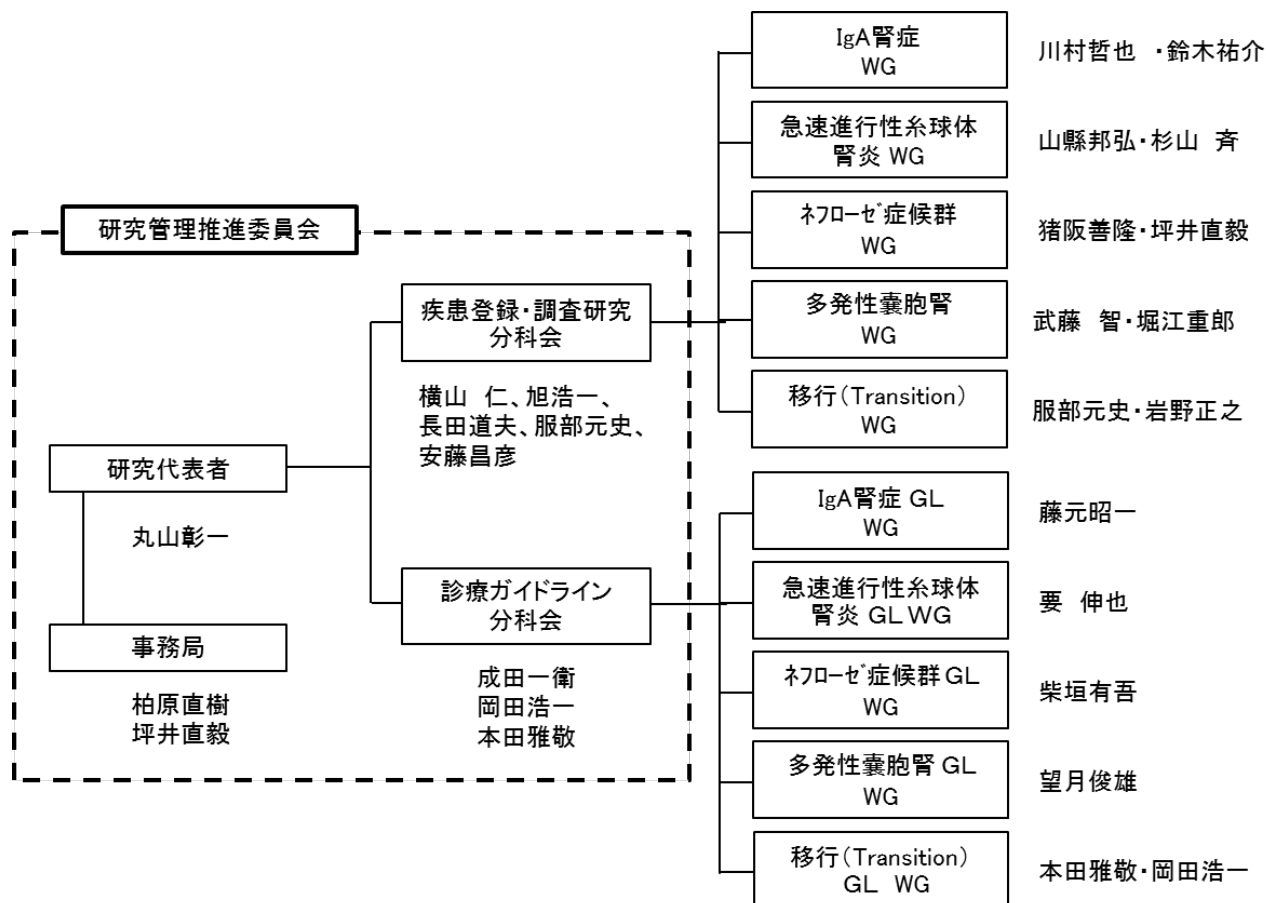
2. 実用新案登録

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腎・血管病理学・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血液浄化療法人材育成システム開発学・教授

二宮利治 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・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 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 バイオバンク事業部・調査役

香美祥二 徳島大学大学院医歯薬学研究部小児科学・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・部長

吉川徳茂 和歌山県立医科大学臨床研究センター・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・腎臓リウマチ科・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

田村功一 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
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 腎臓内科・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2016年6月までに登録された33,960件（JRBR 31,409件；JKDR 1,711例；糖尿病, JDMCS 535例；慢性腎臓病/保存期腎不全；CKD/CRF304例）の重点疾患別臨床評価および慢性腎臓病(CKD)CGA分類に基づくリスクと登録時のCKD病診連携紹介基準による検出率を検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。【結果】重点疾患であるIgA腎症および紫斑病性腎症は、それぞれ9,454件（J-RBRの30.1%）、951件（IgA腎症の10%）が登録されていた。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より7,728件が抽出され、うち腎生検は7,340件（95.0%）に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は1,927例（腎生検施行1,863例、96.2%）であり、多発性嚢胞腎(PKD)は409例であった。これについて、全国疫学アンケート調査の2007～2015年度の日腎研修施設における新規受療患者推計数の比較ではRPGNにおいて2011年度から認められた経年的増加傾向は2014年度から鈍化傾向が続いていた。また、これら重点疾患の発症ピークは人口動態の変化に対応し、IgA腎症では女性における増加を反映して20～49歳と2010～2014年の人口第1ピークに、ネフローゼ症候群およびRPGNでは、60～79歳と第2ピーク（高齢層）に一致していた。高齢者(65歳以上)は、全体の24.1%を占め、その主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群（33.7%）と急速進行性腎炎症候群（14.1%）であった。さらに46.0%がCGA分類高リスクであり、高齢者IgA腎症では、年齢層が進むほど蛋白尿が増加し、31.9%が高リスクであった。また、高齢者ネフローゼ症候群の予後調査では、完全寛解39例(72.2%)、不完全寛解型42例(77.8%)と良好である一方、死亡2例(3.7%)、重症感染症4例(7.4%)、新規糖尿病薬使用等の合併症を認めた。さらに、登録レジストリー別の臨床評価およびCGA分類高リスク評価では、JRBR 43.7%、JKDR 59.2%、DM 67.3%、CKD/CRF 89.3%であり、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。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。平成28年度に追加した診療連携評価において、CGA分類高リスク（赤）は33,402例中13,405例(40.1%)であり、うちIgA血管炎が21%を占めた。また、全例が慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準で検出可能であった。腎病理診断調査において、腎硬化症と分節性硬化の診断標準化の必要性が指摘された。また、病理診断精度管理に関して、病因分類・病型分類の概念の重複や病型分類の定義が曖昧なことが精度に影響していると思われ、これらを踏まえた登録内容の改善を検討した。

【まとめと結論】重点疾患では、より重度の難治性状態で登録されており、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あったが、CKD病診連携紹介基準で検出可能であった。また、今後の人口動態の変化による重点疾患の構造変化が推測され、これに対応した超高齢者を含む早期発見・治療を念頭に置いた腎疾患の診療連携・指針整備および基礎となる病理診断が重要と考えられた。

A. 研究目的

わが国における難治性腎疾患の実態は未だ不明な点が多く、特に高齢者の増加とともに難治性腎臓病の増加が予測される。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。

B. 研究方法

腎臓病総合レジストリーに 2007 年 7 月より 2016 年 6 月までに登録された 33,960 件(JRBR 31,409 件; JKDR 1,711 例; 糖尿病, JDMCS 535 例; 慢性腎臓病/保存期腎不全; CKD/CRF304 例)であった(図 1, 表 1)

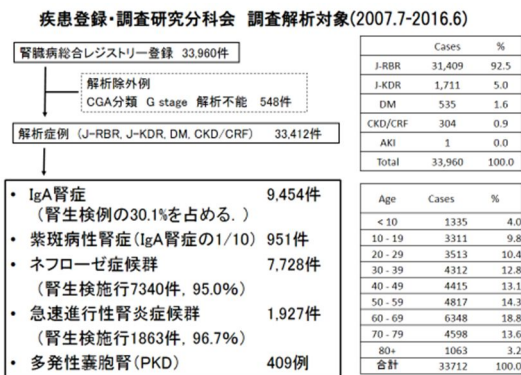


図 1 : 腎臓病総合レジストリーに 2007 年 7 月より 2016 年 6 月までに登録された 33,960 件の背景因子

表 1 - 1 : 登録症例の病理診断 1 (病因診断)

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)	7702	24.5%
	IgA腎症*	9,454	30.1%
	MPO-ANCA陽性腎炎*	1,332	4.2%
	PR3-ANCA陽性腎炎*	92	0.3%
	抗GBM抗体型腎炎*	116	0.4%
	ループス腎炎*	1,517	4.8%
二次性疾患	紫斑病性腎症*	951	3.0%
*特定難病	高血圧性腎硬化症	1,283	4.1%
	糖尿病性腎症	1,517	4.8%
	アミロイド腎症*	386	1.2%
	感染症関連腎症	305	1.0%
	血栓性微小血管症*	105	0.3%
遺伝性疾患	アルポート症候群*	117	0.4%
	菲薄基底膜病	294	0.9%
	その他(備考入力)	4,172	13.3%
	移植腎	2,066	6.6%
	合計	31,409	100%

表 1 - 2 : 登録症例の病理診断 2 (病型分類)

疾患登録・調査研究分科会 調査対象疾患登録

	メソグロム増殖性糸球体腎炎	1,115	35.4%
	微小糸球体変化	3,656	11.6%
	膜性腎症	3,172	10.1%
糸球体疾患	半月体形成性壊死性糸球体腎炎	1,740	5.5%
*特定難病	巣状分節性糸球体硬化症	1,490	4.7%
	管内増殖性糸球体腎炎	709	2.3%
	膜性増殖性糸球体腎炎(型、Ⅲ型)*	687	2.2%
	Dense Deposit Disease	34	0.1%
	硬化性糸球体腎炎	413	1.3%
尿管・間質性疾患	慢性間質性腎疾患	541	1.7%
	急性間質性腎疾患	485	1.5%
	急性尿管壊死	104	0.3%
血管性病変	腎硬化症	1,528	4.9%
	その他(備考入力)	3,708	11.8%
	移植腎	2,027	6.5%
	合計	31,409	100%

これより血清クレアチニンによる推算糸球体濾過率 (eGFR) の判定が可能であった 33,412 例を抽出し、重点疾患別の臨床評価および CGA 分類に基づくリスクと登録時の慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準による検出率を検討した。さらに登録における臨床病理学的問題点と重点疾患の疫学調査を実施した。

(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：重点疾患の経時変化と予後調査

1. 平成 26 年度調査・高齢者 CKD 疾病構造：20,913 例を対象に、高齢者(65 歳以上)および非高齢者成人(20 歳-65 歳未満)の疾病構成と CGA 分類におけるリスクを比較した。高齢者は、全体の 24.1%を占め、その主な臨床症候群は、ネフローゼ症候群 1,693 例(33.7%)と急速進行性腎炎症候群 709 例(14.1%)であった。CGA 分類解析可能 16,294 例中 46.0%が高リスクであった。IgA 腎症では、年齢層が進むほど蛋白尿が増加し、31.9%が高リスクであった。また、ネフローゼ症候群全体の 54.2%、一次性の 43.2%が高リスクであり、組織型別では、膜性腎症 35.0%、微小変化型 33.4%、巣状分節性糸球体硬化症 61.5%、膜性増殖性腎炎 72.8%であった。急速進行性腎炎症候群では、高齢者が 60.3%を占めており、全体の 92.4%が高リスクを示し、関連する基礎疾患では、抗糸球体基底膜抗体陽性例 90.9%、MPO-ANCA 陽性例 81.1%、PR3-ANCA 陽性例 67.3%であった。

さらに、平成 19~22 年度に登録された 65 歳

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

2. 平成 27 年度調査において、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）では、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。

ネフローゼ症候群の病因別では、原発性糸球体疾患（60.8%）、IgA 腎症（7.6%）であり、男女差なかった。二次性は糖尿病性腎症とループス腎炎が多く、アミロイド腎症が続くが、前 2 者の割合は男性ではそれぞれ 11%、2%で糖尿病性腎症が圧倒的に多く、女性ではそれぞれ 6%、11%とループス腎炎が多いことが特徴である（図 2）。

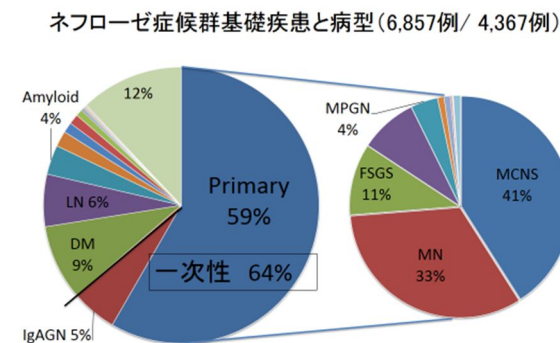


図 2：ネフローゼ症候群の病因と病型

一次性ネフローゼ症候群の病型分類とその年齢別分布では、微小変化群ネフローゼが 41%と最多で、次いで膜性腎症（33%）、巣状分節性糸球体硬化症（11%）、メサンギウム増殖性腎炎（8%）、膜性増殖性糸球体腎炎（4%）であった。この分布は年齢層により異なり、微小変化群は若年層、膜性腎症は 30 歳以降に増加し、60 歳をピークに中高年者の 60% 近くを占めた。巣状分節性硬化症とメサンギウム増殖性腎炎は年齢によらず 10%程度であった（図 2 - 4）。

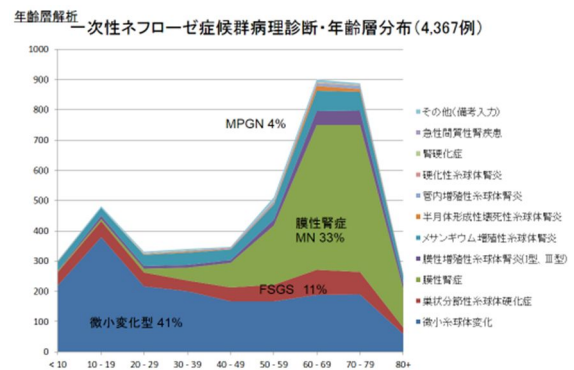


図 3：一次性ネフローゼ症候群の病型と年齢層別登録数

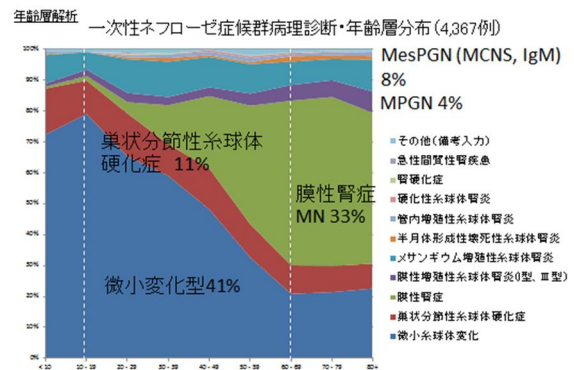


図 4：一次性ネフローゼ症候群の病型と年齢層別登録比率

3. 平成 28 年度調査では、重点疾患である IgA 腎症が、最多の 30.1%（9,454 件）を占め、同じく紫斑病性腎症が 951 件（IgA 腎症の 1/10）登録されおり、IgA 関連腎疾患が全体の約 1/3、20-30 歳代の腎生検例の約半数を占めた（図 5）。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より 7,728 件が抽出され、うち腎生検は 7,340 件（95.0%）に施行されていた。また、急速進行性腎炎症候群（RPGN）は 1,927 例（腎生検施行 1,863 例、96.2%）

であり、多発性嚢胞腎（PKD）は409例であった。

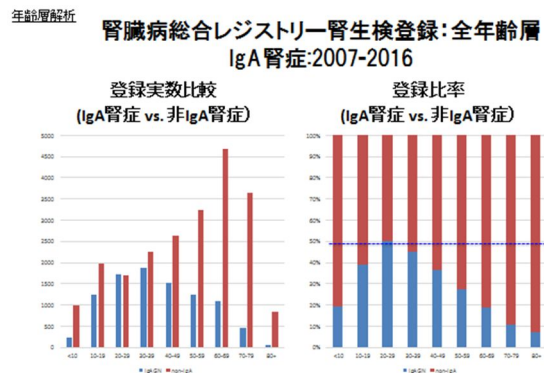


図5：年齢層別 IgA 腎症・非 IgA 腎症の登録数と比率

IgA 腎症では、男 4,834 例(51.1%)、女 4,620 例(48.9%)と男/女比 1.05 であり、全体ではほとんど差がないが、女性では 30 歳代にピークを認め、年齢層により直線的に減少するが、男性においては 10~60 歳代にかけて均等に分布していることが示された。これを年齢層別の比で見ると 20 歳未満(1.87~1.19)と 50 歳以上(2.30~1.33)で男性比率が高かった(図6)。

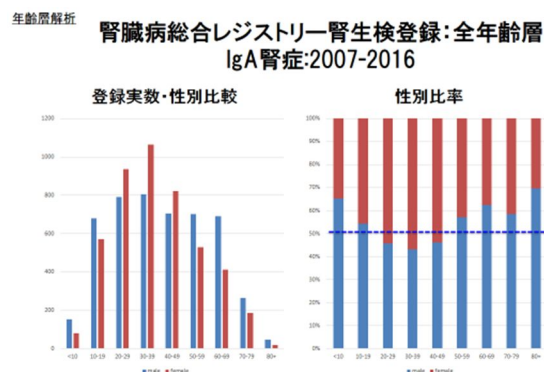


図6：IgA 腎症の性別・年齢層別登録数と比率

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

IgA 腎症における登録年齢層の変化は、本研究班の 1995-2005 年の調査時の年齢分布と今回の調査時の背景人口の年齢分布を反映

していた(図7-8)。

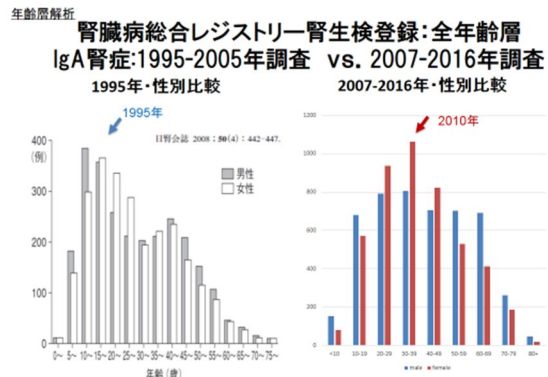


図7：1995-2005年と2007-2016年調査における性別・年齢層別登録数の比較

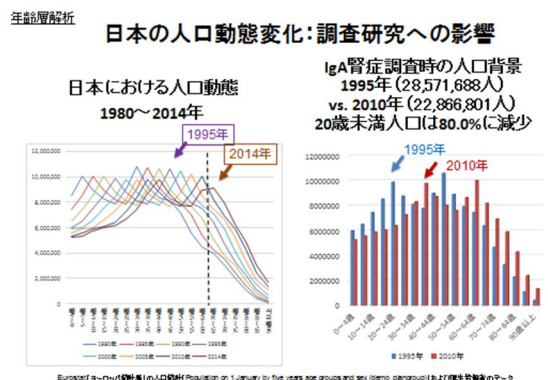


図8：わが国の構成年齢層の推移と1995-2005年と2007-2016年調査時における年齢層の比較

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と評価

1)平成27年度において18歳以上の成人eGFR推算式からの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。

2)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9)。それ

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。

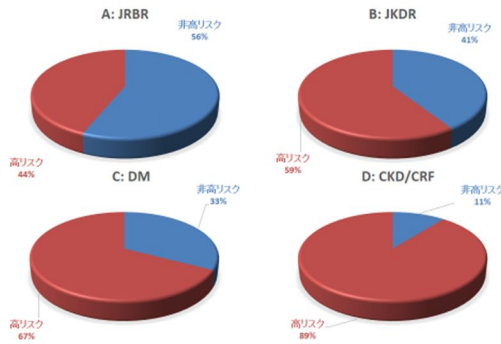


図 9：登録別における CGA 分類・高リスク（20 歳以上）の解析

レジストリー登録例の CGA 分類リスクと診療連携紹介基準の適合についての評価
 CKD 分類リスク評価：全年齢層 28,852 件における eGFR からの CGA 分類 G stage では、G1 7,705 例(23.1%)、G2 9,788 例(29.3%)、G3a 5,416 例(16.2%)、G3b 4,609 例(13.8%)、G4 3,336 例(10.0%)、G5 2,529 例(7.6%)であった(表 2)。

表 2：登録症例の CGN 分類とリスク

腎臓病総合レジストリー登録全年齢層(CGA分類):2007-2016				
Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	1876 (5.6%)	1929 (5.8%)	3900 (11.7%)	7705 (23.1%)
G2	1460 (4.4%)	2047 (6.1%)	6281 (18.8%)	9788 (29.3%)
G3a	840 (2.5%)	957 (2.9%)	3619 (10.8%)	5416 (16.2%)
G3b	707 (2.1%)	874 (2.6%)	3028 (9.1%)	4609 (13.8%)
G4	350 (1.0%)	615 (1.8%)	2371 (7.1%)	3336 (10.0%)
G5	272 (0.8%)	384 (1.2%)	1873 (5.6%)	2529 (7.6%)
Subtotal	5505 (16.5%)	6806 (20.4%)	21072 (63.1%)	33386/33383 (40.1%)

さらに、eGFR からの CGA 分類 G stage では、CGA 分類高リスク（赤）は、20 歳以上で判定可能であった判定可能であった 33,402 例中 13,405 例(40.1%)であり(表 3)、うち IgA 関連腎疾患（IgA 腎症 19.3%、紫斑病性腎炎 1.7%）が最も多く 21%を占めた。また、CGA 分類高リスク（赤）の全例が慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準で検出された(表 4、図 10)。

表 3：登録症例の CGN 分類リスク（全年齢、20 歳以上）

腎臓病総合レジストリー登録(CGA分類):2007-2016

全年齢層				20歳以上				
	度数	%	有効%		度数	%	有効%	
有効数	Green	3336	9.8	10.0	Green	1895	6.5	6.6
	Yellow	4817	14.2	14.4	Yellow	3753	12.9	13.0
	Orange	11844	34.9	35.5	Orange	10093	34.7	35.0
	Red	13405	39.5	40.1	Red	13130	45.2	45.5
合計	33402*	98.4	100.0	合計	28871*	99.3	100.0	
データ欠損	558	1.6		データ欠損	195	.7		
合計	33960	100.0		合計	29066	100.0		

*:A分類がなくてもG分類のみ(G4-5)でred判定可能を含む。

表 4：慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準

CKD病診連携ガイド2012

【腎専門医への紹介基準】①~③のいずれかに該当する場合、腎専門医に紹介。
 ①高度の蛋白尿(随時尿にて尿蛋白/Cr比0.5g/eCr以上または2+以上)^{※1}
 ②随時尿にて尿蛋白、尿潜血がともに陽性(1+以上)^{※2}
 ③ eGFR<60mL/min/1.73m²(39歳以下)
 eGFR<50mL/min/1.73m²(40~69歳)
 eGFR<40mL/min/1.73m²(70歳以上)^{※2}
 ※1. 糖尿病性腎病患者では、随時アルブミン尿(30mg/eCr以上)の場合。
 ※2. 尿潜血正常の場合、70歳以上で確定したCKD患者ではかかりつけ医の判断によりeGFR40でも可。
 ※3. 上気道炎症状、尿潜血陽性、尿蛋白陽性などを伴い、CRP上昇、急激な血圧の上昇を認める場合
 (急速進行性糸球体腎炎疑い)、コレステロール高値が認められる場合。

【かかりつけ医フォローアップ検査項目】

実施間隔:eGFR>60;3~6ヶ月毎、eGFR<59;1~3ヶ月毎
 検査項目:尿蛋白定性または尿蛋白定量(u/eCr)、尿潜血定性、血清Cr、eGFR
 eGFR<59円末、さらにBUN、UA、Alb、Na、K、Cl、Ca、P、Hb
 FBS、HbA1c(糖尿病患者のみ)、尿アルブミン(3ヶ月毎)
 血圧測定:毎診察時、胸部X線/ECG:適宜

厚生労働省科学研究「慢性腎臓病(CKD)に関する基礎的・臨床的ありかに関する研究」基
 CKD病診連携ガイド2012(日本腎臓学会)に準拠

腎臓病総合レジストリー登録(CGA分類):2007-2016
 CGA分類高リスク(専門医への紹介基準)

①尿蛋白/クレアチニン比>= ②尿蛋白定性数値化>=1+
 0.5もしくは尿蛋白定性>=2+ かつ尿潜血定性>=1+

①尿蛋白/クレアチニン比			②尿蛋白定性数値化		
	度数	%	有効%		%
有効数	非選択	54	.4	5	
	選択	10729	80.0	99.5	64.5
	合計	10783	80.4	100.0	
欠損値	2622	19.6		23	2
合計	13405	100.0		13405	100.0

図 10-1：慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準による検出率

腎臓病総合レジストリー登録(CGA分類):2007-2016
 CGA分類高リスク(専門医への紹介基準)

③40歳未満 & eGFR<60もしくは 40~79歳未満 & eGFR<50もしくは 年齢70歳以上 & eGFR<40 ①~③の評価可能症例
 いずれか陽性

③40歳未満 & eGFR<60			①~③の評価可能症例		
	度数	%	有効%		%
有効数	非選択	2053	15.3	15.3	
	選択	11352	84.7	84.7	100.0
	合計	13405	100.0	100.0	
欠損値	0	0	0	12	.1
合計	13405	100.0	100.0	13405	100.0

「CKD病診連携ガイド2012」の専門医紹介基準で高リスク例は100%検出される。

図10-2：慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準 といずれかによる検出率

・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(図12)。

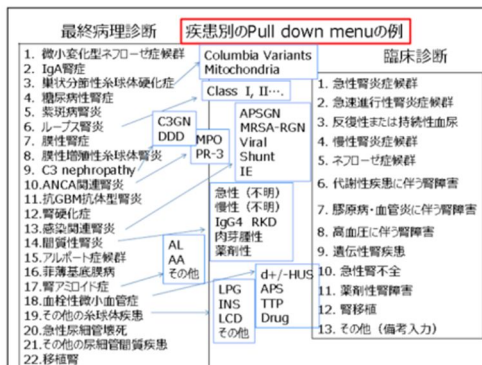


図12：登録病理診断病名の問題点と改正案

・重点疾患の疫学アンケート調査：

重点疾患の全国疫学アンケート調査を継続し、2013～2015年度分(調査年度の前年分)の新規受療者数等を調査した。2015年度新規調査項目である一次性ネフローゼ症候群(NS)による難治性NSの原疾患に占めるMPGNの割合は、2014年度で8.9%、2015年度で7.0%であった。また、2016年度新規調査項目である紫斑病性腎炎と一次性MPGN(非ネフローゼ例を含む)の2015年度新規受療者

数はそれぞれ900-1000例、300例前後と推計された。2007～2015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年度から持続していたRPGNの経年的増加傾向が2014年度から鈍化する一方、2014年度から多発性嚢胞腎の増加傾向が顕著となっている。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

重点疾患を中心とした3年間の年齢層別の検討ならびにアンケートに基づく疫学調査により、わが国の腎臓病の構造は高齢化を反映して変化していることが推測された。

これらの結果を基に、平成27-28年度には、CGA分類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も明らかとなった。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。また、高齢者ネフローゼ症候群では、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。

この様に、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。

この結果より，平成 28 年度の調査では，高リスク例や重点疾患の早期発見を考慮して，現在推奨されている慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準を用いた検出率についても検討したところ，全例がこの病診連携基準で検出可能であった。

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とともに，腎臓病の病診連携紹介基準を有効に活用した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

1) 重点疾患では，より重度の難治性状態で登録されている。

2) 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ある。

3) 重点疾患は慢性腎臓病(CKD)・病診連携紹介基準で検出可能である。

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

F．研究発表

発表誌名巻号・頁・発行年なども記入

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) 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.
- 6) 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*. (2016) 20(4): 552-60.
- 7) 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* (2016) 20(5):720-730.
- 8) Hiromura K, Ikeuchi H, Kayakabe K, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Yokoyama H, Nojima Y. Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: a cross-sectional analysis of the

- 9) Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).
Nephrology (Carlton). 2016 Jul 26.

2. 学会発表

- 1) 杉山 齊, 他: 腎臓病総合レジストリーの2013年次報告. 第57回日本腎臓学会学術総会, (横浜, 2014.7), 日本腎臓学会誌, 56: 248, 2014.
- 2) 横山 仁: ワークショップ「ネフローゼ症候群を呈する疾患の最新の診断・治療」: 日本におけるネフローゼ症候群の現状. 第44回日本腎臓学会西部学術大会, (神戸, 2014.10), 日本腎臓学会誌, 56: 675, 2014.
- 3) 横山 仁, 成田一衛: ワークショップ「薬剤性腎障害」・日本腎臓病総合レジストリーにおける薬剤性腎障害の実際. 第44回日本腎臓学会東部学術大会(東京, 2014.10), 日本腎臓学会誌, 56: 809, 2014.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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).
- 8) Hironaka 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).
- 9) Yokoyama H, et al.: DRUG-INDUCED

GLOMERULAR KIDNEY DISEASE IN JAPANESE. 第53回欧州腎臓学会議 (ウィーン, 2016.5).

- 10) 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の連携における課題. 第61回日本透析医学会学術集会・総会, (神戸, 2016.6).
- 11) Nakagawa N, et al.: Clinical Features of Primary Membranoproliferative Glomerulonephritis in Japan: An Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). 第49回米国腎臓学会議 (シカゴ, 2016.11).

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）
「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

「全国アンケート調査に基づく重点疾患新規受療患者推計数の経年的推移の検討」

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

2014年度から2016年度にかけて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を対象にアンケート調査を実施した。各調査年度にわたり、わが国における難治性腎疾患の診療において中心的な役割を担う日腎研修施設における重点疾患新規受療患者数ならびに腎生検実施数を推計し、旧「進行性腎障害調査研究班」（2008年度～）から蓄積したデータも含め疾患別新規受療患者推定数の経年変化の動向を検討した。

推計新規受療患者数の2007年度からの経年的推移はRPGNは2011年度以降比較的明瞭であった増加傾向が鈍化傾向となり、PKDは2014年度以降の増加傾向を示すと考えられた。

A．研究目的

本研究班の前身である旧「進行性腎障害調査研究班」（2008年度～）以来、日本腎臓学会研修施設（日腎研修施設）における重点疾患の新規受療患者数の推計を継続した。当研究班で扱う現在の重点疾患のうち当初から対象としていた4疾患（IgA腎症（IgAN）、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、一次性難治性ネフローゼ症候群（NS）、多発性嚢胞腎（PKD））の新規受療患者数に加え腎生検年間実施数の推計値の経年推移を検討する。

B．研究方法

2008年度から毎年、日腎研修施設の教育責任者の属する診療科及びそれ以外の腎疾患の基幹となる診療科を対象に調査票を送付し、調査前年度（2007年度～）分の重点疾患新規受療患者数を調査、郵送にて回収し解析した。

このうち日腎研修施設（教育責任者の所属する診療科）からの回答により把握された上記4疾患の新規受療患者数と腎生検施行数の合計を用いて、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回答施設の病床合計数のカバー率で除すことにより、日腎研修施設全体における4疾患の新規受療例と年間腎生検

実施数を推計した（平成28年度疾患登録・調査研究分科会分担研究報告書参照）。

調査項目を下記に示す（下線は2008年度から継続調査）。

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)前年度（前年の4.1～調査年の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)

- B-5) 紫斑病性腎炎
- B-6) 一次性膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)
 - B-6-1) うち非ネフローゼ例
- 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) 前年度年間腎生検施行数

(B-3-1-4 は 2015 年度調査から追加、B-5、B-6 は 2016 年度調査から追加)

C. 研究結果

2007 年度(2008 年調査)~2015 年度(2016 年調査)における日腎研修施設における重点 4 疾患の新規受療患者数、腎生検施行数の推計値ならびに重点 4 疾患新規受療患者推計数の推移 図を示す。(表 1、図 1)

また、2016 年 4 月現在の日腎研修施設 611 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(2007-2015 年度)を図 2 に示す。

RPGN で調査開始後、特に 2011 年度以降新規受療患者数の推計値の比較的明瞭な増加傾向が続いたが 2014 年度以降、鈍化傾向と考えられた。また PKD で 2014 年度から前年度に比べ増加傾向がより明瞭となっていた。腎生検は 2013 年以降緩徐な増加傾向と考えられる。

本調査に回答した診療科の所属する医療機関の病床規模の分布は経年的なばらつきはなく、全ての日腎研修施設(2016 年 4 月現在、611 施設)の病床規模の分布と明らかな乖離はなかった。

D. 考察

経年的に重点疾患の新規受療患者数と腎生検実施数の推計を行い、数的な動向把握が可能と考えられた。IgAN と難治性 NS の動向については明瞭な傾向を見出し難かったが、RPGN、PKD では一定の傾向が観察された。

RPGN に関しては 2011 年度から関東以北の東日本での増加傾向が観察されており、要因は不明であるが、1995 年の阪神淡路大震災後の被災地における MPO-ANCA 関連血管炎の発現頻度の増加の報告 (Am J Kidney Dis 2000; 35: 889-895) に示されるような、2011 年 3 月の東日本大震災や、震災後の地域の医療事情などとの関連にも興味を持たれた。(平成 26 年度疾患登録・調査研究分科会分担研究報告書参照)。また PKD については 2014 年度から前年度に比べ明らかな増加を示し特異な動きを見せており、2014 年のト

ルバブタンの保険収載に伴い新規患者の専門医療機関へのアクセスが増加したことが要因として考えられた。腎生検の増加傾向は日腎研修施設の増加も要因の一つと考えられる。

本調査は調査票回収率や調査母集団の属性が経年的に安定しており、腎臓領域の難治性疾患(指定難病)の患者数把握の一つの方法として経年的な観察に用いることに一定の意義を有するかも知れない。また、本調査による患者数の把握・推計と指定難病申請時の臨床調査個人票(診断書)から把握される、患者数や申請医療機関(及びその属性)の比較検討によって、腎臓領域の指定難病の疾患毎の診療実態に即したより正確な患者数把握が可能となることも考えられる。

E. 結論

1. 2007 年度から 9 年間の重点疾患新規受療患者推計数と腎生検実施数の経年的動向を検討した。
2. RPGN の新規受療患者の増加傾向がやや鈍化し、PKD は 2014 年度以降の増加傾向が明瞭であった。
3. 腎生検は増加傾向が見られる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

表1 日腎研修施設における年度別重点4疾患新規受療者数と腎生検実施数の推計値

	2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度
IgAN	5300-6300	5200-6300	5400-5900	5000-5700	4700-5200	5400-6000	5300-5900	5400-5900	6200-6600
RPGN	1300-1500	1500-1800	1600-1800	1600-1800	1800-2100	2100-2400	2400-2700	2200-2400	2400-2600
一次性NS	—	5900-6200	5400-5900	4600-5200	4100-4600	4600-5200	4900-5400	4500-5000	5600-6000
難治性NS	1200-1400	1000-1200	1000-1100	800-900	800-900	800-900	800-800	800-900	1000
PKD	900-1000	1000-1200	1400-1500	1500-1700	1300-1500	2000-2200	2000-2200	2600-2900	3300-3600
腎生検数	—	17000-21000	19000-20000	18000-21000	17000-19000	17000-21000	20000-22000	20000-22000	22000-24000
日腎研修施設数	467	486	494	499	516	530	560	587	611

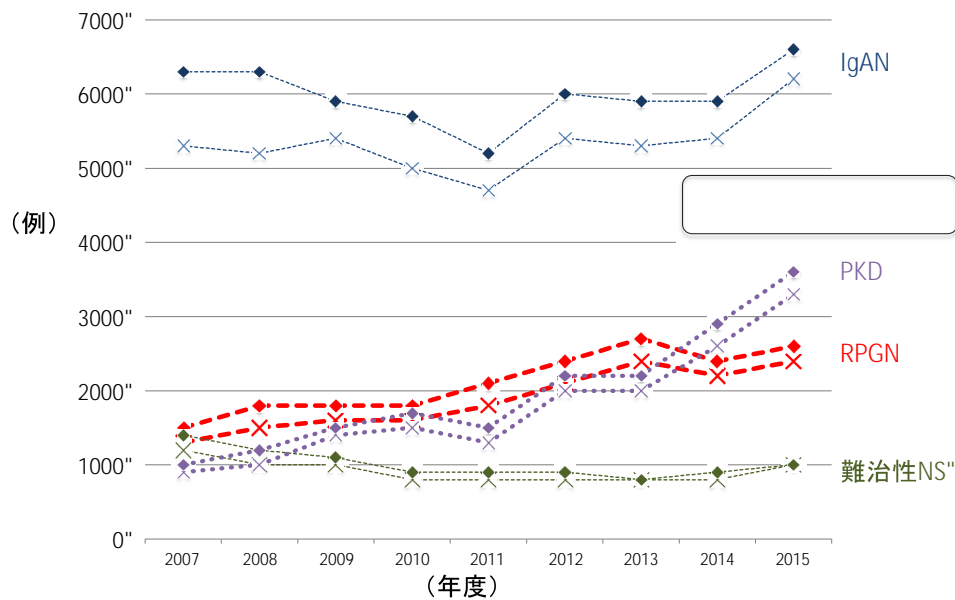


図1 重点疾患の年度別新規受療患者推計数の推移(2007年~2015年度)

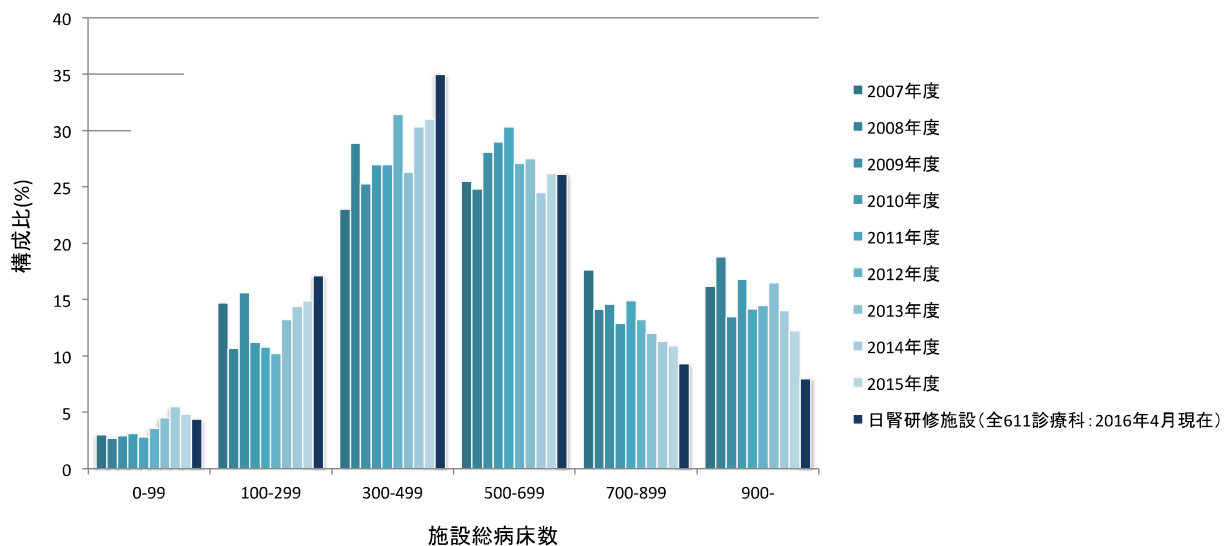


図2 回答診療科(日腎研修施設)の総病床数の分布(2007~2015年度)

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 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

市川 大介 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 助教

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

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

柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授

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 専任講師

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部 教授

宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 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

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。新規の症例登録は平成 27 年 9 月に打ち切れ、最終的な参加施設は 51 施設、総登録症例数は 1,131 例であった。透析導入リスクの分類が可能であった 805 例のうち、追跡データが入手できた 758 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 285 例中 4 例 (1.4%)、中等リスク群で 276 例中 7 例 (2.5%)、高リスク群で 134 例中 11 例 (8.2%)、超高リスク群 63 例中 22 例 (34.9%) 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 43.8 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示された。

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

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

1 次評価項目は透析導入および血清 Cr の 100% 増 (但し、20 歳未満では eGFR の 50% 減*) の複合エンドポイントとするが、中間解析にあたっては、透析導入または血清 Cr の 50%

増（小児では eGFR の 25% 減）をサロゲートマーカーとする解析も行うこととする。2 次評価項目は、eGFR の slope、血清 Cr の 50% 増加、尿蛋白 0.3g/日 (g/gCr) 未満かつ/または尿沈渣中赤血球 5 個/hpf 未満の頻度、尿蛋白 0.5g/日 (g/gCr) または 1.0/日 (g/gCr) 未満の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。以上の評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較する。

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

解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

（研究の倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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 1,131 例である。平成 29 年 1 月 6 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 1,105 例 (97.7%) および 918 例 (81.2%) である。生検時臨床データの解析が可能であった 1,131 例の腎生検時の男女比は 1 : 1、年齢の中央値は 37 歳で、20 歳未満の小児例は 131 例 (11.6%) であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は 0.58 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 m² 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 805 例を対象に、生検後 1 年以内に行われた治療内容をリスク群別に比較したところ、扁桃+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 (309 例) で 34% と 16%、中

等リスク群 (293 例) で 40% と 28%、高リスク群 (138 例) で 33% と 34%、超高リスク群 (65 例) で 29% と 31% に施行され、RA 系阻害薬は低リスク群で 32%、中等リスク群で 60%、高リスク群で 81%、超高リスク群で 92% 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 758 例 (低リスク群 285 例、中等リスク群 276 例、高リスク群 131 例、超高リスク群 63 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	130:155	136:140	67:67	39:24	ns
年齢	30.8	35.6	48.4	45.6	<0.0001
血圧 (mmHg)	116/70	122/74	128/79	140/83	<0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.22	0.76	1.21	2.16	<0.0005
eGFR (ml/min)	88.2	83.4	52.7	33.3	<0.0005
経過観察期間 (月)	40.4	47.1	46.4	39.4	ns

表 1 .各リスク群における臨床的背景の比較(758 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 4 例 (1.4%)、中等リスク群で 7 例 (2.5%)、高リスク群で 11 例 (8.2%)、超高リスク群で 22 例 (34.9%) 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 (0.7%)、高リスク群で 7 例 (5.2%)、超高リスク群で 16 例 (25.4%) であった。

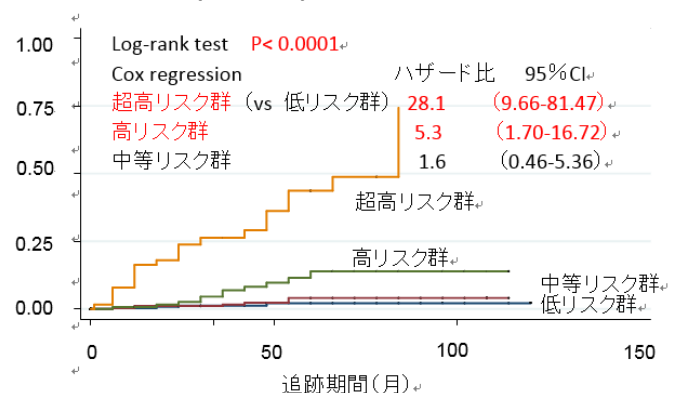


図 1. 透析導入リスク群別イベント(SCr1.5 倍化)発生率。

D. 考察

平均 39~47 ヶ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、超高および高リスク群、C-Grade、H-Grade、において腎生存率が最軽症群に比べて有意に低かった。

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、超高および高リスク群、C-Grade、および H-Grade、での寛解率が最軽症群に比べて有意に低かった。

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

Kawamura T, Yokoo T, Suzuki Y, et al.
Validation of the Japanese classification of histological grade, clinical severity and dialysis induction risk of IgA nephropathy in a cohort of a Japanese IgA nephropathy prospective cohort study. 14th international symposium on IgA nephropathy. Tours, France. Sep 2016.

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. 結果および考案

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

なし

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

登録期間中 (2015 年 10 月 ~ 2016 年 3 月末) に計 7 施設 (順天堂大、久留米大、慈恵医大、藤田保健衛生大、聖マリアンナ医大、宮崎大、名古屋大) から 636 例の登録を行った。本年度はデータの確認作業 (データクリーニング) を中心に行い、より精度の高いデータセットの作成を目指した。また、2016 年 11 月に米国シカゴで行われたアメリカ腎臓学会総会においてプロジェクトの全体が発表された ("A global platform for prediction

modeling in 4915 patients with IgA nephropathy from Asia, Europe and the Americas ”)。この会議において、本邦からのデータセットは質の高さが評価された。

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、わが国から 636 症例の臨床・病理データを登録した。わが国の本研究への参加によって、様々な背景の 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。

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 教授

研究協力者

清水 章	日本医科大学・解析人体病理学	教授
城 謙輔	東北大学大学院・病理病態学講座	客員教授
久野 敏	福岡大学医学部・病理学	准教授
片淵 律子	福岡東医療センター・内科	部長
橋口 明典	慶応義塾大学医学部・病理学	専任講師

研究要旨

IgA 腎症の病変の定量的記載法とそれに基づく組織分類が 2007 年に開発された(Oxford 分類)。本邦では厚生労働省・日本腎臓学会合同による IgA 腎症の組織学的予後分類の改訂版として 2008 年に組織学的重症度分類(日本分類)が完成した。この Oxford 分類と日本分類を用いて本邦の IgA 腎症の臨床病理学的な解析を行なった。

(前向き研究の病理診断) (橋口明典)

平成 26 年度から平成 28 年度に 393 症例についてバーチャルスライドを取得し、479 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。

(IgA 腎症の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 分類の病変定義を基盤にして判定する日本の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford 分類の予後に関係する 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明らかにした。

(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との相関では、eGFR はメサンギウム増殖と弱い相関が、慢性病変と有意な相関がみられた。蛋白尿は急性・慢性病変ともに弱い相関が、特に小児患者では急性病変との有意な相関を認めた。

(Oxford 分類と日本の組織学的重症度分類の有効性を比較検証) (城謙輔, 橋口明典)。

lumped system を採用した日本の組織学的重症度分類は、split system を採用した Oxford 国際分類より、腎機能予後ならびに蛋白尿寛解予後を予測するのに優れていることを明らかにした。

(病変の治療反応性に関する研究) (片淵律子)

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

【IgA腎症の病理診断の病変に対する5人の病理医の再現性】(久野敏)

A. 研究目的

5名の病理医間におけるOxford分類の病変定義および日本分類組織学的重症度分類の再現性を検証する。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1) 病変のICCは全節性硬化糸球体、分節性硬化、管内細胞増多、メサンギウム細胞増多、細胞性半月体、間質線維化、間質細胞浸潤の占める比率ではそれぞれ、0.89、0.67、0.57、0.47、0.53、0.72、0.62を示し、線維細胞性半月体、線維性半月体、癒着の占める比率および動脈硬化スコアでは0.24、0.37、0.35、0.35であった。2) 日本分類の組織学的重症度分類および急性あるいは慢性病変のICCはそれぞれ、0.80、0.64であった。3) Oxford分類のMSETのカッパ係数はよくなかった。

D. 考察

我々5人の病理医間で検証したOxford分類の病変定義の再現性はOxfordで行われた23人の病理医間の再現性に比較して、良好であった。Oxford分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford分類のMSETは再現性が低い。

E. 結論

Oxford分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高

い分類であるが、Oxford分類のMSETは再現性が低い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe R, Yasuno T, Hisano S, Sasatomi Y, Nakashima H. Distinct cytokine mRNA expression pattern in immunoglobulin G4-related kidney disease associated with renal cell carcinoma Clin Kidney J 2014;7: 269-274

2) 久野 敏。IgG4関連腎臓病のすべて、南江堂、東京、p83-86, 2014

3) Fukami K, Yamagishi A, Minezaki T, Nishi S, Hisano S, Okusa S. First reported case of collagenofibrotic glomerulopathy with a full-house pattern of immune deposits. Clin Nephrol 2014; 81: 290-295

4) 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 Rheumatol 2015; 25: 571-578

5) Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nuno H. Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 862-864

6) Tashiro M, Sasatomi Y, Watanabe R, Watanabe M, Miyake K, Abe Y, Yasuno T, Ito K, Ueki N, Hamuchi A, Noda R, Hisano S, Saito H. IL-1 promotes tubulointerstitial injury in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. Clin Nephrol 2016; 86: 190-199

7) Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S. 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 2016; 20: 244-2522)

8) Hisano S, Joh K, Katafuchi R, Shimizu A, Hashiguchi N, Kawamura T, Matsuo S. Reproducibility for pathological prognostic parameters of the Oxford classification of IgA nephropathy: a Japanese cohort study of the Ministry of Health, Labor and Welfare. Clin Exp Nephrol 2016 DOI · 10.1007/s10157-016-1258-8

9) 久野 敏. IgG4 関連腎臓病と鑑別すべき間質性腎炎 腎生検病理診断の実際と新たな展開. 病理と臨床 文光堂 2016; 34: 1313-1316

10) Hisano S. IgG4-related kidney disease: pathological features: other glomerular disease. IgG4-Related Kidney Disease. e ebook Springer Japan 2016, p139-143

2 . 学会発表

久野 敏、城 謙輔、片渕律子、清水章、橋口明典、川村哲也 . 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究 : IgA 腎症の Oxford 分類および組織学的重症度分類の再現性 . 第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014. 7 (横浜)

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

【腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関】 (清水章)

A . 研究目的

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする。

B . 研究方法

IgA 腎症前向きコホート登録症例 361 例を解析した。半月体(細胞性+線維細胞性 C+FCCr、線維性 FCr)、Mesangial Score(MS)、管内細胞増多(EN)、分節性硬化(SS)、全節性硬化(GS)、尿細管萎縮(T)を評価した。腎生検時 1 日尿蛋白量(UP)と eGFR と病変との相関の有無を調べた(Spearman 順位相関係数)。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、

患者情報の機密保持について十分考慮した。

C . 研究結果

腎生検時の eGFR と腎生検病理所見では全節性系球体硬化(GS)ならびに尿細管間質線維化(T)(%)には中等度の相関があり(それぞれ $r=-0.534$ および $r=-0.433$)、mesangial score(MS)、分節性系球体硬化(SS)、線維性半月体(FCr)とは弱い相関がみられた(それぞれ $r=-0.321$ 、 $r=-0.199$ および $r=-0.134$)。一方、尿蛋白量(UP)とは、MS、管内細胞増多(EN)、細胞性半月体(CCr)+線維細胞性半月体(FCCr)、GS、SS、T と弱い相関が認められた(それぞれ $r=0.355$ 、 $r=0.239$ 、 $r=0.304$ 、 $r=0.365$ 、 $r=0.338$ および $r=0.397$)。

D . 結論

eGFR は MS と弱い相関があったが、主に GS、T、S、FCr の慢性病変と有意な相関がみられた。UP では急性、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。

E . 研究発表

1 . 論文発表

1) Kusano T, Takano H, Kang D, Nagahama K, Aoki M, Morita M, Kaneko T, Tsuruoka S, Shimizu A. Endothelial cell injury in acute and chronic glomerular lesions in patients with IgA nephropathy. Hum Pathol 2016; 49:135-44.

2) Kanzaki G, Nagasaka S, Higo S, Kajimoto Y, Kanemitsu T, Aoki M, Nagahama K, Natori Y, Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A. Impact of anti-glomerular basement membrane antibodies and glomerular neutrophil activation on glomerulonephritis in experimental myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2016; 31: 574-85.

3) Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, Nonaka K, Wang T, Matsumoto T, Hamano Y, Sumikura H, Kumasaka T, Murayama S, Ishizu A, Shimizu A, Sugihara T, Arai T. Presence of Citrullinated Histone H3-Positive Neutrophils in Microscopic Polyangiitis from the Early Phase: An Autopsy Proven Case. Pathol Int 2016; 66: 466-71.

4) Masuda Y, Yamanaka N, Ishikawa A, Kataoka M, Arai T, Wakamatsu K, Kuwahara N, Nagahama K, Ichikawa K, Shimizu A. Glomerular basement membrane injuries in IgA nephropathy evaluated by double immunostaining for 5(IV) and 2(IV) chains of type IV collagen and low-vacuum scanning electron microscopy. Clin Exp Nephrol 2015;19:427-35.

5) Kaneko T, Mii A, Fukui M, Nagahama K, Shimizu A, Tsuruoka S. IgA nephropathy and psoriatic arthritis that improved with steroid pulse therapy and mizoribine in combination with treatment for chronic tonsillitis and epipharyngitis. Intern Med 2015; 54:1085-90.

6) Morita M, Mii A, Shimizu A, Yasuda F, Shoji J, Masuda Y, Ohashi R, Nagahama K, Kaneko T, Tsuruoka S. Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. PLoS One 2015;10:e0116700.

7) Okada A, Yoshida T, Takemura K, Ishigaki K, Shimizu A, Takano H. Successful Detection of Renal Involvement in Sjögren's Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus by Renal Biopsy. Intern Med 2015; 54: 1265-71.

8) Saito H, Hamasaki Y, Tojo A, Shintani Y, Shimizu A, Nangaku M. Phospholipase A2 receptor positive membranous nephropathy long after living donor kidney transplantation between identical twins. Nephrology 2015; 20 Suppl 2: 101-4.

9) Kanzaki G, Shimizu A. Currently available useful immunohistochemical markers of renal pathology for the diagnosis of renal allograft rejection. Nephrology 2015; 20 Suppl 2: 9-15.

10) Wang P-R, Kitamura H, Shimizu A, Yamanaka N. Glomerular damage in experimental proliferative glomerulonephritis under glomerular capillary hypertension. Kidney Blood Press

Res 2015; 40: 188-99.

11) Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, Mii A, Fukui M, Kaneko K, Tsuruoka S. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. J Nippon Med Sch 2015; 82: 27-35.

2. 学会発表

清水 章、鎌野千佐子、久野 敏、片渕律子、橋口明典、川村哲也、城 謙輔. 厚生労働省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究：臨床病理相関に関する横断的研究. 第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014.7 (横浜)

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

【Oxford 分類と日本の組織学的重症度分類の有効性を比較検証】 (城謙輔, 橋口明典)

A. 研究目的

IgA 腎症はわが国でも最も頻度の多い慢性腎疾患であり、30 年の経過で 30-40% が末期腎不全に陥る。IgA 腎症に対する腎不全対策としてその最も有効な手段は、早期発見と初期の治療水準の向上である。そして、腎生検病理は、IgA 腎症の診断のみならず治療方針の決定や予後の予測に重要な情報をもたらす。適正な治療に貢献することが期待される。これまで、IgA 腎症の腎生検病理診断法が統一されておらず、共通の臨床病理情報が蓄積できなかったが、2007 年の国際 IgA 腎症病理組織分類委員会 (Oxford) にて、IgA 腎症の病理パラメータの定量的記載法とそれに基づく組織分類が開発された (Oxford 国際分類)。一方、我が国においては、厚生労働省・日本腎臓学会合同による IgA 腎症の組織学的予後分類の改訂版として、2008 年に組織学的重症度分類 (日本分類) が完成した。しかし、この国際分類と日本分類の 2 つの分類は、いずれも証拠 (エビデンス) に基づいた成果であるにもかかわらず、異なったコホートのもとに、そして、異なった統計的手法に基づいているため、大きく異なった組織分類となっている。その二重の基準による混乱を避けるため、我が国での統一した組織分類を

めざして、この2つの分類の有効性を検証し、比較することが急務となった

B. 研究方法

1) 症例の収集

腎生検によりIgA腎症と確定診断され、倫理委員会の承諾書に同意した内科・小児科症例を対象とする。全国大学病院(2008年度-2013年度厚生労働科学研究費進行性腎障害に関する調査研究班IgA腎症分科会48施設からの576症例)を研究材料とする。

2) 臨床予後の指標と統計的手法:

- 腎機能予後: エンドポイントとして、1.5倍の血清クレアチニン値増加ないしは透析導入にいたる月数を考慮したCox生存率解析を用いる。
- 蛋白尿予後: エンドポイントとして、1日蛋白尿0.3g/日以下の症例を尿蛋白寛解症例として、そこにいたる月数を考慮したCox生存率解析を用いる。
- 病理診断者間の組織分類診断の再現性については級内相関係数(Intraclass correlation coefficient: ICC)ないし係数を用いる。

3) 治療情報:

臨床パラメータとして、腎生検時ならびに追跡期間中の平均血圧、(MAP)、eGFR、そして、1日尿蛋白を用いる。

ステロイド治療については、1日30mg/日以上を4週間以上使用した症例をステロイド治療群とし、それ以外をステロイド非治療群とする。その他、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬の使用歴、扁桃摘出の有無を明記する。

4) 腎組織病変のスコア化:

Oxford国際研究においてIgA腎症の病理組織評価に必要な病理パラメータが定義・選択され、定量的な評価のためのスコア・シートが作成された。選択された病理パラメータは、糸球体球状硬化(G)、活動性半月体(C)、癒着・分節状硬化(S)、メサンギウム細胞増多(M)、管内性細胞増多(E)であり、その病変を認める糸球体の数を算出し、全系球体数に対する割合を%で記載する。また、間質病変は、腎皮質における炎症細胞浸潤のひろがりと同質線維化/萎縮尿細管の割合(病変部/糸球体と大血管を除く腎皮質面積)を10%ごとに記載し、間質線維化/尿細管萎縮領域を<25%(T0)、26-50%(T1) or >50%(T2)とする。血管病変は、小

葉間動脈内膜の線維性肥厚の程度(0: なし, 1: 内膜の厚さ<中膜の厚さ, 2: 内膜の厚さ>中膜の厚さ)、細動脈の硝子様変性の割合(0, =<25%, 26%-50%, 50%<)を記載する。

5) オックスフォード分類と我が国の組織学的重症度分類

腎機能予後に関与する病理パラメータにおいて、オックスフォード分類(MEST分類)は、以下のスコアの組み合わせからなる。メサンギウム細胞増多を示す糸球体が50%以上の有無(M0,1)、管内性細胞増多の有無(E0,1)、分節状硬化の有無(S0,1)、そして、尿細管萎縮/間質線維化の程度:<25%(T0)、26-50%(T1)、>50%(T2)。

一方、我が国の組織学的重症度分類では、細胞性半月体、線維細胞性半月体、球状硬化糸球体、分節状硬化糸球体のどれかを認める糸球体の%を0%、25%、50%、75%の4段階評価によりgrade分類をしている。その際、間質の線維化・尿細管萎縮の代わりに球状硬化率を採用している。

(倫理面への配慮)

- 個人情報の取り扱いについて:疫学的方法を用いた研究等に関する倫理指針(平成14年6月17日作成、平成16年12月28日作成、平成17年6月29日一部改正)ならびに臨床研究に関する倫理指針の改定案(平成20年5月30日)に本研究は準拠する。当該施設においては、データの管理責任者が各患者に連結可能な匿名化された患者識別番号を割り当て管理する。このため収集される情報から個人は特定されない。
- 患者に不利益が生じる可能性について:本研究は観察研究であり治療介入は行われない。つまり、治療方針は通常通り決定され、本試験に参加することで患者に治療上の不利益は生じない。また、登録されるデータは日常診療で行われている範囲内であり、本研究のためだけの検査は実施されない。
- 患者の同意について:腎生検に際して同意書を取る。
- 組織標本の貸借の際には、標本上に名前、生年月日などが出ないように配慮して守秘義務を守る。

C. 研究結果

日本人のIgA腎症576例(男52%、女48%)、平均年齢36歳(3歳-86歳)、18歳以下の小児症例は12%であった。1日蛋白尿は平均1.1g/日(0-39g/日)、観察期間は42ヶ月(1

ヶ月 120ヶ月)で、平均 GFR 低下率は -0.1 ± 0.5 (ml/min/1.73m²/年)であった。ステロイドは55%、RAS 阻害薬は53%に使用された。

病理パラメーターと腎機能予後との関連では、多変量 Cox 解析の結果、血清クレアチニン1.5 倍をエンドポイントとして、オックスフォード分類では、MES, T1 そして、T2 が選ばれた。一方、日本分類では、grade 2, 3, 4 が grade 1 に対して、独立した予後不良因子であり、腎生検時の一日尿蛋白、eGFR, MAP、そして、ステロイド投与、ARB または ACI で補正しても影響がなかった。さらに、CMESt and H-Grade score を同時に腎機能予後に対して、解析すると、日本分類 (grade score) のみが選ばれ、上述の臨床パラメータで補正しても同様な結果であった。また、日本分類のなかで、活動性病変 (A と A/C) を含むコホートにおいて、ステロイドが腎機能予後を改善するのに有効であったが、慢性病変 (C) のコホートでは無効であった。そのことは、日本分類において、各 grade に A, A/C, C の亜分類をいれることの根拠を示している。

病理パラメーターと蛋白尿寛解予後との関連に関して、Oxford 分類において、T1 と T2 が選ばれ、臨床パラメータで補正すると MAP と Steroid が選ばれたが、CMESt は選ばれなかった。H-Grade score と CMESt、そして、臨床パラメータを共に解析すると、H-Grade score, MAP そして、Steroid が選ばれ、CMESt は選ばれなかった。

D . 考察

上記の日本人コホートでは、日本分類は、オックスフォード分類に比して、腎機能予後ならびに蛋白尿寛解予後を予測するのに優れていた。その理由は、オックスフォード分類が split system を採用しているのに比して、日本分類は lumped system を採用していることによる可能性が考えられる。

E . 結論

Lumped system を採用した日本分類は、split system を採用したオックスフォード分類より、本邦の IgA 腎症患者の、腎機能予後ならびに蛋白尿寛解予後を予測するのに優れていた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. 城 謙輔。腎生検電顕アトラス、南山堂、東京、2016. pp1-pp219(査読無)
2. Joh K, McNamara KM. Differences of

Histological Classification Between the Japanese Histological Grade Classification and the Oxford Classification. Springer Japan, 2016, pp69-88. (査読無)

3. Kubo K, Joh K (8人中7番目). Does Dent disease remain an under recognized cause for young boys with focal glomerulosclerosis? Pediatrics International 2016. 747-749(査読有)
4. Imaizumi T, Joh K (10人中9番目). Interferon-Stimulated Gene 15, a Type I Interferon-Dependent Transcript, Is Involved in a Negative Feedback Loop in Innate Immune Reactions in Human Mesangial Cells. Nephron. 2016;132:144-52. (査読有)
5. Thai TQ, Joh K(12人中11番目). Rapid specimen preparation to improve the throughput of electron microscopic volume imaging for three-dimensional analyses of subcellular ultrastructures with serial block-face scanning electron microscopy. Med Mol Morphol. 2016.49:154-62. (査読有)
6. Hisano S, Joh K(7人中2番目). Reproducibility for pathological prognostic parameters of the Oxford classification of IgA nephropathy: a Japanese cohort study of the Ministry of Health, Labor and Welfare. Clin Exp Nephrol, 2016. DOI 10.1007/s10157-016-1258-8
7. Katafuchi R, Joh K(9人中3番目)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. 2016 ; 20:244-52. (査読有)
9. Meng H, Joh K (19人中15番目) Thymic stromal lymphopoietin in tonsillar follicular dendritic cells correlates with elevated serum immunoglobulin A titer by promoting tonsillar immunoglobulin A class switching in immunoglobulin A nephropathy. Transl Res. 2016 .176:1-17 (査読有)

10. Nguyen HB, Ohno N (10 人中 10 番目). Conductive resins improve charging and resolution of acquired images in electron microscopic volume imaging. *Sci Rep*. 2016 6:23721. (査読有)
 11. Miyamoto Y, Ohno N (11 人中 4 番目) Involvement of the Tyro3 receptor and its intracellular partner Fyn signaling in Schwann cell myelination. *Mol Biol Cell*. 2015 26(19):3489-503. (査読有)
 12. Sato R, Joh K (12 人中 2 番目). 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*. 2015;19:411-8. (査読有)
 13. Wilhelmus S, Joh K (11 人中 7 番目) The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2015.26:2938-46. (査読有)
 14. Nakamura Y, Joh K (10 人中 10 番目). Hypoelectrolytic isoosmotic solution for infusion prevents saline-induced ultrastructural artifacts of renal biopsy specimens. *Pathol Int*. 2015 Jul ; 65:374-8. (査読有)
 15. Imaizumi T, Joh K (10 人中 9 番目). Toll-like receptor 3 signaling contributes to the expression of a neutrophil chemoattractant, CXCL1 in human mesangial cells. *Clin Exp Nephrol*. 2015. 19:761-70. (査読有)
 16. Takasaki S, Joh K (9 人中 3 番目) Macrophage infiltration into the glomeruli in lipoprotein glomerulopathy. *Case Rep Nephrol Dial*. 2015. 5:204-12. (査読有)
 17. Joh K (1人中1番目) Renal pathology: A case of a new disease entity: Podocytic infolding glomerulopathy. *Pathology* 2014;46 Suppl 2:S41. (査読無)
 18. Suzuki Y, Joh K (8人中5番目) Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014. 18:481-6. (査読有)
 19. Miyazaki Y, Joh K (23 人中 3 番目) Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014.18:475-80.
 20. Kawamura T, Joh K (23 人中 2 番目). A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013;26:350 - 7. (査読有)
 21. Muso E, Joh K (12 人中 11 番目). Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Dec 21 (査読有)
 22. Kurosu A, Joh K (5 人中 5 番目). Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med*. 2012;228,253-8 25.
- 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. *Kidney Week 2015*, 2015/11-5-8, San Diego, USA. [TH-PO685] *J Am Soc Nephrol Abstract Supplement*, November 2015 | Volume 26, Abstract Edition
 2. 城 謙輔、橋口明典、久野 敏、清水 章. 厚労省研究 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 回日本病理学総会 2015/4/30-5/2 名古屋日本病理学会会誌 104(1): 274A, 2014
 3. 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 2015/6/5-7 名古屋. 日腎会誌

- 57(3):442A, 2015
- 4 .城 謙輔、田中瑞子、谷内真司、中村保宏 .
IgA 腎症扁桃摘パルス療法後 1 年での寛解に
関与する臨床病理学的因子の選択とその
適応基準の開発 .
第 103 回日本病理学総会 2014/4/24-26
広島
日本病理学会誌 103(1):231A, 2014
- 5 .孟 宏学、NaingYeaung、樺沢崇允、梁 秀
蘭、大江倫太郎、加藤智也、刑部光正、大
竹浩也、石田晃弘、欠畑誠治、城 謙輔、
山川光徳 .
IgA 腎症患者の扁桃組織における IgA
class switching の制御機構の解析 .
第 103 回日本病理学総会 2014/4/24-26
広島。日本病理学会誌
103(1):232A, 2014
- 6 .橋口明典、城 謙輔、久野 敏、清水 章、
片渕律子、川村哲也 .
臨床情報との関連から見た日本分類と
Oxford 分類の比較：前向き研究 411 例の
検証 .
第 57 回日本腎臓学会学術総会
2014/7/4-6 横浜
日腎会誌 56(3):274A, 2014
- 7 .武藤正浩、鈴木祐介、鈴木 仁、城 謙輔、
出井章三、ベルトラン ユアード、富野康
日己 . IgA 腎症の病因における口蓋扁桃の
APRIL 産生 B 細胞の役割 .
第 57 回日本腎臓学会学術総会
2014/7/4-6 横浜
日腎会誌 56(3):274A, 2014
- 8 .森田英利、渡邊健一、須田 互、中野章代、
服部正平、佐藤壽伸、堀田 修、城 謙輔 .
IgA 腎症患者、慢性扁桃炎患者および健常
者の口腔内細菌叢の網羅的細菌叢解析 .
第 57 回日本腎臓学会学術総会
2014/7/4-6 横浜
日腎会誌 56(3):275A, 2014
- 9 .片渕律子、橋口明典、久野 敏、清水 章、
長田雅治、川村哲也、城 謙輔 .
厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研
究：病変と治療反応性 .
第 57 回日本腎臓学会学術総会
2014/7/4-6 横浜
日腎会誌 56(3):292A, 2014
- 10 .川村哲也、鈴木祐介、城 謙輔、横尾 隆、
木村 健二郎、富野康日己、松尾清一 .
IgA 腎症前向きコホート研究による我が
国の予後分類の検証 .
第 57 回日本腎臓学会学術総会
2014/7/4-6 横浜。日腎会誌
56(3):293A, 2014
- 1 2 .城 謙輔
腎病理標準化の意義とエビデンスの構築 .
第 44 回日本腎臓学会東部学術総会
2014/10/24-25 東京
日腎会誌 56(6):816A, 2014
- 1 3 .Joh K , Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano
S, Katafuchi R, Kawamura T.
Clinicopathological comparison
between histological grade
classification and Oxford
Classification: prospective study on
411 Japanese IgA nephropathy patients .
1ST Oxford conference on IgA
nephropathy . 2014/06/25-26 Oxford ,
UK
- 1 4 .Joh K . Nakamura Y, Kurosu A, Hotta O.
Renal histology and a grade of
proteinuria predict proteinuric
remission for the patients with
tonsillectomy and steroid pulse
therapy.
The 14th Asian Pacific Congress of
Nephrology . Instructions for
presentation preparation .
2014/05/14-17 Tokyo , Japan
- 1 5 . Hashiguchi A ,Joh K , Shimizu A , Hisano
S , Katafuchi R , Kawamura T.
Clinicopathological comparison between
histological grade classification and
oxford classification: Prospective
study on 413 Japanese IgA nephropathy
patients.
The 14th Asian Pacific Congress of
Nephrology . Instructions for
presentation preparation .
2014/05/14-17 Tokyo , Japan
- 1 6 . Sato R , Wakui H , Joh K , Komatsuda A .
Validation of the Japanese histologic
classification 2013 of immunoglobulin
a nephropathy for prediction of
Long-Term prognosis in a Japanese
single-center cohort .
Kidney Week, Philadelphia, November
11-16,
J Am Soc Nephrol. Abstract Suppl,
2014;25, 192A

**G . 知的財産権の出願・登録状況
なし**

【病変の治療反応性に関する研究】片淵律子)

A . 研究目的

病変と尿蛋白(UP)寛解に関する治療反応性の関係を明らかにすること

B . 研究方法

IgA 腎症前向きコホート研究に登録され病理解析可能であった411例のうち観察12ヶ月時点の尿蛋白のDataが得られた322例を対象とした。組織重症度分類(HG)、細胞性半月体(CCr)、線維細胞性半月体(FCCr)、線維性半月体(FCr)、メサンギウム細胞増多(M)、管内細胞増多(E)、分節性硬化(S)、全節性硬化(GS)、間質線維化/尿細管萎縮(T)を解析。急性病変(AL)をCcr+FCCr、慢性病変(CL)をFCr+S+GS、病変(L)をAL+CLとした。評価項目は観察12ヶ月時点の尿蛋白寛解(1日尿蛋白量または尿蛋白/クレアチニン比<0.3)とした。病変と尿蛋白寛解の関係にはロジスティック回帰分析を用い、年齢、性、治療(ステロイド、扁桃摘、RAS阻害薬)の有無で調整した。またステロイド使用の有無別解析も行った。p<0.05を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

平均年齢37歳、男女比1:1、尿蛋白の中央値は0.58g/日、eGFRの中央値は79ml/min/1.73m²であった。ステロイド(ST)は57%に、RAS阻害薬は60%に使用され、扁桃摘は37%に施行されていた。HG1,2,3+4は59,27,13%、AL、CL、Lの中央値は3.7%、20%、24%、Oxford分類はM1 30%、S1 82%、E1 35%、T0 70%、T1+2 30%であった。尿蛋白寛解は全体で65%、ステロイド投与群で72%、非ステロイド投与群では55%にみられた。ロジスティック解析では非ステロイド投与群でHG2-4、AL>10%、CL>30%、L>25%、T1+2が有意に尿蛋白非寛解と関係していた。ステロイド投与群では病変と尿蛋白寛解の間に関係はなかった。病変重症度別にステロイド投与群とステロイド非投与群の尿蛋白寛解に対する治療効果を比較するとHG1-4、AL>0%、CL>30%、L>10%、MO-1、E1、S1、T0-2においてステロイド投与群は非ステロイド投与群に比し有意に尿蛋白寛解のOdds比が高かった。

D . 考察および結論

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

E . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Fujisaki K, Tsuruya K, Nakano T, Taniguchi M, Higashi H, Katafuchi R, Kanai H, Nakayama M, Hirakata H, Kitazono T; Impact of Combined Losartan/Hydrochlorothiazide on Proteinuria in Patients with Chronic Kidney Disease and Hypertension (ILOHA) Study Investigators. Hypertens Res. 2014 Nov;37(11):993-8.
- 2) 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. Katafuchi R, Kawamura T, Joh K, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Nagata M, Matsuo S; IgA nephropathy Study Group in Japan. Clin Exp Nephrol. 2016 Apr;20(2):244-52.
- 3) Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Nagata M, Tsuchimoto A, Hirakata H, Kitazono T, Tsuruya K. The effect of renin-angiotensin system blockade on the incidence of end-stage renal disease in IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2016 Oct;20(5):689-698.
- 4) Masutani K, Tsuchimoto A, Yamada T, Hirakawa M, Mitsuiki K, Katafuchi R, Hirakata H, Kitazono T, Tsuruya K; West Japan Study Group for Therapy of IgA Nephropathy Investigators. Comparison of steroid-pulse therapy and combined with mizoribine in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Clin Exp Nephrol. 2016 Dec;20(6):896-903.
- 5) Hisano S, Joh K, Katafuchi R, Shimizu A, Hashiguchi N, Kawamura T, Matsuo S; IgA Nephropathy Study Group in Japan. Reproducibility for pathological prognostic parameters of the Oxford

- classification of IgA nephropathy: a Japanese cohort study of the Ministry of Health, Labor and Welfare Clin Exp Nephrol. 2016 Mar 24. [Epub ahead of print]
- 6) Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, Katafuchi R, Appel GB, Maes BD, Li PK, Praga M, Del Vecchio L, Andrulli S, Manno C, Gutierrez E, Mercer A, Carroll KJ, Schmid CH, Lev ey AS. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016 Sep;68(3):392-401.
- 7) Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, Kitamura H, Goto M, Yasuda T, Sato M, Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Yasuda Y, Komatsu H, Takahara M, Harabuchi Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. Clin Exp Nephrol. 2016 Aug;20(4):511-35.
- 8) Nagae H, Tsuchimoto A, Tsuruya K, Kawahara S, Shimomura Y, Noguchi H, Masutani K, Katafuchi R, Kitazono T. Clinicopathological significance of monoclonal IgA deposition in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2016 May 12. [Epub ahead of print]
- 9) Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, Cattran D, Cook HT, Coppo R, Feehally J, Pani A, Perkowska-Ptasinska A, Roberts IS, Soares MF, Trimarchi H, Wang S, Yuzawa Y, Zhang H, Troyanov S, Katafuchi R. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017 Feb;28(2):691-701
- 10) Fukuma S, Shimizu S, Niihata K, Sada KE, Yanagita M, Hatta T, Nangaku M, Katafuchi R, Fujita Y, Koizumi J, Koizumi S, Kimura K, Fukuhara S, Shibagaki Y. Development of quality indicators for care of chronic kidney disease in the primary care setting using electronic health data: a RAND-modified Delphi method. Clin Exp Nephrol. 2016 May 4. [Epub ahead of print]
- 11) Matsukuma Y, Masutani K, Tanaka S, Tsuchimoto A, Fujisaki K, Torisu K, Katafuchi R, Hirakata H, Tsuruya K, Kitazono T. A J-shaped association between serum uric acid levels and poor renal survival in female patients with IgA nephropathy. Hypertens Res. 2016 Oct 13. doi: 10.1038/hr.2016.134. [Epub ahead of print]
- 著書**
- 1) 片瀧 律子
エビデンスに基づく IgA 腎症診療指針 2014
II. 診断
4. 重症度分類 p40-55
5. IgA 腎症の特殊型 (atypical forms of IgA nephropathy) p.56-57
東京医学社 2015/1/20
- 2) 片瀧律子
IN 今日の診断指針第7版
6. 腎疾患
血液疾患・悪性腫瘍に伴う腎障害
1095-1098
2015/11/25 医学書院
- 3) Ritsuko Katafuchi
Chapter 11. Differences in Etiology and Treatment of IgA Nephropathy
In Pathogenesis and Treatment in IgA Nephropathy
An International Comparison
p 167-208
Springer Japan 2016
Editor Yasuhiko Tomino
- 4) 片瀧律子
腎疾患・透析 最新の治療 2017-2019
編集・山縣邦弘・南学正臣
2017年1月25日発行
III. 治療方針・治療法
A. 一次性糸球体疾患
5. IgA 腎症(成人): 予後からみた臨床・病理学的分類と治療原則
p 107-110
- 総説**
- 1) 片瀧律子
IgA 腎症-研究と臨床 Update
IgA 腎症 の病理と病理分類 Update
医学のあゆみ Vol. 255 No11 p1101-1106
2015/12/12
- 2) 片瀧律子

- Round Table Discussion
腎病理をどう臨床に活かすか
Nephrology Frontier 15 : 12-19, 2016
2016年3月号第15巻第1号
- 3) 永江洋, 片瀨律子
腎機能低下の見つけ方(検査法)
「成人病と生活習慣病」46巻3号
2016年3月号
 - 4) 片瀨律子
特集: 難病指定腎疾患-保存期CKDと腎代替療法期における管理
I. 免疫機能異常に由来する疾患
(1) IgA腎症・紫斑病性腎炎
臨床透析 32 : 407-414, 2016年4月号
 - 5) 片瀨律子
第6章 IgA腎症
腎と透析 Vol. 80 増刊号 診療指針
2016
232-235, 2016年6月10日発行
 - 6) 片瀨律子
IgA腎症における病理診断の重要性
-Oxford分類とIgA腎症診療指針第3版
Nephrology Frontier Vol 15. No.3,
20-25, 2016. 9

2. 学会発表

国際学会&ワークショップ&シンポジウムなど

- 1) the 7th International Congress of International Society for Hemodialysis
April 26, 2014. Okinawa
Hiroshi Nagae, Shota Kawahara, Yukiko Shimomura, Ritsuko Katafuchi
Recurrent seizures and transient disturbance of consciousness after plasma exchange in a case of cryoglobulinemic glomerulonephritis
- 2) The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology
May 14, Tokyo, 2014
PS1-906
Ritsuko Katafuchi, Tetsuya Kawamura, Akinori Hashiguti, Satoshi Hisano, Akira Shimizu, Yoichi Miyazaki, Kensuke Joh, Seiichi Matsuo
Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy
- 3) The 14th Asian Pacific Congress of

- Nephrology
May 15, Tokyo, 2014
Symposium 8 IgA nephropathy (Clinical/KDIGO)
Additional comment
Ritsuko Katafuchi, Tetsuya Kawamura, Akinori Hashiguti, Satoshi Hisano, Akira Shimizu, Yoichi Miyazaki, Kensuke Joh, Seiichi Matsuo
Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy
- 4) 1st Oxford Conference on IgA nephropathy
Magdalen College, Oxford, UK
25th June, 2014
Ritsuko Katafuchi
Japanese validation cohort
 - 5) 第44回日本腎臓学会西部学術大会
ワークショップ1 IgA腎症の成因から治療まで
IgA腎症の組織分類: Oxford分類とIgA腎症診療指針第3版の意義と問題点
福岡東医療センター腎臓内科
片瀨律子
2014/10/4 神戸国際会議場
 - 6) Ritsuko Katafuchi
The 4th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting in Nagoya, Japan
Special lecture 2
Toward the next version of Oxford Classification of IgA nephropathy: ~ Validation study of Oxford Classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation ~
February 28th, 2015
Venue: The Castle Plaza hotel, 4F
“Houou”, Nagoya, Japan
 - 7) 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
2015/6/6
名古屋国際会議場
福岡東医療センター腎臓内科
片瀨 律子
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~
 - 8) 第45回日本腎臓学会西部学術大会
ワークショップ1「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
2015/10/23, 於: 金沢歌劇座
国立病院機構福岡東医療センター腎臓内
科

片瀨 律子

- 9) 第 45 回日本腎臓学会西部学術大会
病理企画「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

2015/10/23, 於: 金沢歌劇座

国立病院機構福岡東医療センター腎臓内
科

片瀨 律子

- 10) Ritsuko Katafuchi

The 5th Chronic Kidney Disease Frontier
Meeting in Nagoya, Japan

Symposium 2: Japanese Forefront studies
on IgA nephropathy

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

February 27 t h, 2016

Venue: The Castle Plaza hotel, 4F
“Houou”, Nagoya, Japan

- 11) 第 59 回日本腎臓学会学術総会サテライト
シンポジウム

<テーマ 3> IgA 腎症

扁桃・ステロイドパルス療法ランダム化比
較試験の病理学的サブ解析

国立病院機構福岡東医療センター内科

片瀨律子

2016/7/2

於: ホテルメトロポリタン盛岡 NEW WING3
階「星雲」

- 12) 14th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IgA
NEPHROPATHY

VINCI congress center

Tours, France

15-17th September, 2016

IIGANN-2828-91

The significance of immunofluorescent
findings on clinico-pathological
features in IgA nephropathy

Ritsuko Katafuchi, Hiroshi Nagae, Koji
Mitsuiki

- 13) The 40th IgA nephropathy conference
Special Symposium

A Multicenter Study of the Predictive

Value of Crescents in IgA Nephropathy
Ritsuko Katafuchi

National Fukuoka Higashi Medical Center
January 28th, 2017

JP tower hole and conference, Tokyo

学会一般演題 & 研究会発表

- 1) 第 36 回 IgA 腎症研究会 2014/1/25 東京
IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイド
パルス療法の有効性に関するランダム化
比較試験: 病理学的サブ解析

片瀨律子 1, 川村哲也 2, 坂本なほ子 3,
橋口明典 4, 久野 敏 5, 清水 章 6,
宮崎 陽一 2, 城 謙輔 7

国立病院機構福岡東医療センター内科 1,
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 2,
国立成育医療研究センター成育疫学研究
室 3, 慶應義塾大学医学部病理学 4, 福岡
大学医学部病理学 5, 日本医科大学解析人
体病理学 6, 仙台社会保険病院病理部 7

- 2) 第 57 回日本腎臓学会学術総会

2014/7/5 パシフィコ横浜

厚労省研究班前向きコホート研究病理解
析: 病変と治療反応性

片瀨律子 1, 橋口明典 2, 久野 敏 3, 清
水 章 4, 永田雅治 5, 川村哲也 6, 城
謙輔 7

国立病院機構福岡東医療センター内科 1,
慶應義塾大学医学部病理学 2, 福岡大学医
学部病理学 3, 日本医科大学解析人体病理
学 4, 九州大学医学部形態機能内科学 5,
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 6,
仙台社会保険病院病理部 7

- 3) 第 38 回 IgA 腎症研究会 2015/01/24

IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイド
パルス療法の有効性に関するランダム化
比較試験: 病理サブ解析第二報; 尿蛋白寛
解に関する治療反応性と病変の関係

片瀨律子 1, 川村哲也 2, 橋口明典 3, 久
野 敏 4, 清水 章 5, 宮崎陽一 2, 永田
雅治 6, 城 謙輔 7

国立病院機構福岡東医療センター内科 1,
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 2,
慶應義塾大学医学部病理学 3, 福岡大学医
学部病理学 4, 日本医科大学解析人体病理
学 5, 九州大学医学部形態機能内科学 6,
仙台社会保険病院病理部 7

- 4) 第 38 回 IgA 腎症研究会 2015/01/24

厚労省研究班前向きコホート研究病理解
析: 尿蛋白寛解に関する病変と治療反応性
の関係

片瀨律子 1, 橋口明典 2, 久野 敏 3, 清水 章 4, 永田雅治 5, 川村哲也 6, 城謙輔 7, 松尾清一 8

国立病院機構福岡東医療センター内科 1, 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 2, 慶應義塾大学医学部病理学 3, 福岡大学医学部病理学 4, 日本医科大学解析人体病理学 5, 九州大学医学部形態機能内科学 6, 仙台社会保険病院病理部 7, 名古屋大学腎臓内科 8

5) 第 39 回 IgA 腎症研究会

2016/1/30 於 東京 JP タワー ホール &カンファレンス

IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験: 病理学的サブ解析-最終報告-片瀨律子 1, 川村哲也 2, 城 謙輔 3, 橋口明典 4, 久野 敏 5, 清水 章 6, 宮崎陽一 2, 永田雅治 7, 松尾清一 8, IgA 腎症分科会

国立病院機構福岡東医療センター内科 1, 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 2, 東北大学医学研究科 3, 慶應義塾大学医学部病理学 4, 福岡大学医学部病理学 5, 日本医科大学解析人体病理学 6, 九州大学医学部形態機能内科学 7, 名古屋大学腎臓内科 8

6) 第 59 回日本腎臓学会学術総会

2016/6/17 パンフィコ横浜

IgA 腎症における蛍光抗体法所見の臨床病理学的意義

福岡東医療センター腎臓内科 1, 福岡赤十字病院腎センター2

片瀨律子 1, 満生浩司 2, 平方秀樹 2

F . 知的財産権の出願・登録状況

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

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
杉山斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科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
塚本達雄 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長
武曾恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院第三研究部 研究員
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西部病院腎臓・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
岩田恭宜 金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学 特任助教
白井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 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：金子修三、渡邊めぐみ、石井龍太、清水達也、河村哲也、永井恵、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄
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

急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）ワーキンググループでは、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 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・ガイドラインを公表してきた。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に、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、腎生検バーチャルスライド、呼吸器画像）。

「RPGN アンケート調査」

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

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

平成 19～27 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 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。今回集積した登録症例の病型分類を表 1 に示す。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 6.5% (1,871/28,576 例) の頻度を占め (図 2)、RPGN の 51.8% (970 例) を MPO-ANCA 陽性腎炎、5.0% を抗 GBM 抗体型腎炎、2.8% を PR3-ANCA 関連腎炎を占め (両 ANCA 陽性腎炎で 54.6%)、63.7% が半月体壊死性系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%)、抗 GBM 抗体型・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%)、抗 GBM 抗体型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てみると、RPGN の 92.3% (1,700/1,841 例) は高リスク (赤ゾーン) 群に該当した。最後に、ANCA 陽性腎炎と pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 (ANCA 陰性を想定) の比較検討を行った。2012~2016 年の 5 年間に ANCA 陽性腎炎 888 例、pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 35 例が登録されていた。

Pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎でより尿蛋白量が多く (0.73 vs 1.42g/日、 $p=0.013$)、半月体形成性系球体腎炎の頻度が高率であった (86.8 vs 100%、 $p<0.01$)。

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。

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。

G . 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* suppl1: 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* 26: 730-737, 2016

3. Joichi Usui, Takashi Tawara-Iida, Kenji Takada, Itaru Ebihara, Atsushi Ueda, Satoshi Iwabuchi, Takashi Ishizu, Tadashi Iitsuka, Katsumi Takemura, Tetsuya Kawamura, Shuzo Kaneko, Kentaro Sakai, Hirayasu Kai, Tomoka Gomibuchi, Michio Nagata, Masaki Kobayashi, Akio Koyama, Machi Suka, Jai Radhakrishnan, Kunihiro Yamagata. Temporal changes in post-infectious glomerulonephritis in Japan (1976-2009). *PLoS One* 11: e0157356, 2016

和文論文

1. 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、日本内科学会雑誌、第 103 巻、10 号、2587-2593 頁、2014 年 10 月

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

3. 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

4. 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、内科増大、第 115 巻、第 6 号、1010-1012 頁、2015 年 6 月

5. 金子修三、臼井丈一、山縣邦弘：わが国の RPGN 診療の現状と課題、医学のあゆみ、第 257 巻、2 号、p129-135、2016 年 4 月

6. 杉山 齊、森永裕士、佐田憲映、臼井丈一、横山仁、山縣邦弘：わが国における腎臓病レジストリーと RPGN のコホート研究、医学のあゆみ、第 257 巻、2 号、p136-140、2016 年 4 月

7. 臼井丈一、金子修三、山縣邦弘、長田道夫：急速進行性糸球体腎炎：最近の話題、日本腎臓学会誌、第58巻、5号、p656-659、2016年5月
8. 臼井丈一、山縣邦弘：溶連菌感染後急性糸球体腎炎、腎と透析、第81巻、4号、p513-518、2016年10月

2. 学会発表

1. 甲斐平康、臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ6 急速進行性糸球体腎炎、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月24日 口演
2. 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ6 RPGNと血漿交換 日本の現況を含めて、第35回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014年9月28日 口演
3. 平山浩一、小林正貴、臼井丈一、有村義宏、杉山斉、新田孝作、武曾恵理、和田隆志、山縣邦弘：ANCA型RPGNにおける肺病変の検討、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月5日 口演
4. 臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ22 ANCA関連血管炎、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月6日 口演
5. 臼井丈一、山縣邦弘、平山浩一、杉山斉、松尾清一：抗GBM抗体型RPGNに対するapheresis療法の有効性の検討．第59回日本透析医学会学術集会・総会．神戸．2014年6月14日 口演
6. 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
7. 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
8. 佐田憲映、針谷正祥、臼井丈一、山縣邦弘、本間栄、土橋浩章、石津明洋、杉山斉、岡田保典、有村義宏、榎野博史：前向きコホート研究RemIT-JAV-RPGNにおける抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解に関する検討、第60回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2016年4月ポスター
9. 河村哲也、臼井丈一、西久保愛里、渡邊めぐみ、田原敬、角田亮也、岩瀬菜未子、永井恵、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、齋藤知栄、山縣邦弘、金子修三：ANCA関連腎炎に合併する貧血の背景因子の臨床病理学的検討、第59回日本腎臓学会学術総会、横浜、2016年6月ポスター
10. 平山浩一、小山哲夫、永井恵、長井美穂、下畑誉、甲斐平康、臼井丈一、小林正貴、山縣邦弘：MPO-ANCA関連腎血管炎における末梢血 T細胞の検討、第59回日本腎臓学会学術総会、横浜、2016年6月ポスター
11. 坂井健太郎、飯塚 正、篠崎有希、山縣邦弘：多発血管炎性肉芽腫症透析患者におけるリツキシマブの血中濃度および透析性の検討、第61回日本透析医学会学術集会・総会、2016年6月ポスター
12. 河村哲也、臼井丈一、西久保愛里、渡邊めぐみ、田原 敬、角田亮也、岩瀬 菜未子、永井 恵、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、齋藤知栄、山縣邦弘、金子修三：ANCA関連腎炎に合併する貧血への治療介入に関する検討、第61回日本透析医学会学術集会・総会、2016年6月ポスター
13. Tetsuya Kawamura, Joichi Usui, Syuzo Kaneko, Kei Nagai, Akiko Fujita, Hirayasu Kai, Naoki Morito, Chie Saito, Yamagata K: Clinicopathological analysis of anemia in patients with ANCA-associated renal vasculitis. 15th Asian Pacific Congress of Nephrology & 52th Australian and New Zealand Society of Nephrology ASM, 2016ポスター
14. 角田亮也、西久保愛里、清水達也、永井 恵、金子修三、甲斐平康、森戸直記、臼井 丈一、齋藤知栄、山縣邦弘、上杉憲子、長田道夫：当科のANCA関連腎炎における間質性肺炎、第46回日本腎臓学会東部学術集会、2016年10月口演
15. 渡邊めぐみ、佐久間亜季、植田敦志、坂田晃子、齋藤知栄、臼井丈一、山縣邦弘：ステロイドおよび血漿交換療法にて末期腎不全からの改善を認めた抗糸球体基底膜腎炎の一例、第46回日本腎臓学会東部学術集会、2016年10月ポスター
16. 田原 敬、甲斐平康、角田亮也、岩瀬菜美子、森山憲明、永井 恵、河村哲也、藤田亜紀子、金子修三、森戸直記、齋藤知栄、臼井丈一、山縣邦弘：ANCA関連血管炎に対する免疫抑制療法中に多巣性進行性白質脳症を発症した一例、第46回日本腎臓学会東部学術集会、2016年10月ポスター
17. 佐久間亜季、渡邊めぐみ、植田敦志、清水達也、齋藤知栄、臼井丈一、山縣邦弘：診断に苦慮した間質障害主体のANCA関連腎炎の一

例、第46回日本腎臓学会東部学術集会、2016年10月ポスター

18. 西久保愛里、森山憲明、田原 敬、堀越亮子、日野雅代、小林弘明、臼井丈一、山縣邦弘：肺胞出血を伴う劇症型IgA血管炎の一例、第46回日本腎臓学会東部学術集会、2016年10月口演

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

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

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

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

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

和田健彦 東海大学腎内分泌代謝内科

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臨床薬学分野

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腎・膠原病内科学

西野友哉 長崎大学病院第二内科

藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

風間順一郎 福島県立医科大学腎臓高血圧内科

渡辺 毅 福島労災病院

岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科

木村健二郎 JCOH 東京高輪病院

柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

石村栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学

湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科

武曾恵理 田附興風会北野病院医学研究所第三研究部

塚本達雄 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

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	奈良県立医科大学地域医療学講座
林 晃正	大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
森 典子	静岡県立総合病院腎臓内科
武田朝美	名古屋第二赤十字病院第一腎臓内科
稲熊大城	藤田保健衛生大学医学部腎臓内科
福永 恵	豊中けいじん会クリニック
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
日高輝夫	順天堂大学腎・高血圧内科
廣村桂樹	群馬大学大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科
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
水野正司	名古屋大学大学院医学系研究科腎不全システム治療学
林 宏樹	藤田保健衛生大学医学部腎臓内科
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。

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ため、平成22年度厚生労働省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）を行っている。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(MCD)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(MN)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。MCD（157 例（41.3%））と MN（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(FSGS)（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、MCD 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、MN は 0.07（0.03-0.12）および 0.10（0.05-0.16）であり、MN よりも MCD 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、MCD 155 例中 147 例（94.8%）、MN 152 例中 101 例（66.4%）、FSGS 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、MCD 0.97（0.93-0.99）、MN 0.60（0.61-0.77）、FSGS 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 との年齢分布や腎生検時の病態について比較を行った。MCD、MN、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 と年齢分布や病態がほぼ一致しており、外的妥当性が認められた。また、各種ネフローゼ症候群に対する治療の地域差についても検討し、ステロイドパルス治療や免疫抑制薬の使用に関して、地域差が認められることを確認し、治療選択においてエビデンス以外の経験などのバイアスが関与していることが示唆された。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、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)について解析を行うとともに、C3 腎症に関して補体学会とも連携しレジストリー登録のための倫理委員会申請を開始した。

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：MPGN, C3 腎症コホート

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一次性ネフローゼ症候群は MN 約 20%、MCD 約 30%、FSGS 約 10%、MPGN 約 10%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎約 10%といわれる。ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を 6 カ月使用しても蛋白尿が 1g/day 以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の 10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が MN であり、20%が FSGS である。この調査は昭和 60 年から平成 5 年に発症した一次性ネフローゼ症候群（MN 1008 例、FSGS 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。

本研究は 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している。

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一次性ネフローゼ症候群患者の前向きコホート研究として JNSCS を行った。また、JNSCS の外的妥当性を検討するために、日本腎臓学会のレジストリーである J-RBR と比較検討を行った。

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一次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 (I 型、II 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 I 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 I 型、II 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) 一次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) 一次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) 一次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一次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

なお、JNSCS-Ex 研究として、さらに 5 年間延長の追跡期間を設け、計 10 年間の観察を行うこととした。

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。

個人情報の取り扱いについて

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

C. 研究結果

1)登録症例の原疾患

57施設より登録された380名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とした。MCD(157例, 41.3%)とMN(152例, 40.0%)の頻度が高く、次に頻度が高かったのが(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、MCD 5.8g/day、MN 4.6g/day、FSGS 7.7g/dayとMN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 ²)	23.9±4.3	3	23.6±3.5	6	23.4±3.8	1	23.1±3.6	0
収縮期血圧 (mmHg)	121±15	2	128±19	4	134±17	0	136±16	0
拡張期血圧 (mmHg)	73±11	2	75±13	4	80±13	0	78±11	0
クレアチニン (mg/dL)	0.9 (0.7-1.2)	0	0.9 (0.7-1.1)	0	1.2 (0.9-1.7)	0	1.1 (0.8-1.7)	0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	70 (46-85)	16	61 (46-85)	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)	1
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、MCD、MN、FSGS、その他の疾患において、経口プレドニゾンが 98.1%、93.8%、100.0%、100.0%であった。静注メチルプレドニゾンは、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、MCDで低く (15.5%)、MNおよび FSGS (46.5%、42.9%) で高かった (表 3)。

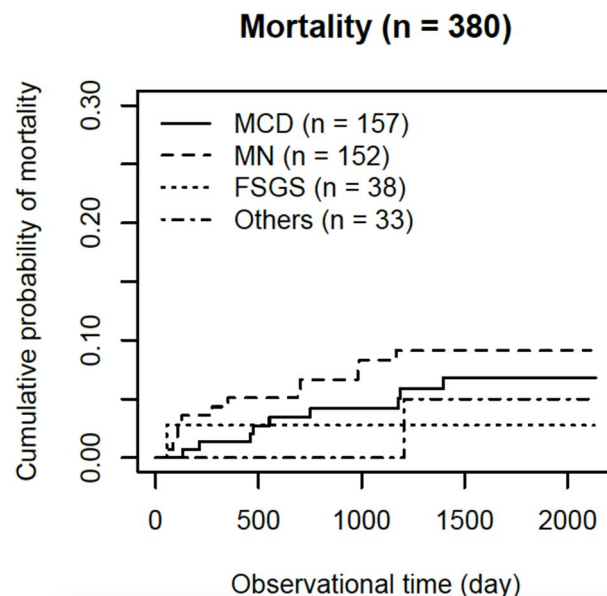
表 3 免疫抑制療法開始後 1 ヶ月以内の副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬

	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
ミゾリピン (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

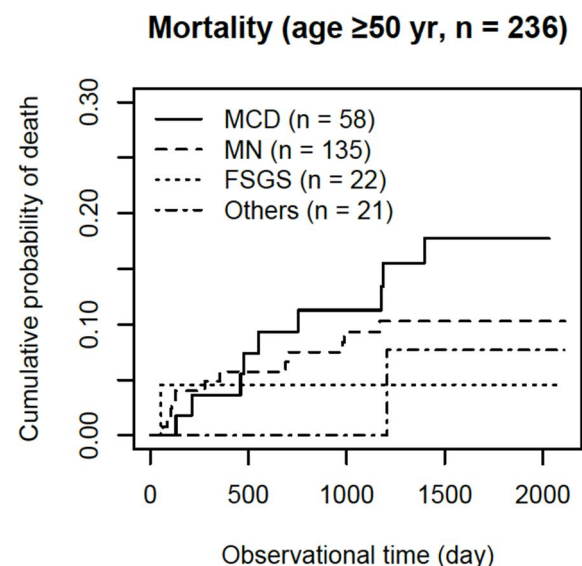
2014 年末時点において追跡期間は中央値 4.1 年 (四分位 2.8-4.8) であり、23 例の死亡が観察された (図 1)。原疾患別の死亡数は、MCD 9 例 (感染症 6 例、悪性腫瘍 1 例、心疾患 1 例、外傷 1 例)、MN 12 例 (感染症 5 例、悪性腫瘍 5 例、心疾患 1 例、呼吸器疾患 1 例)、FSGS 1 例 (感染症)、その他 1 例 (悪性腫瘍) であり、23 例中 12 例 (52.2%) は感染症死であった。なお死亡例の免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢の最小値は 54 歳であった。

図 1 累積全死亡率 (全症例 380 例)



MCD 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)。MCD 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、MN は 0.07 (0.03-0.12) および 0.10 (0.05-0.16) であり、MN よりも MCD の死亡率がやや高い傾向が認められた。

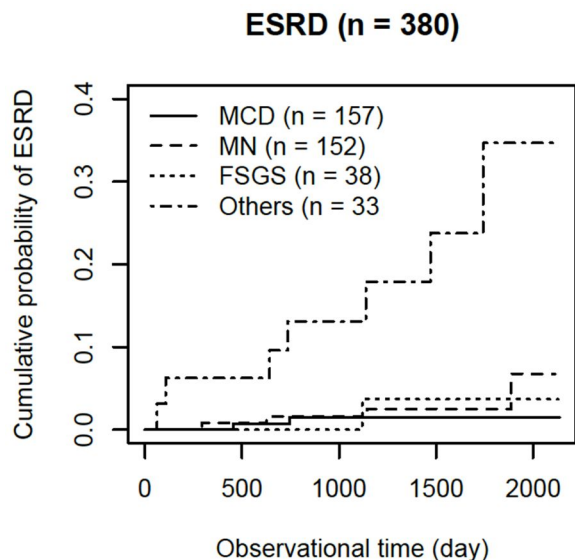
図 2 免疫抑制療法開始時 (あるいは腎生検時) の年齢 50 歳の累積全死亡率



3) 腎機能予後

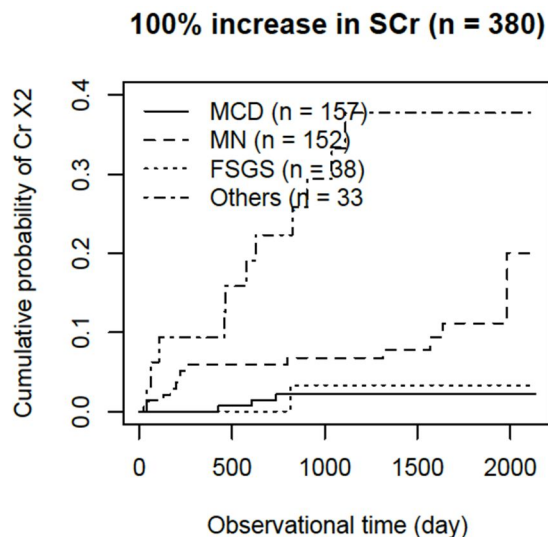
追跡期間中央値 4.1 年 (四分位 2.8-4.8) における死亡例 23 人(6.15)に対して、末期腎不全の発症数は 14 例(3.7%)であった。MCD2 例(1.3%)、MN4 例(2.6%)、FSGS1 例(2.7%)に比較して、その他の末期腎不全発症率が高かった(7 例[21.2%]) (図 3)。

図 3 累積末期腎不全発症率



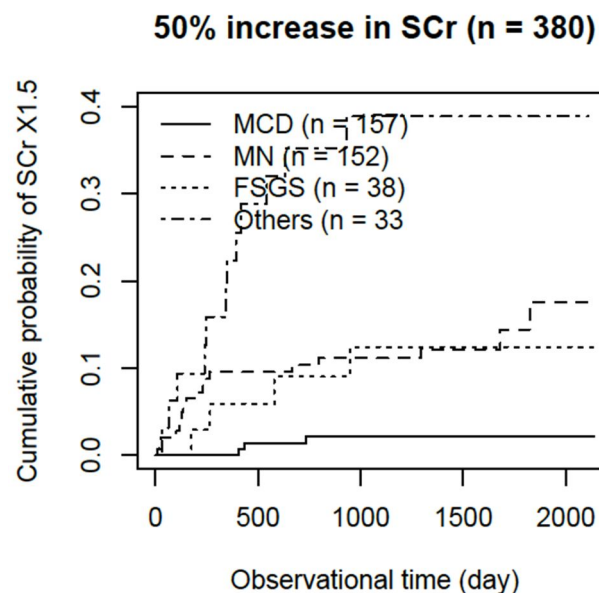
血清クレアチニンの 2 倍化 (図 4) の発症率は、MCD3 例(1.9%)、MN13 例(8.6%)、FSGS1 例(2.7%)に、その他 11 例 (33.3%)であった (図 4)。

図 4 血清クレアチニン 2 倍化の累積発症率



血清クレアチニンの 1.5 倍化 (図 5) の発症率は、MCD3 例(1.9%)、MN18 例(11.8%)、FSGS4 例(10.8%)に、その他 12 例 (36.4%)であった。腎機能予後は、MCD が最も良好であり、MN と FSGS は同等であり、その他が最も不良であった。

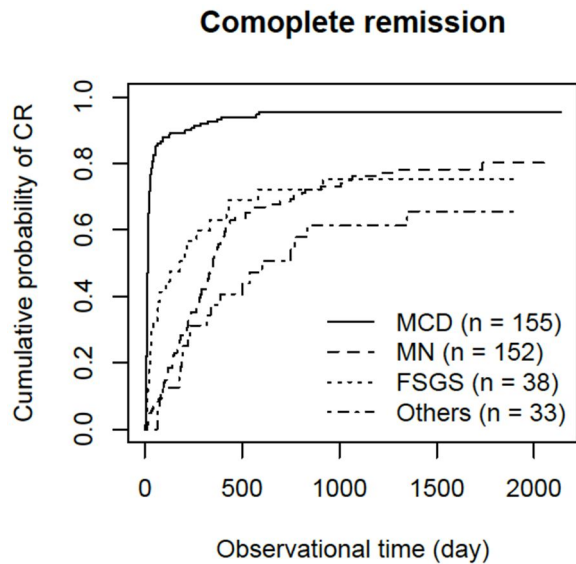
図 5 血清クレアチニン 1.5 倍化の累積発症率



4) 尿蛋白予後

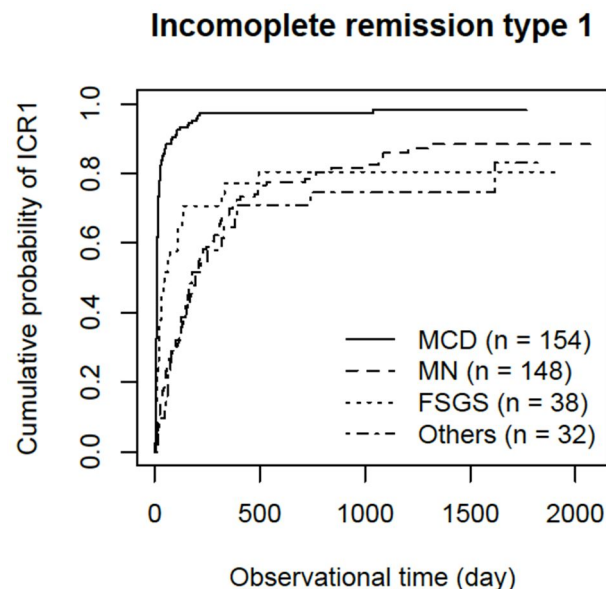
尿蛋白 < 0.3g/日 (あるいは尿蛋白クレアチニン比 < 0.3) で定義される完全寛解は、免疫抑制療法開始前 (あるいは腎生検前) の尿蛋白 0.3g/日 377 例中 294 例に認められた。原疾患別の完全寛解発症率は、MCD において 155 例中 147 例(94.8%)、MN において 152 例中 101 例(66.4%)、FSGS において 37 例中 26 例(70.3%)、その他 33 例中 20 例(60.6%)に認められた (図 6)。1 年時の累積完全寛解率は、MCD0.93 (0.87-0.96)、MN0.53 (0.44-0.61)、FSGS0.63 (0.42-0.76)、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



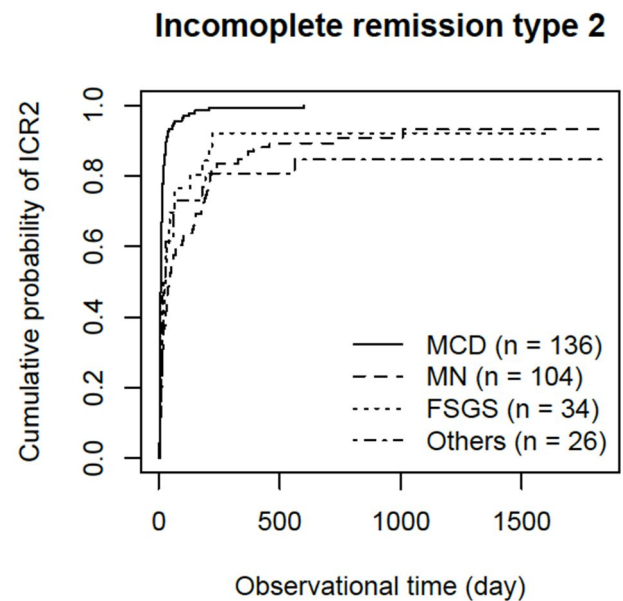
尿蛋白 < 1.0g/日（あるいは尿蛋白クレアチン比 < 1.0）で定義される不完全寛解Ⅰ型は、免疫抑制療法開始前（あるいは腎生検前）の尿蛋白 1.0g/日の 371 例中 313 例に認められた。原疾患別の不完全寛解Ⅰ型の発症率は、MCD154 例中 150 例(97.4%)、MN 148 例中 111 例(75.0%)、FSGS 37 例中 28 例(75.7%)、その他 32 例中 24 例(75.5%)であった（図7）。1 年累積発症率は、MCD 0.97 (0.93-0.99)、MN 0.60 (0.61-0.77)、FSGS 0.77 (0.57-0.88)、その他 0.64 (0.43-0.78)であった。

図7 不完全寛解Ⅰ型の累積発症率



尿蛋白 < 3.5g/日（あるいは尿蛋白クレアチン比 < 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、MCD136 例中 136 例(100.0%)、MN 104 例中 90 例(86.5%)、FSGS 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、MCD 0.99 (0.95-1.00)、MN 0.14 (0.77-0.91)、FSGS 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



5) MCDにおける急性腎障害と完全寛解

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

MCDでは、その発症前後においてしばしば急性腎障害が合併する事が報告されているが、予後に及ぼすその臨床的重要性についてはほとんど報告されていない。

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

対象は、JNSCSに登録されたMCD157例のうち、

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

曝露因子である急性腎障害の指標 Δ SCrを下記の通り定義した。

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

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

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

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

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

0.70(0.62-0.86)、0.81(0.70-0.89)、1.06(0.75-1.15)であった。

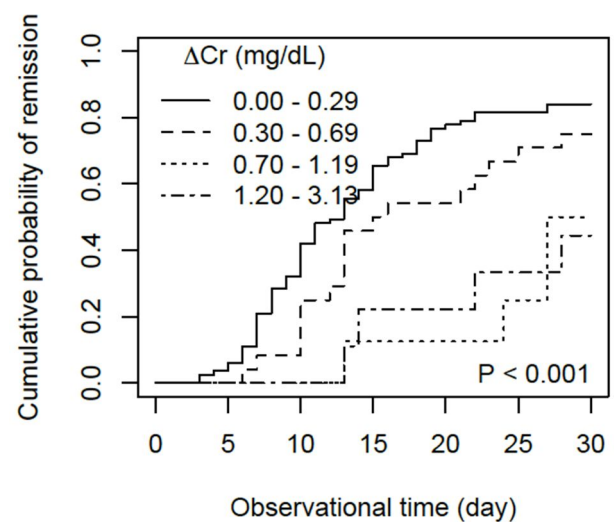
表4 MCD 122例の患者背景およびアウトカム

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

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

図9 Δ SCrと完全寛解

Δ Cr and incidence of remission



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

mg/dL, 0.25 [0.12-0.53], P<0.001)が完全寛解予測因子として同定された(図5のmodel 1)。

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

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

	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 ^{††}		Multivariate model 2 ^{†††}	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Predictors before immunosuppressive therapy						
Age (per 10 year)	0.88 (0.78, 0.98)	0.024	0.92 (0.81, 1.04)	0.201	0.90 (0.79, 1.02)	0.09
Male	1.04 (0.68, 1.59)	0.848	2.03 (1.19, 3.46)	0.009	1.58 (0.93, 2.68)	0.09
Body mass index (per 1 kg/m ²)	0.94 (0.89, 0.99)	0.032	0.98 (0.92, 1.04)	0.439	0.97 (0.92, 1.03)	0.30
Hypertension	0.62 (0.35, 1.08)	0.093	1.05 (0.56, 1.96)	0.890	1.03 (0.55, 1.93)	0.93
UP (per 1 log g/day or g/g)	0.80 (0.53, 1.19)	0.263	0.87 (0.55, 1.36)	0.544	0.86 (0.55, 1.34)	0.51
Serum albumin (per 1 log g/dL)	0.65 (0.36, 1.18)	0.156	0.63 (0.35, 1.13)	0.124	0.70 (0.38, 1.27)	0.23
SCr (per 1 log mg/dL)	0.38 (0.23, 0.63)	<0.001	0.25 (0.12, 0.53)	<0.001		
Lowest SCr (per 1 log mg/dL)	0.24 (0.09, 0.69)	0.008			0.61 (0.23, 1.62)	0.32
ΔSCr (per 1 mg/dL)	0.44 (0.26, 0.75)	0.002			0.41 (0.21, 0.79)	0.00

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SCr, serum creatinine; UP, urinary protein

[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas

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

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

ΔSCr	Univariate model 1 [†]		Multivariate model 1 ^{††}		Multivariate model 2 ^{†††}	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
0.0 - 0.29 mg/dL	1.00 (reference)		1.00 (reference)		1.00 (reference)	
0.30 - 0.69	0.59 (0.34, 1.02)	0.059	0.51 (0.28, 0.92)	0.025	0.41 (0.22, 0.75)	0.007
0.70 - 1.19	0.36 (0.13, 1.02)	0.054	0.23 (0.08, 0.68)	0.008	0.28 (0.09, 0.85)	0.032
1.20 - 3.13	0.27 (0.10, 0.76)	0.013	0.32 (0.11, 0.93)	0.037	0.32 (0.11, 0.97)	0.043

Median (range)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

[†]Cox proportional hazards models stratified on 6 areas

^{††}Adjusted for age, gender, and the lowest serum creatinine within 1 year of immunosuppressive therapy.

^{†††}Adjusted for the covariates in multivariate model 1 plus body mass index, hypertension, urinary protein, and serum albumin before immunosuppressive therapy.

6) MCDの再発の予測因子の検討

MCD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10)。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11)。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10 MCDの再発までの日数と年齢の関係

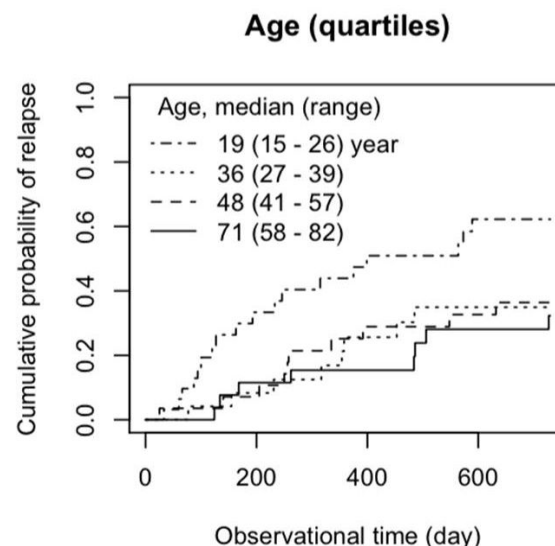
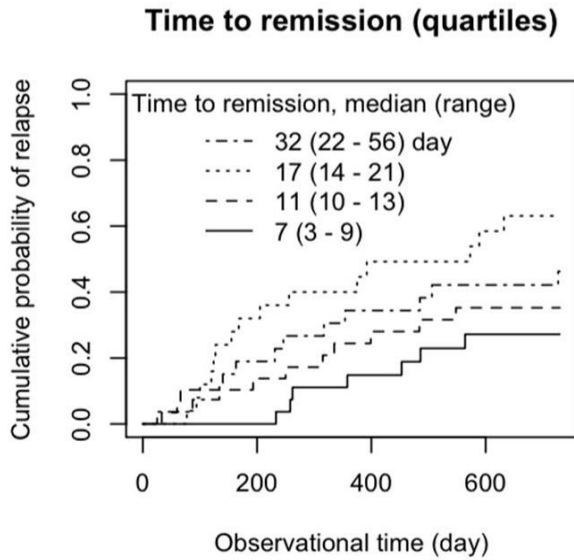


図 11 MCD の再発までの日数と寛解までの日数の関係

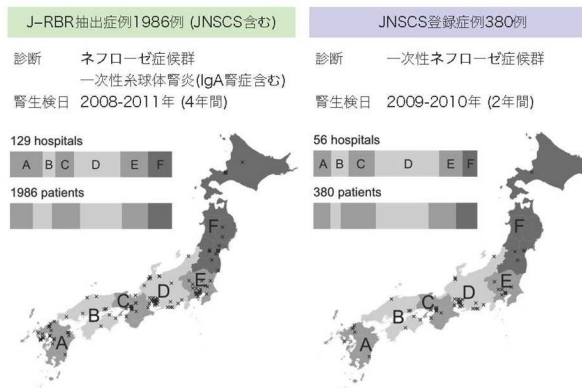


7) J-RBR と JNSCS の比較

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。まず、この 380 名のネフローゼ患者の外的妥当性を比較するために、日本腎臓学会のレジストリである J-RBR より一次性糸球体腎炎 (IgA 腎症を含む) によりネフローゼ症候群と診断された 1986 名の症例を抽出した。この中には JNSCS に登録された症例も含まれている。これらのレジストリの参加施設および登録患者数を図 12 に示す。

なお、J-RBR に登録された患者の腎生検日は 2008 年～2011 年の 4 年間であり、129 施設、1986 症例である。一方、JNSCS に登録された患者の腎生検日は 2009 年～2010 年の 2 年間であり、56 施設、380 症例である。

図 12 J-RBR と JNSCS の参加施設・登録患者数



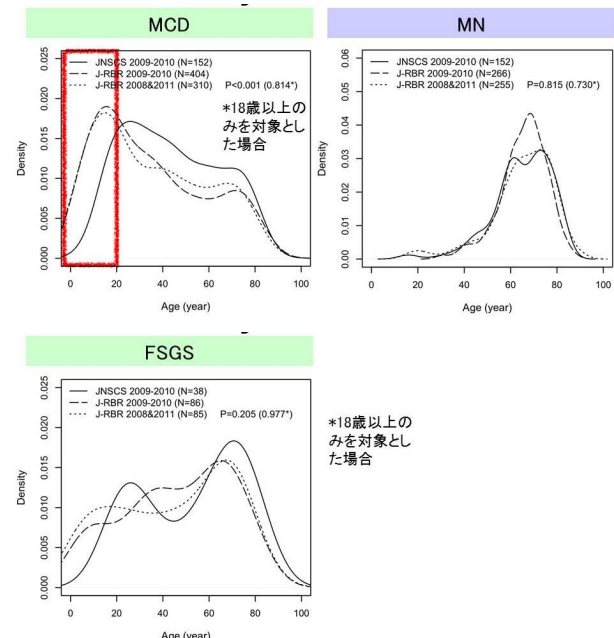
J-RBR と JNSCS の診断名別の割合を表 7 に示す。40% 強であるが、やや J-RBR の方が多い。一方、MN は逆に JNSCS の方に多い。これは、成人患者が主体の JNSCS では MN の割合が多く、小児患者の割合が多い J-RBR で MCD の割合が多くなっていると考えられる。FSGS や MPGN では差は見られていない。

表 7 J-RBR と JNSCS の診断名別の割合

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

J-RBR と JNSCS の診断名別の年齢分布の比較を図 13 に示す。MCD については、JNSCS では小児例が有意に少ないことがわかる ($p < 0.001$)。しかし、18 歳以上を対象とした場合は、J-RBR (2009-2010, 2008&2011) と JNSCS の 3 群に有意差は見られない。MN、FSGS については、いずれも年齢による有意差は見られない。

図 13 JNSCS と J-RBR の診断名別年齢分布の比較



成人 MCD 患者における腎生検時所見の比較を表 8-1 に示す。年齢は成人患者が主体の JNSCS で有意に高いが、尿蛋白量や血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR については有意差が見られていない。

表 8-1 JNSCS と J-RBR の腎生検時所見の比較(MCD)

腎生検時所見(JNSCS) 診断時所見?(J-RBR)	JNSCS 2009-2010	人	J-RBR 2009-2010	人	J-RBR 2008&2011	人	P*
MCD, 全患者		157	404		310		
年齢(歳)	42(26, 61)	157	30(15, 53)	404	32(15, 55)	310	<0.001
男性(人[%])	90(57.3)	157	257(63.6)	404	178(57.4)	310	0.173
MCD, 18歳以上		141	278		217		
年齢(歳)	45(30, 62)	141	41(29, 64)	278	45(29, 65)	217	0.814
男性(人[%])	80(56.7)	141	170(61.2)	278	112(51.6)	217	0.104
尿蛋白(g/日 or g/gCr)	6.0(3.5, 8.5)	140	6.1(3.0, 9.6)	262	6.2(3.6, 9.1)	200	0.674
血清アルブミン(g/dL)	1.8(1.4, 2.3)	141	1.8(1.4, 2.4)	277	1.9(1.4, 2.4)	216	0.723
血清クレアチニン(mg/dL)	0.87(0.70, 1.20)	141	0.86(0.70, 1.10)	278	0.83(0.66, 1.07)	217	0.340
eGFR(mL/分/1.73m ²)	70(49, 86)	141	72(52, 90)	278	73(52, 91)	217	0.467

中央値(25%, 75%) **Kruskal-Wallis検定 or χ^2 検定

MN 患者における腎生検時所見の比較を表 8-2 に示す。年齢や尿蛋白量、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR については有意差が見られておらず、腎生検時所見はほぼ同等である。

表 8-2 JNSCS と J-RBR の腎生検時所見の比較(MN)

腎生検時所見(JNSCS) 診断時所見?(J-RBR)	JNSCS 2009-2010	人	J-RBR 2009-2010	人	J-RBR 2008&2011	人	P*
MN, 全患者		152	266		255		
年齢(歳)	66(59, 74)	152	67(60, 73)	266	67(59, 75)	255	0.815
男性(人[%])	84(55.3)	152	159(59.8)	266	144(56.5)	255	0.611
MN, 18歳以上		151	266		253		
年齢(歳)	66(59, 74)	151	67(60, 73)	266	67(59, 75)	253	0.730
男性(人[%])	84(55.6)	151	159(59.8)	266	143(56.5)	253	0.646
尿蛋白(g/日 or g/gCr)	4.4(3.1, 6.3)	150	4.8(3.2, 7.8)	255	4.3(3.0, 6.4)	240	0.097
血清アルブミン(g/dL)	2.1(1.7, 2.5)	151	2.2(1.9, 2.8)	266	2.3(1.8, 2.8)	250	0.043
血清クレアチニン(mg/dL)	0.86(0.68, 1.09)	151	0.84(0.68, 1.05)	266	0.84(0.66, 1.06)	253	0.545
eGFR(mL/分/1.73m ²)	64(50, 73)	151	64(52, 78)	266	65(51, 83)	253	0.334

中央値(25%, 75%) **Kruskal-Wallis検定 or χ^2 検定

FSGS 患者における腎生検時所見の比較を表 8-3 に示す。年齢や尿蛋白量、血清アルブミン、血清クレアチニン、eGFR については有意差が見られておらず、腎生検時所見はほぼ同等である。

表 8-3 JNSCS と J-RBR の腎生検時所見の比較(FSGS)

腎生検時所見(JNSCS) 診断時所見?(J-RBR)	JNSCS 2009-2010	人	J-RBR 2009-2010	人	J-RBR 2008&2011	人	P*
FSGS, 全患者		38	86		85		
年齢(歳)	62(29, 73)	38	50(29, 66)	86	46(22, 69)	85	0.205
男性(人[%])	25(65.8)	38	51(59.3)	86	50(58.8)	85	0.744
FSGS, 18歳以上		38	72		68		
年齢(歳)	62(29, 73)	38	55(38, 68)	72	59(39, 70)	68	0.977
男性(人[%])	25(65.8)	38	42(58.3)	72	40(58.8)	68	0.722
尿蛋白(g/日 or g/gCr)	6.0(4.0, 10.7)	37	5.1(3.2, 6.9)	67	4.4(2.3, 6.9)	65	0.046
血清アルブミン(g/dL)	1.9(1.7, 2.3)	38	2.6(1.7, 3.0)	72	2.3(1.8, 3.0)	68	0.024
血清クレアチニン(mg/dL)	1.08(0.87, 1.47)	38	1.04(0.77, 1.50)	72	1.01(0.80, 1.48)	67	0.726
eGFR(mL/分/1.73m ²)	54(38, 68)	38	57(35, 76)	72	55(37, 73)	67	0.919

中央値(25%, 75%) **Kruskal-Wallis検定 or χ^2 検定

JNSCS における外的妥当性を検討するために、JNSCS と J-RBR の患者背景を比較したが、成人 MCD と MN については JNSCS と J-RBR の腎生検時(診断時)の年齢や検査所見などほぼ同等であり、JNSCS で得られた知見は、J-RBR、さらには日本全体のネフローゼ症候群に反映できると考えてよいと推察できる。一方、FSGS については、JNSCS で得られた知見を解釈するうえでは、JNSCS の方が J-RBR より尿蛋白が多く、血清アルブミン値が低いということを考慮する必要がある。

8) 免疫抑制療法の地域差

日本腎臓学会からエビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドラインが出されているが、日常臨床において実際の程度これらのガイドラインに沿った治療が行われているかは明らかではない。また、プレドニゾン以外の免疫抑制薬の投与に関して、どのような因子が影響しているかも不明である。そこで、本研究ではこの点を明らかにすることとした。

まず、調査の前提として、免疫抑制薬投与の有無を判定するための適切な時期を決定することとした。図 14-1 に示したように、静注メチルプレドニゾンならびにシクロスポリンの多くは診断後 2 か月以内に投与されることが明らかとなった。一方、図 14-2 に示すように、シクロフォスファミド、ミゾリピンが投与された症例は少ないが、こちらもほぼ診断 2 か月以内に投与されていた。また、タクロリムスやリツキシマブは調査時点で投与された症例は極めて少ないが、これらの免

疫抑制薬も診断後 2 か月以内にほぼ投与されていた (図 14-3)。

図 14-1 静注メチルプレドニゾン, シクロスポリン投与開始時期

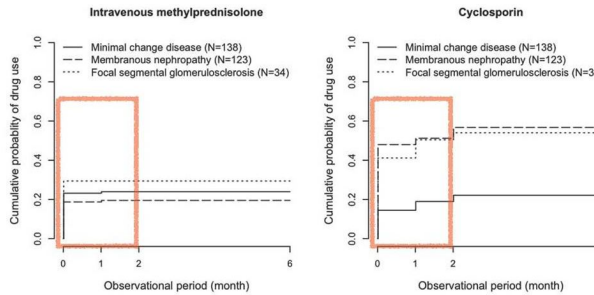


図 14-2 シクロフォスファミド, ミゾリピン投与開始時期

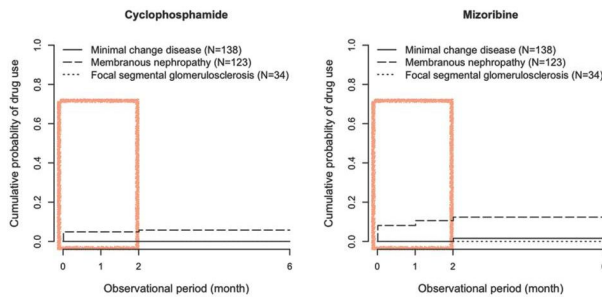
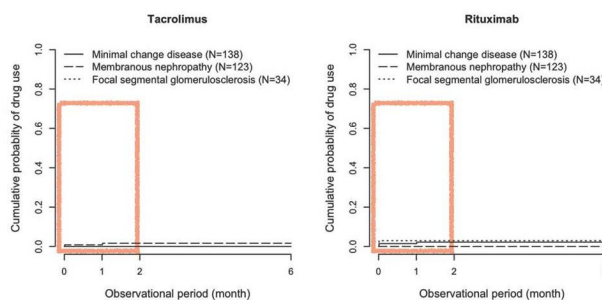


図 14-3 タクロリムス, リツキシマブ投与開始時期



次に、静注メチルプレドニゾンならびにシクロスポリン投与に関して、どのような因子が影響しているかを、地域差を含めて検討することとした。18 歳以上のネフローゼ症候群の患者 362 名のうち、腎生検後 1 年以内に免疫抑制療法を開始した 323 名を対象とし、免疫抑制療法 2 か月以内の中止症例、データ欠損、再発を除いた 310 名について解析した。

図 15 に示すように、MCD, MN に対する静注メチルプレドニゾンの使用には差がみられる。対象となる MCD 患者 134 名のうち、免疫抑制療法 2 か月以内に静注メチルプレドニゾンを使用した 33 名について解析すると、表 15-1 に示したように、北海道・東北地方での使用を基準とした場合、関東ならびに九州での投与は有意に少ない。また、腎生検時の年齢、性別、尿蛋白量に関しては投与の有無に影響がみられていないが、eGFR が低い場合に有意に投与される傾向にある。

また、対象となる MN 患者 122 名のうち、免疫抑制療法 2 か月以内に静注メチルプレドニゾンを使用した 24 名について解析すると、静注メチルプレドニゾン投与についても地域差がみられる。表 15-2 に示したように、北海道・東北地方での使用を基準とした場合、その他の地域での投与は有意に少ない。また、腎生検時の年齢、性別、尿蛋白量 eGFR に関しては投与の有無に影響がみられていない。

図 15 免疫抑制療法開始後 2 か月以内の静注メチルプレドニゾン投与と地域差

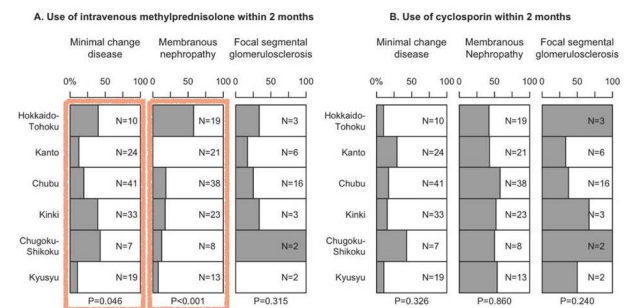


表 9-1 MCD に対する免疫抑制療法開始後 2 か月以内の静注メチルプレドニゾン投与関連因子

免疫抑制療法開始時見	単変量モデル		多変量モデル	
	オッズ比(95%CI)	P	オッズ比(95%CI)	P
北海道・東北	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
関東	0.76 (0.56, 1.04)	0.086	0.73 (0.54, 0.99)	0.045
中部	0.81 (0.61, 1.09)	0.172	0.82 (0.62, 1.09)	0.167
近畿	0.99 (0.74, 1.34)	0.968	0.94 (0.70, 1.26)	0.675
中国・四国	1.03 (0.68, 1.55)	0.891	0.99 (0.67, 1.47)	0.959
九州	0.74 (0.54, 1.03)	0.077	0.71 (0.52, 0.98)	0.039
年齢 (per 20歳)	0.95 (0.88, 1.03)	0.222	0.92 (0.85, 1.01)	0.086
男性	1.12 (0.97, 1.30)	0.125	1.05 (0.91, 1.21)	0.530
尿蛋白 (per 1 g/日 or g/gCr)	1.01 (1.00, 1.02)	0.047	1.00 (0.99, 1.02)	0.498
eGFR (per 30 mL/分/1.73m ²)	0.91 (0.85, 0.98)	0.019	0.88 (0.81, 0.96)	0.005

表 9-2 MN に対する免疫抑制療法開始後 2 か月以内の静注メチルプレドニゾロン投与関連因子

免疫抑制療法開始時所見	単変量モデル		多変量モデル	
	オッズ比(95%CI)	P	オッズ比(95%CI)	P
北海道・東北	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
関東	0.56 (0.45, 0.70)	<0.001	0.58 (0.46, 0.74)	<0.001
中部	0.67 (0.55, 0.82)	<0.001	0.69 (0.56, 0.85)	0.001
近畿	0.67 (0.53, 0.83)	0.001	0.70 (0.55, 0.89)	0.004
中国・四国	0.64 (0.47, 0.86)	0.004	0.65 (0.48, 0.88)	0.006
九州	0.61 (0.47, 0.78)	<0.001	0.63 (0.48, 0.82)	0.001
年齢 (per 20歳)	0.92 (0.81, 1.04)	0.187	0.96 (0.85, 1.10)	0.577
男性	1.10 (0.95, 1.27)	0.192	1.07 (0.93, 1.22)	0.359
尿蛋白 (per 1 g/日 or g/gCr)	1.01 (1.00, 1.02)	0.048	1.00 (1.00, 1.01)	0.260
eGFR (per 30 mL/分/1.73m ²)	0.99 (0.90, 1.09)	0.876	1.00 (0.91, 1.09)	0.987

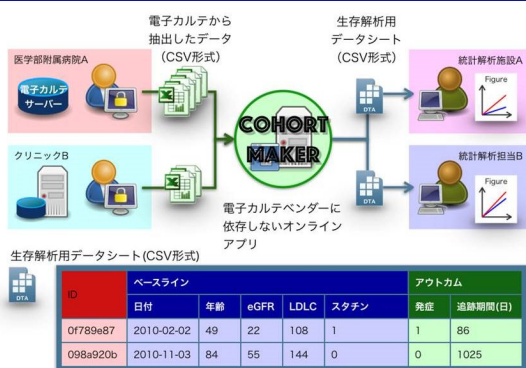
9) JNSCS-Ex 研究

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。

10) 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。電子カルテ導入の有無、電子カルテベンダーの違いにかかわらず、検査データや処方内容などを CSV ファイルとして抽出し、多くの施設から患者情報を抽出することにより、ビッグデータを集積し、統計調査を行いやすくするオンラインアプリを開発している (図 16)。

図 16 コホートメーカー概念図



このシステムにおいては、薬剤の処方歴の自動判別が可能となり、SS-MIX2 対応施設、非対応施設いずれの施設においても、薬剤コードから ACT 分類への自動変換が可能となっており、処方とイベントの相関をみるなど、利用者の便宜を図っている (図 17)。

2017 年に limited 版をリリースできる予定となっている。

図 17 コホートメーカー自動抽出システム



11) 希少疾患レジストリー (MPGN)

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。

11-1) 目的

本邦における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 (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。

11-2) 対象

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。

11-3) 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）

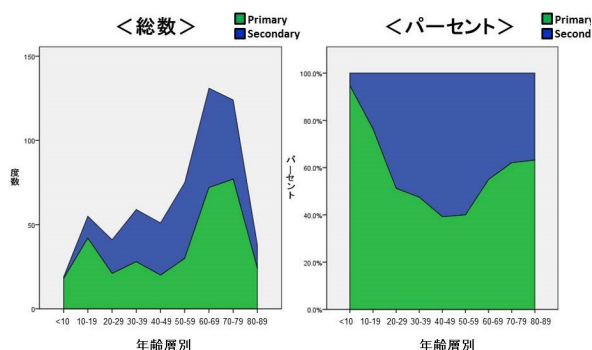
年齢別3群間（小児、成人、高齢者）の比較：one-way ANOVA, 2検定

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)

11-4)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18)。

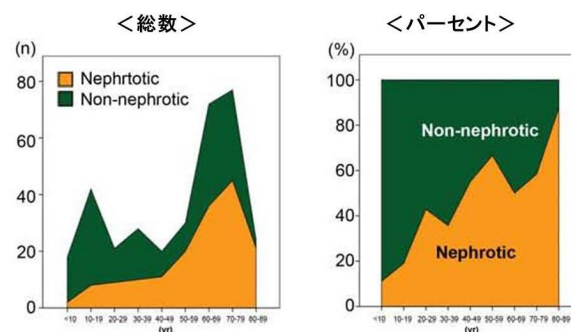
図18 原発性および二次性MPGNの年齢層分布



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19 原発性MPGNにおける臨床診断の年齢比較



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。

表10 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 β	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*)

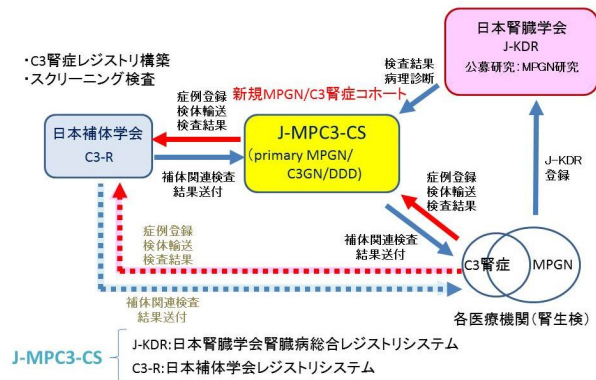
* Statistically significant

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

12) 希少疾患レジストリー (MPGN&C3腎症)

今後、原発性MPGNの発症頻度を検討するとともに、日本腎臓学会、日本補体学会と連携し、MPGN/C3腎症のデータベースを作成するための倫理委員会申請等を行っている。今後の予定としては、J-KDRから対象症例を抽出するとともに、新規症例を組み込んだレジストリーを作成し、補体関連C3腎症の発生頻度と補体異常から見た病型分類、補体関連C3腎症の診断補助ツールの開発、補体関連C3腎症の予後調査等を予定している(図20)。

図 20 MPGN/C3 腎症レジストリ概念図



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おり、JNSCS-Ex 研究として、さらに追跡調査機関を 5 年延長しており、合計 10 年の長期コホートなる。これは、世界的にみても有数の前向きコホートである。

JNSCS における外的妥当性を検討するために、JNSCS と J-RBR の患者背景を比較したが、成人 MCD と MN については JNSCS と J-RBR の腎生検時 (診断時) の年齢や検査所見などほぼ同等であり、JNSCS で得られた知見は、J-RBR、さらには日本全体のネフローゼ症候群に反映できると考えてよいと推察でき、今後 JNSCS を用いた研究結果が期待できる。一方、FSGS については、JNSCS で得られた知見を解釈するうえでは、JNSCS の方が J-RBR より尿蛋白が多く、血清アルブミン値が低いということを考慮する必要があるものの、同様にさらなる解析結果が期待できる。

実際、JNSCS 研究を用いて免疫抑制薬の使用に与える因子を解析したところ、興味深い解析結果が得られた。日本腎臓学会からエビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドラインが出されているが、日常臨床において実際どの程度これらのガイドラインに沿った治療が行われているかは明らかではない。また、プレドニゾン以外の免疫抑制薬の投与に関して、どのような因子が影響しているかも不明である。

MCD および MN に対する、免疫抑制療法 2 か月以内の静注メチルプレドニゾン投与に影響する因子を検討したところ、地域差がみられることが判明した。これは、免疫抑制薬の選択に当たって、エビデンスだけでなく、経験に基づいた診療が行われていることが示唆される。

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 腎症についても補体学会とも連携してレジストリー登録を行い、病型診断や予後調査なども進めていく。

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. 横山仁、丸山彰一:ネフローゼ症候群の最近の話題. 日本腎臓学会誌. 56(4): 460-463.2014
2. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Sho j K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fu jmoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014; 85(3):641-8.
3. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp*

- Nephrol. 2014 Nov 21. [Epub ahead of print]
4. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. PLoS One. 2014.9(10): e110376.
 5. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
 6. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. PLoS One. 2014.9(6):e100835.
 7. Katsuno T, Ozaki T, Kim H, Kato N, Suzuki Y, Akiyama S, Ishimoto T, Kosugi T, Tsuboi T, Ito T, Maruyama S. Single-Dose Rituximab Therapy for Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-Center Experience. Internal Medicine. In press.
 8. Imaizumi T, Nakatochi M, Akiyama S, Yamaguchi M, Kurosawa H, Hirayama Y, Katsuno T, Tsuboi N, Hara M, Maruyama S. Urinary Podocalyxin as a Biomarker to Diagnose Membranous Nephropathy. PLoS One. 2016 Sep 26;11(9):e0163507.
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Katsuno T, Ozaki T, Kim H, Kato N, Suzuki Y, Akiyama S, Ishimoto T, Kosugi T, Tsuboi T, Ito T, Maruyama S. Single-Dose Rituximab Therapy for Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-Center Experience. Internal Medicine. In press.
 17. Imaizumi T, Nakatochi M, Akiyama S, Yamaguchi M, Kurosawa H, Hirayama Y, Katsuno T, Tsuboi N, Hara M, Maruyama S. Urinary Podocalyxin as a Biomarker to Diagnose Membranous Nephropathy. PLoS One. 2016 Sep 26; 11(9): e0163507.
- 2 . 学会発表
1. Makoto Yamaguchi. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic

- membranous nephropathy. the 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2014).2014年5月16日(東京)
2. Shoichi Maruyama, Ryohei Yamamoto, Hitoshi Yokoyama, Seiichi Matsuo, Enyu Imai. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (J N S C S) :A nationwide Prospective Cohort Study of Primary Nephrotic Syndrome in Japan. The Sun Yat-sen International Forum on Clinivakl Research and Translational. 2014年5月23日(China)
 3. Maruyama S, Yamamoto R, Yokoyama H, Isaka Y, Kosaku Nitta4, Muso E, Uchida S, Matsuo S and Imai E. OUTCOMES OF PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN JAPAN: JAPAN NEPHROTIC SYNDROME COHORT STUDY (JNSCS). World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 4. Shin'ichi Akiyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月15日(Capetown)
 5. M. Yamaguchi, S. Kato, T. Katsuno, N. Kato, T. Kosugi, N. Tsuboi, Y. Yasuda, Y. Ito, S. Matsuo1, S. Maruyama. A RISE IN ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC AUTOANTIBODY (ANCA) TITERS IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF RELAPSE IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS. World Congress of nephrology(WCN) 2015, 2015年3月14日(Capetown)
 6. 日本腎臓学会学術総会・委員会報告：杉山 齊, 佐藤 博, 上田善彦, 横山 仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2012年次報告と経過報告．第56回日本腎臓学会学術総会，(東京，2013.5)，日本腎臓学会誌，55：272，2013．
 7. 日本腎臓学会学術総会・教育講演：横山 仁：臨床試験の実際，第56回日本腎臓学会学術総会，(東京，2013.5)，日本腎臓学会誌，55：289，2013．
 8. 日本腎臓学会西部学術大会・教育講演：横山 仁：高齢者腎臓病：ネフローゼ症候群を中心に．第43回日本腎臓学会西部学術大会，(松山，2013.10)，日本腎臓学会誌，55：1172，2013．
 9. 秋山真一 武藤玲子 松尾清一 丸山彰一：ネフローゼ患者における抗PLA2R抗体測定の臨床的実用化の検討．第57回日本腎臓学会学術総会，(東京，2014年7月4日)
 10. 山口 真、安藤 昌彦、秋山 真一、加藤 佐和子、勝野 敬之、小杉 智規、佐藤 和一、坪井 直毅、安田 宜成、水野 正司、伊藤 恭彦、松尾 清一、丸山 彰一：喫煙と特発性膜性腎症の腎予後との関連性について．第57回日本腎臓学会学術総会，(東京，2014年7月5日)
 11. Shin ichi Akiyama, PhD, Enyu Imai, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Low Prevalence of Anti-PLA2R Antibody in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japan. Kidney Week 2014.2014年11月15日(U.S.A.)
 12. Makoto Yamaguchi, MD, Sawako Kato, MD, PhD, Taku j Ishimoto, MD, PhD, Tomoki Kosugi, MD, PhD, Waichi Sato, MD, PhD, Naotake Tsuboi, MD, PhD, Masashi Mizuno, MD, PhD, Yasuhiko Ito, MD, PhD, Seiichi Matsuo, MD, Shoichi Maruyama, MD. Smoking Is a Risk Factor for the Relapse of

- Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Week 2014*. 2014年11月15日 (U.S.A.)
13. 秋山真一、丸山彰一：抗 Phospholipase A2 receptor 自己抗体 の診断キットの構築. 第 66 回 日本生物工学会大会 (札幌, 2014年9月11日)
 14. Nakagawa N, et al.: Clinical Features of Primary Membranoproliferative Glomerulonephritis in Japan: An Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). 第 49 回米国腎臓学会議 (シカゴ, 2016.11).
 15. 秋山真一、丸山彰一：日本人膜性腎症患者における血中抗 THSD7A 抗体の陽性率および臨床的特徴. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 (横浜, 2016.6)
 16. Akiyama S and Maruyama S: Prevalence of circulating anti-THSD7A autoantibody in patients with membranous nephropathy in Japan. 第 49 回米国腎臓学会議 (シカゴ, 2016.11).
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕：急性腎傷害はMCD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)
 21. 山本陵平、横山仁、松尾清一、今井圓裕：MCD 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)
 22. 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)
 23. 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)
 24. Nakagawa N, et al.: Clinical Features of Primary Membranoproliferative Glomerulonephritis in Japan: An Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). 第 49 回米国腎臓学会議 (シカゴ, 2016.11).
 25. 秋山真一、丸山彰一：日本人膜性腎症患者における血中抗 THSD7A 抗体の陽性率および臨床的特徴. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 (横浜, 2016.6)
 26. Akiyama S and Maruyama S: Prevalence of circulating anti-THSD7A autoantibody in patients with membranous nephropathy in Japan. 第 49 回米国腎臓学会議 (シカゴ, 2016.11).
 27. 山本陵平、横山仁、今井圓裕、丸山彰一、猪阪善隆：糸球体腎炎の治療：現状と新規治療薬導入によるパラダイムシフト 膜性腎症の治療：JNSCS 研究から見えてくるもの. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 (横浜, 2016.6)

28. 山本陵平、新澤真紀、敏樹、猪阪善隆、杉山齊、丸山彰一、中島直樹、岡田浩一、岡田美保子、柏原直樹：コホート研究を目的とした情報処理システム：コホートメーカー。第 36 回医療情報連合大会（横浜，2016.11）

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
瀬田公一 京都医療センター・医長
石川英二 三重大学・腎臓内科・講師

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. 342例が登録された。男性132例(38.6%)、女性210例(61.4%)。平均年齢 51.5 ± 13.3 歳。合併症では肝嚢胞は272例(79.5%)、脳動脈瘤63例(18.4%)、心臓弁膜症67例(19.6%)を認めた。
2017/2/1時点の中間集計では、1年目329例(96.2%)、2年目312例(91.2%)、3年目290例(84.8%)、4年目245例(71.6%)、5年目173例(50.6%)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、eGFR($p = 0.0403$)は有意に低下したが、両側腎容積($p = 0.5286$)に有意差を認めなかった。降圧療法は登録時273例(79.8%)、1年目260例(79.0%)、2年目244例(76.7%)、3年目226例(77.7%)、4年目196例(79.4%)、5年目133例(74.7%)に行われた。いずれの時期においても有意な治療頻度の差を認めなかった。トルバプタンによる治療は5年目において22例(12.7%)の症例に対して行われている。
2. 対象群54例、コントロール群57例が登録され、計96例が3年目までの観察記録が終了した。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($n = 99$)、3年後($n = 96$)まで確認した。包括的QOLの経年変化は、 $p = 0.0082$ 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。また、 $p = 0.0053$ と肝実質に対する嚢胞の割合が増大するにつれて包括的QOLが有意に低下した。しかし、包括的QOLに影響する要因を検討すると、嚢胞穿刺のみが有意な因子であった($p = 0.0222$)。肝特異的QOLも、肝嚢胞の割合が25%以上の群が有意なQOL低下を認めた($p = 0.0060$)。肝嚢胞の割合が0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の4群と比較すると、 $p = 0.0015$ と肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的QOLの低下を認めた。肝特異的QOLに影響する要因を単変量解析で検討すると、頭蓋内出血($p = 0.0381$)、腎移植($p = 0.0224$)が有意な因子であった。

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. 342 例が登録された。性 124 例(38.6%)、女性 197 例(61.4%)。平均年齢 51.5±13.3 歳。40 歳代が最も多かった。家族歴あり 191 例(70%)、なし 23 例(6.7%)、不明 86 例(25.2%)。合併症では肝嚢胞は 272 例(79.5%)、脳動脈瘤 63 例(18.4%)、心臓弁膜症 67 例(19.6%)を認めた。2017/2/1 時点の中間集計では、1 年目 329 例(96.2%)、2 年目 312 例(91.2%)、3 年目 290 例(84.8%)、4 年目 245 例(71.6%)、5 年目 173 例(50.6%)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、eGFR($p = 0.0403$)は有意に低下したが、両側腎容積($p = 0.5286$)に有意差を認めなかった。年齢、身長と両側腎容積から分類可能な Mayo 分類に従って分類すると class 1A 16 例、class 1B 58 例、class 1C 50 例、class 1D 31 例、class 1E 10 例であった。Mayo 分類における eGFR は各群間で有意差を認めなかった($p = 0.1284$)。降圧療法は登録時 273 例(79.8%)、1 年目 260 例(79.0%)、2 年目 244 例(76.7%)、3 年目 226 例(77.7%)、4 年目 196 例(79.4%)、5 年目 133 例(74.7%)に行われた。いずれの時期においても有意な治療頻度の差を認めなかった。トルバプタンによる治療は 5 年目において 22 例(12.7%)の症例に対して行われている。

5 例(1.5%)の症例が登録時に血液維持透析が導入されていた。今回の中間集計までに行われた透析療法は 1 年目 29 例(8.9%)、2 年目 39 例(12.3%)、3 年目 38 例(13.1%)、4 年目 24 例(9.7%)、5 年目 22 例(12.4%)に導入され、腎移植は登録時 6 例(1.8%)、1 年目に 2 例、2 年目に 3 例、3 年目 4 例に対して行われた。また死亡例は 1 年目 1 例、2 年目に 2

例、3年目に5例、4年目1例、5年目1例に認められた。

2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例が登録され、計 96 例が 3 年目までの観察記録が終了した。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 = 99)、3 年後(n=96)まで確認した。包括的 QOL の経年変化は、p = 0.0082 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。また、p = 0.0053 と肝実質に対する嚢胞の割合が増大するにつれて包括的 QOL が有意に低下した。しかし、包括的 QOL に影響する要因を検討すると、嚢胞穿刺のみが有意な因子であった(p = 0.0222)。肝特異的 QOL も、肝嚢胞の割合が 25%以上の群が有意な QOL 低下を認めた(p = 0.0060)。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、p = 0.0015 と肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的 QOL の低下を認めた。肝特異的 QOL に影響する要因を単変量解析で検討すると、頭蓋内出血(p = 0.0381)、腎移植(p = 0.0224)が有意な因子であった。

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) Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, Nutahara K, Tsuchiya K, Tsuruya K, Kamura K, Nishio S, Suwabe T, Ubara Y, Ishimura E, Nakanishi K, Furukawa K, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. Clin Exp Nephrol. 2016; 20: 493-509.
- 2) Ito T, Ishikawa E, Matsuo H, Fujimoto M, Murata T, Isoda K, Mizutani H, Ito M. Maintenance Hemodialysis Using Native Arteriovenous Fistula in a Patient with Severe Generalized Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Case Rep Nephrol Dial. 2016 Jul 20;6(2):96-100.
- 3) Sawai T, Fujimoto M, Ito T, Murata T, Ishikawa E, Ito M. A case of atherosclerotic renal artery stenosis involving successful withdrawal from hemodialysis after percutaneous transluminal renal artery stenting. Int J Cardiol. 2016 Nov 15;223:669-671.
- 4) Yamaguchi N, Miyamoto K, Murata T, Ishikawa E, Horiuchi T. Newly Developed Neutralized pH Icodextrin Dialysis Fluid: Nonclinical Evaluation. Artif Organs. 2016 Aug;40(8):E158-66.
- 5) Murata T, Katayama K, Oohashi T, Jahnukainen T, Yonezawa T, Sado Y, Ishikawa E, Nomura S, Tryggvason K, Ito M. COL4A6 is dispensable for autosomal recessive Alport syndrome. Sci Rep. 2016 Jul 5;6:29450.
- 6) Yasui S, Shirai Y, Tanimura M, Matsuura S, Saito Y, Miyata K, Ishikawa E, Miki C, Hamada Y. Prevalence of protein-energy wasting (PEW) and evaluation of diagnostic criteria in Japanese maintenance hemodialysis patients. Asia Pac J Clin Nutr. 2016;25(2):292-9.
- 7) Ito T, Ishikawa E, Fujimoto M, Murata T, Yamada N, Ito M. Severe Intimal Thickening of Interlobular Arteries Revealed by a Renal Biopsy in an Adult with Prader-Willi Syndrome Complicated by IgA Nephropathy. Intern Med. 2016;55(2):161-4.
- 8) Ito T, Ishikawa E, Ito M. Lumbar artery injury following renal biopsy. Clin Exp Nephrol. 2016 Feb;20(1):145-6.
- 9) Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of Arginine Vasopressin Surrogate Marker Urinary

- Copeptin with Severity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Clin Exp Nephrol. 2015; 19: 1199-205.
- 10) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Genet 87: 266-272, 2015
 - 11) Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014; 19: 968-73.
 - 12) Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yunoo T, Muto S. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 679-89.
 - 13) Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. Int J Hematol. 2014;100(5):437-442.
 - 14) Ito T, Ishikawa E, Fujimoto N, Okubo S, Ito G, Ichikawa T, Nomura S, Ito M. Effects of aliskiren on blood pressure and humoral factors in hypertensive hemodialysis patients previously on angiotensin II receptor antagonists. Clin Exp Hypertens. 2014;36(7):497-502.
 - 15) 藤本美香、石川英二、春木あゆみ、平本拓也、伊藤貴康、村田智博、藤本直紀、伊藤正明. 血管造影検査後の血液透析合併症とその危険因子. 透析会誌.2015;48(5):269-274.
 - 16) 最明裕介、岩田英城、後藤健宏、石田 薫、伊藤貴康、平本拓也、松尾浩司、藤本美香、村田智博、石川英二、の村信介、伊藤正明. 血液透析中の末梢循環指標としての Perfusion Index の臨床的意義. 臨床透析.2015;31(8):105-110.
 - 17) 福沢嘉孝, 吉富 淳, 山内雅裕, 石川英二, 伊吹恵里, 佐竹康臣, 春田純一, 恒川幸司. 内科疾患と臨床推論(症例検討会). 日本内科学会雑誌 104 巻 8 号 Page1672-1679(2015.08)
 - 18)
- ## 2. 学会発表
- 1) Kawano H, Muto S, Horie S. The short term effect of tolvaptan for CKD Stage4 autosomal dominant polycystic kidney disease. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2015/11/3-8, San Diego.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) Muto S, Isotani S, Shimoyama H, Kawano H, Masumoto J, Kotera K, Kitamura K, Kimura M, Saito K, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. Novel approach to estimate kidney volumes using computer-assisted segmentation tools in ADPKD. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2014/11/12-16, Philadelphia
 - 6) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S, Yokoo T. Decreased Urine Concentration Ability precede renal function decline in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with PKD1 mutation. Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia 2014
 - 7) Muto S, Ando M, Nishio S, Narita I, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Tsuruya K, Ubara Y, Nutahara K, Horie S. The relationship between liver cyst volume and QOL in ADPKD. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan
 - 8) Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Kamura K, Narita I, Nutahara K, Horie S. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. The 14th

- Asian Pacific Congress of Nephrology.
May 14-17, 2014, Tokyo, Japan
- 9) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. CKD stage3,4 の ADPKD に対するトルバプタン治療成績. 第 46 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2016/10/7,8
 - 10) 瀬田公一. これからの ADPKD 診療. 第 26 回日本医療薬学会年会 京都 2016.9.17-19
 - 11) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. ADPKD に対するトルバプタン治療の成績. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016/06/18 横浜
 - 12) 瀬田公一, 高橋昌宏, 山下憲子, 村田真紀, 小泉三輝, 八幡兼成. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタン (T) 60mg の効果. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 横浜 2016.6.17-19
 - 13) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. PKD 外来新規開設 1 年半の受診動態と臨床統計. 第 104 回日本泌尿器科学会総会. 仙台. 2016/4/23-25.
 - 14) 石川英二, 山本彩人, 小田圭子, 平林陽介, 鈴木康夫, 春木あゆみ, 伊藤貴康, 藤本美香, 村田智博, 伊藤正明. 研修医による腎生検は重篤な出血性合併症を増やしているか? 日本腎臓学会誌 (0385-2385)58 巻 6 号 Page930(2016.08)
 - 15) 石川英二, 村田智博, 白井由美子, 三木誓夫, 濱田康弘. Protein Energy Wasting 管理はリン管理よりも透析患者の生命予後に影響する. 日本透析医学会雑誌 (1340-3451)49 巻 Suppl.1 Page484(2016.05)
 - 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) 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 2015/06/06 名古屋
 - 19) 瀬田公一, 村田真紀, 小泉三輝, 菊地祐子, 八幡兼成. 常染色体優性多発性嚢胞腎の新しい診療体制の構築. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 名古屋 2015.6.5-7
 - 20) 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
 - 21) 石川英二, 鈴木康夫, 春木あゆみ, 伊藤貴康, 藤本美香, 村田智博, 伊藤正明, 石田博子, 西田智子, 伊與田義信. 知的障害者に対する血液透析導入の経験(会議録/事例). 日本透析医学会雑誌 (1340-3451)48 巻 Suppl.1 Page793(2015.05)
 - 22) 武藤 智, 河野春奈, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 斎藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. ADPKD 患者の尿中 copeptin. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 - 23) 武藤 智. 多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014. シンポジウム 3「PKD ~ 発症機序解明・新規治療開発からガイドラインへ ~」. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2014/7/4-6
 - 24) 石川英二, 春木あゆみ, 伊藤貴康, 藤本美香, 村田智博, 藤枝敦史, 伊藤正明. 13 年の経過で進行性の腎機能障害を認めたキャスルマン病の 1 例(会議録/症例報告). 日本腎臓学会誌 (0385-2385)56 巻 6 号 Page702(2014.08)
 - 25) 石川英二, 市川毅彦, 水谷安秀, 田之上明子, 今井俊積, 武内秀之, 竹内敏明, 三木誓雄, 大西孝宏. CERA 月 1 回投与は、NESP 週 1 回投与と同等に血液透析患者のヘモグロビン値を維持できるか(会議録). 日本透析医学会雑誌 (1340-3451)47 巻 Suppl.1 Page547(2014.05)
 - 26) 石川英二. 関節リウマチの腎障害パターンに関する時代の影響(会議録). 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 58 回 Page581(2014.03)
 - 27)
- 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】小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療への移行（transition）が国内外で注目されている。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全国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。最終学歴と就労状況は、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%）。

【考察】本調査結果より、移行医療の啓発・普及と移行医療ガイド作成の必要性が示された。今後、移行医療の導入によって、C-CKD患者の医学的・社会心理的・教育的・職業的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。

【キーワード】小児/慢性腎臓病/移行（transition）

A . 研究目的

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療への移行(transition)が国内外で注目されている。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)、先天性腎尿路異常(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。

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、医学的・社会心理的・教育的・職業的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、わが国における移行医療の認知と理解は低く、移行医療を広く啓発し、かつ実践する必要性と小児医療と成人医療間のtreatment gapを埋める移行医療ガイドラインを作成する必要性が示された。

本調査結果は、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, 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,

Matsuo 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. *Clinical and Experimental Nephrology* 20:918-925, 2016

- 2) 服部元史: 腎臓病診療における小児から成人への移行医療. *日本医師会雑誌* 145:742-743, 2016
- 3) 服部元史: 小児慢性腎炎患者の成人期移行-現状と管理上の留意点-. *小児科臨床* 69:577-582, 2016
- 4) 丸山彰一、成田一衛、本田雅敬、岡田浩一、服部元史、岩野正之、伊藤秀一、上村治、後藤芳充、小松康宏、西慎一、丸光恵、秋岡祐子、芦田明、川崎幸彦、佐古まゆみ、平野大志、藤枝幹也、友利浩司、渡辺裕輔(日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会監修、厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する研究調査班編): 思春期・青年期の患者の為のCKD診療ガイド. *日本腎臓学会誌* 58:1095-1233, 2016
- 5) 松尾清一、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(厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する研究調査班編): 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: 小児腎移植患者の移行: 現状と解決策 第38回日本小児腎不全学会学術集会 シンポジウム1 2016
- 2) 佐古まゆみ、服部元史: 小児微小変化型ネフローゼ症候群の疫学と移行の実態 第46回日本腎臓学会東部学術大会 ワークショップ1 2016
- 3) 岡田浩一: 我が国初の思春期・青年期CKD患者のための移行医療ガイドについて 第46回日本腎臓学会東部学術大会 ワークショップ1 2016
- 4) 芦田 明: 小児期発症 IgA 腎症患者の移行の実態 第46回日本腎臓学会東部学術大会 ワークショップ2 2016

- 5) 岩野正之：移行医療 up to date 第46回
日本腎臓学会西部学術大会 よく分かる
シリーズ9 2016
- 6) 服部元史：小児期発症慢性腎臓病患者の移行
第61回日本透析医学会学術集会・総
会 学会・委員会企画16 2016
- 7) 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
- 8) 服部元史、佐古まゆみ：小児期発症慢性腎
臓病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
- 9) 服部元史：小児腎泌尿器疾患：移行
（transition）の現状と課題．第26回栃
木腎フォーラム 2014

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臓内科）

和田健彦（東京大学腎臓・内分泌内科）

石本卓嗣（名古屋大学腎臓内科）

中屋来哉（岩手県立中央病院腎臓内科）

栗田宜明（福島県立医科大学）

廣村桂樹（群馬大学血液・腎臓・リウマチ内科）

臼井丈一（筑波大学腎臓内科）

尾田高志（東京医科大学腎臓内科）

佐田憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科）

武藤 智（帝京大学泌尿器科）

西尾妙織（北海道大学第二内科）

河野春奈（順天堂大学泌尿器科）

片岡浩史（東京女子医科大学腎臓内科）

小松康宏（聖路加国際病院腎臓内科）

西 慎一（神戸大学腎臓内科）

岩野正之（福井大学腎臓内科）

服部元史（東京女子医科大学小児科）

伊藤秀一（横浜国立大学小児科）

上村 治（あいち小児保健医療総合センター）

後藤芳充（名古屋第二赤十字病院小児科）

丸 光恵（東京医科歯科大学健康教育開発学）

秋岡祐子（東京女子医科大学腎臓小児科）

芦田 明（大阪医科大学小児科）

川崎幸彦（福島県立医科大学小児科）

佐古まゆみ（国立成育医療センター臨床試験推進室）

平野大志（東京慈恵会医科大学小児科学）

藤枝幹也（高知大学小児思春期医学）

鈴木祐介（順天堂大学腎臓内科）

佐々木 環（川崎医科大学腎臓高血圧内科）

【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）が発行された。本分科会では、これらの評価とUp-to-dateな改訂作業を行った。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した。2014年度は、各疾患のガイドライン作成委員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、文献検索を行った。2016年度は各CQに対するステートメントを決定し、また日本腎臓学会の腎臓病レジストリー（J-KDR）の疫学データ等を更新し、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した。移行医療に関しては日本腎臓学会誌に思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイドを発表した。

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、それらの評価と実情に即したUP-to-Dateな改訂作業を行った。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し、出版した。

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、AGREEIIによる評価、臨床的な質の評価(Quality Indicator, QI)について、講演会、勉強会を通算4回開催し、それぞれのメンバー間での意思統一を図った。

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、次年度以降に調査を行うこととした。

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

平成28年度中に各疾患のガイドライン改訂を終了し、パブリックコメントを収集し、発刊した。

なお、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。

最終年度にあたる平成28年度は今までのCQ設定、文献検索、J-KDR等からの疫学データを加味して、改訂版を作成した。腎学会、ならびに各疾患の関連学会からのパブリックコメントを、インターネットを通じて募集し、改訂後に最終版を作成した。(現在印刷中)。今後、日本腎臓学会誌等で公表する。

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かった。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有用なものと考えられる。Mindsからの評価も含めて、今後予定している本領域4疾患のガイドライン全面改訂の際に活用できると考えられる。

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; 19: 1149-56

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; 19: 1142-8

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; 19: 933-8

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; 20:317-8

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; 21:261-5

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.* 2015; 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; 31: 511-2

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

16. 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, Mastuo 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*

2016; **20**: 918-25.

17. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 342-70.

18. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 322-41.

19. Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, Nutahara K, Tsuchiya K, Tsuruya K, Kamura K, Nishio S, Suwabe T, Ubara Y, Ishimura E, Nakanishi K, Furukawa K, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 493-509.

20. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Kaku Y, Iijima K, Japanese Society for Pediatric N, Japanese Society for Pediatric N. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol* 2015; **19**: 6-33.

21. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, Kitamura H, Goto M, Yasuda T, Sato M, Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Yasuda Y, Komatsu H, Takahara M, Harabuchi Y, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 511-35.

22. 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 エビデンスに基づくIgA腎症腎症診療ガイドライン 2017 .東京医学社. 印刷中

23. 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 エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017 .東京医学社. 印刷中

24. 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 エビデンスに基づく急速進行性糸球体腎炎診療ガイドライン 2017 .東京医学社. 印刷中

25. 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 エビデンスに基づく多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2017 .東京医学社. 印刷中

26. 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 思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド .日本腎臓学会誌 58: 1095-1223, 2016

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

< 雑誌 >

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横山仁	日本における腎臓病の疫学	医学のあゆみ	249(9)	751-756	2014
Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M and on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology	Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study	Nephrology Dialysis Transplantation	29	878-84	2014
臼井丈一、山縣邦弘	急速進行性糸球体腎炎	日本内科学会雑誌	103(10)	2587-2593	2014
臼井丈一、山縣邦弘	日本のガイドラインと世界のガイドライン (3) : 急速進行性糸球体腎炎の治療	医学のあゆみ	249(9)	812-816	2014
Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S.	Japanese guidelines of the management of hematuria 2013.	Clin Exp Nephrol	18(5)	679-89	2014
Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase - ANCA - associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol.	25(5)	990-7	2014
Muto S, Horie S.	The cutting-edge of medicine; the pathology and new treatment of ADPKD.	日本腎臓学会誌	103(4)	978-82	2014

Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y.	Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	18(3)	475-80	2014
Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	Changes in Nephritogenic Serum Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy following Tonsillectomy and Steroid Therapy.	PLoS One	9(2)	e89707	2014
Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y.	Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers.	Int J Nephrol Renovasc Dis.	30(7)	409-14	2014
Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y.	Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	18(5)	770-7	2014
Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y.	A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases.	PLoS One	9(5)	e98081	2014

鈴木祐介、鈴木仁、柳川宏之、松崎慶一、牧田郁子、高畑暁子、富野康日己	IgA 腎症の新しいバイオマーカー	腎と透析	76(1)	31-35	2014
Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S.	Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy.	PLoS One.	9(10)	e110376	2014
Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S.	Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy.	PLoS One.	9(6)	e100835	2014
Ito T, Watanabe S, Tsuruga K, Aizawa T, Hirono K, Joh K, Ito E, Tanaka H.	Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen .	Pediatrics International	57(2)	e53-5	2015
Nakagawa N, Matsuki M, Yao N, Hirayama T, Ishida H, Kikuchi K, Hasebe N	Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis	Ther Apher Dial	19(1)	30-39	2015
Yamagata K, Yagisawa T, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Takashi A	Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan.	Clinical and Experimental Nephrology	19(1)	54-64	2015
Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, Ouyang J, Torres VE, Horie S.	The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient	Clin Exp Nephrol	19(5)	867-77	2015

	subset from TEMPO 3:4 trial.				
Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue S, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S.	Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT).	Clin Exp Nephrol	19(5)	974-81	2015
Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S.	Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease.	Clin Exp Nephrol	19(5)	968-73	2015
Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S.	A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease.	Clin Genet	87(3)	266-72	2015
Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y.	Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy-optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting.	Expert Opinion on Biological Therapy	15(4)	583-93	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 Renal Disease.	Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan.	Nephrol Dial Transplant.	Suppl 1	i83-93	2015
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	Clin Exp Nephrol.	19(4)	653-60	2015

	in Japanese patients with membranous nephropathy.				
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
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	Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase	Clin Exp Nephrol.	19(5)	804-814	2015

H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H.	receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese.				
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
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
白井丈一、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
白井丈一、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症候群の疫学	医学のあゆみ	252(11)	1139-1144	2015
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)	1199-205	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
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 佳賢	IgA 腎症の病態解明：最近の進歩と課題	日本内科学会雑誌	104(9)	1930-1936	2015
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, Ryozo 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
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 Konda, 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	Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in	Clinical Experimental Nephrology	19 (4)	710-717	2015

Wakasugi, Tetsuro Takeda, Ichiei Narita	hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy				
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
Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S.	Predictors and the subsequent risk of end-stage renal disease -Usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years.	PLoS One.	10(7)	e0132927	2015
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.	30	459-468	2015
Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H,	Membranoproliferative glomerulonephritis and C3	Nephrology (Carlton).	20	286-292	2015

Fukuzawa R, Ogata K, Honda M.	glomerulonephritis: clinical features and outcome in children.				
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	19	1149-56	2015
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.	19	450-457	2015
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.	19	1142-1148	2015
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.	57	354-358	2015
Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T.	End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011.	Clin Exp Nephrol	19	933-938	2015
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	20	317-318	2015
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	Nephrology (Carlton)	21	261-265	2015

	atypical haemolytic uraemic syndrome under administration of eculizumab.				
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	678-682	2015
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	31	511-512	2015
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	30	961-967	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, Gerolyms 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.	89(3)	683-92	2016
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	Clin Exp Nephrol.	20(4)	552-560	2016

	Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).				
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.	20(5)	720-730	2016
Hiomura K, Ikeuchi H, Kayakabe K, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Yokoyama H, Nojima Y.	Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: a cross-sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).	Nephrology (Carlton)	Epub		2016
Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H.	A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study.	Clin Exp Nephrol.	Epub		2016
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.	26(5)	730-737	2016

Usui J, Tawara-Iida T, Takada K, Ebihara I, Ueda A, Iwabuchi S, Ishizu T, Iitsuka T, Takemura K, Kawamura T, Kaneko S, Sakai K, Kai H, Gomibuchi T, Nagata M, Kobayashi M, Koyama A, Suka M, Radhakrishnan J, Yamagata K.	Temporal changes in post-infectious glomerulonephritis in Japan (1976-2009).	PLoS One	11(6)	e0157356	2016
金子修三、臼井丈一、山縣邦弘	わが国の RPGN 診療の現状と課題	医学のあゆみ	257	129-135	2016
杉山斉、森永裕士、佐田憲映、臼井丈一、横山仁、山縣邦弘	わが国における腎臓病レジストリーと RPGN のコホート研究	医学のあゆみ	257	136-149	2016
臼井丈一、金子修三、山縣邦弘、長田道夫	急速進行性糸球体腎炎：最近の話題	日本腎臓学会誌	58	656-659	2016
臼井丈一、山縣邦弘	溶連菌感染後急性糸球体腎炎	腎と透析	81	513-518	2016
Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Sasatomi Y, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group.	Mizoribine therapy combined with steroids and mizoribine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome.	Clin Exp Nephrol.	Epub		2016
Imaizumi T, Nakatochi M, Akiyama S, Yamaguchi M, Kurosawa H, Hirayama Y, Katsuno T, Tsuboi N, Hara M, Maruyama S.	Urinary Podocalyxin as a Biomarker to Diagnose Membranous Nephropathy.	PLoS One.	11(9)	e0163507	2016
Kubota K, Hoshino J, Ueno T, Mise K, Hazue R, Sekine A, Yabuuchi J, Yamanouchi M, Suwabe T, Kikuchi K, Sumida K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T,	Phospholipase A2 Receptor-Positive Idiopathic Membranous Glomerulonephritis with Onset at 95 Years: Case Report.	Case Rep Nephrol Dial	6(2)	76-82	2016

Ohashi K, Akiyama S, Maruyama S, Ubara Y.					
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, Mastuo 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.	20(6)	918-925	2016
Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S.	Time to target uric acid to retard CKD progression.	Clin Exp Nephrol.	21(2)	182-192	2017
Chang W-X, Xu N, Kumagai T, Shiraishi T, Kikuyama T, Omizo H, Sakai K, Arai S, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen Z-Y, Uchida S.	The Impact of Normal Range of Serum Phosphorus on the Incidence of End-Stage Renal Disease by A Propensity Score Analysis.	PLoS One.	11(4)	e0154469	2016
Nagura, M, Tamura Y, Kumagai T, Hosoyamada M, Uchida S.	Uric acid metabolism of kidney and intestine in a rat model of chronic kidney disease.	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.	35(10-12)	550-558	2016
Taniguchi K, Tamura Y, Kumagai T, Shibata S, Uchida S.	Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: Insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH.	Clin Exp Nephrol.	20(6)	845-852	2016

Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T, Shibata S, Fujigaki Y, Hosoyamada M, Kaneko K, Shen ZY, Fujimori S.	Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease - A propensity score analysis.	PLoS One.	10(12)	e0145506	2016
Kuribayashi-Okuma E, Shibata S, Arai S, Ota T, Watanabe S, Hisaki H, Okazaki T, Toda T, Uchida S.	Proteomics approach identifies factors associated with the response to LDL apheresis therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome.	Ther Apher Dial.	20(2)	174-82	2016
Chang WX, Arai S, Tamura Y, Kumagai T, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S.	Time-dependent risk factors associated with the decline of estimated GFR in CKD patients.	Clin Exp Nephrol.	20(1)	58-70	2016
服部元史	腎臓病診療における小児から成人への移行医療	日本医師会雑誌	145	742-743	2016
服部元史	小児慢性腎炎患者の成人期移行-現状と管理上の留意点	小児科臨床	69	577-582	2016
丸山彰一、成田一衛、本田雅敬、岡田浩一、服部元史、岩野正之、伊藤秀一、上村治、後藤芳充、小松康宏、西慎一、丸光恵、秋岡祐子、芦田明、川崎幸彦、佐古まゆみ、平野大志、藤枝幹也、友利浩司、渡辺裕輔	思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド	日本腎臓学会誌	58	1095-1233	2016
Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J,	Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014.	Clin Exp Nephrol	20(3)	342-70	2016

Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S.					
Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S.	Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014.	Clin Exp Nephrol	20(3)	322-341	2016
Horie S, Mochizuki T, Muto S, Hanaoka K, Fukushima Y, Narita I, Nutahara K, Tsuchiya K, Tsuruya K, Kamura K, Nishio S, Suwabe T, Ubara Y, Ishimura E, Nakanishi K, Furukawa K, Kimura K, Matsuo S.	Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014.	Clin Exp Nephrol	20(3)	493-509	2016
Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, Kitamura H, Goto M, Yasuda T, Sato M, Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Yasuda Y, Komatsu H, Takahara M, Harabuchi Y, Kimura K, Matsuo S.	Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014.	Clin Exp Nephrol	20(3)	511-535	2016
Katsuno T, Ozaki T, Kim H, Kato N, Suzuki Y, Akiyama S, Ishimoto T, Kosugi T, Tsuboi T, Ito T, Maruyama S.	Single-Dose Rituximab Therapy for Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-Center Experience.	Intern Med.	Epub		2017
Kaihan AB, Yasuda Y, Katsuno T, Kato S, Imaizumi T, Ozeki T,	The Japanese Histologic Classification and T- score in the Oxford	Clin Exp Nephrol.	Epub		2017

Hishida M, Nagata T, Ando M, Tsuboi N, Maruyama S.	Classification system could predict renal outcome in Japanese IgA nephropathy patients.				
Ozeki T, Shimizu H, Fujita Y, Inaguma D, Maruyama S, Ohyama Y, Minatoguchi S, Murai Y, Terashita M, Tagaya T.	The Type of Vascular Access and the Incidence of Mortality in Japanese Dialysis Patients.	Intern Med.	56(5)	481-485	2017

< 書籍 >

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 -	診断と治療社	東京	2015	40-41

			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-				
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
川村哲也、宮崎陽一、横尾隆	IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法のランダム化比較試験の結果	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	108 - 15
鈴木祐介、鈴木 仁、富野康日己	病因に基づくバイオマーカーを用いた IgA 腎症の早期発見・診断・治療の試み	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	102-107
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
鈴木 仁、鈴木祐介	IgA 腎症早期発見のための新規バイオマーカーを用いた血尿の 2 次スクリーニングの試み	富野康日己 編	腎・高血圧の最新治療	フジメディカル出版	大阪	2015	28-33

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 IgA 腎症 WG	エビデンスに基づ く IgA 腎症腎症診 療ガイドライン 2017	藤元昭 一、鈴木 祐介、 佐々木 環、湯澤 由紀夫 後藤眞、 小松弘幸	エビデンスに基 づく IgA 腎症腎 症診療ガイドラ イン 2017	東京医 学社	東京	2017 年	印刷中
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 ネフ ローゼ症候 群 WG	エビデンスに基づ くネフローゼ症候 群診療ガイドライ ン 2017	柴垣有 吾、長谷 川みど り、和田 健彦、石 本卓嗣 中屋来 哉、栗田 宜明	エビデンスに基 づくネフローゼ 症候群診療ガイ ドライン 2017	東京医 学社	東京	2017 年	印刷中
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 急速 進行系球体 腎炎 WG	エビデンスに基づ く急速進行性系球 体腎炎診療ガイド ライン 2017	要伸也、 廣村桂 樹、臼井 丈一、尾 田高志 佐田憲映	エビデンスに基 づく急速進行性 系球体腎炎診療 ガイドライン 2017	東京医 学社	東京	2017 年	印刷中
厚生労働省 難治性疾患 等政策研究 事業「難治 性腎疾患に	エビデンスに基づ く多発性嚢胞腎診 療ガイドライン 2017	望月俊 雄、武藤 智、西尾 妙織、河 野 春奈	エビデンスに基 づく多発性嚢胞 腎診療ガイドラ イン 2017	東京医 学社	東京	2017 年	印刷中

関する調査研究」研究班診療ガイドライン分科会 多発性嚢胞腎 WG		片岡 浩史、中西浩一、金子佳賢					
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 移行医療 WG	思春期・青年期の患者のための CKD 診療ガイド	本田雅敬、岡田浩一、小松康宏、西慎一、岩野正之、服部元史、伊藤 秀一、上村治、後藤芳充	思春期・青年期の患者のための CKD 診療ガイド	東京医学社	東京	2016年	129 ページ



難治性腎疾患に関する調査研究

文字サイズを変更 | 小 | 中 | 大 |

【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)(7)
- ▶ 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(1)
- ▶ 12-二次研究募集のご案内(1)

最近のブログ記事

- ▶ エビデンスに基づく診療ガイドライン2014 モバイル版(2 / 8)
- ▶ 思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド(1 / 27)
- ▶ 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言(1 / 27)

【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 彰一

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

- ▶ 2017年2月(1)
- ▶ 2017年1月(2)
- ▶ 2016年9月(1)
- ▶ 2016年8月(1)
- ▶ 2015年8月(2)
- ▶ 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)

エビデンスに基づく診療ガイドライン2014 モバイル版

Mindsモバイルに、下記の4疾患についてテーマのCQサマリーが掲載されました。

- ◇エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン 2014
- ◇エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014
- ◇エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014
- ◇エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014

Mindsモバイルについて詳しくはこちらをご覧ください。

→<http://minds4.jcqhc.or.jp/resource/mindsmobile.html>

2017年2月 8日

思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド

■思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド

→こちらをご覧ください。(PDFファイル)

2017年1月27日



患者様向けQ&A



診断の治療指針
(医療従事者向け)

市民公開講座

「腎臓を守ろう!」～腎臓病・糖尿病とともに生きる～

とき

9/20^土

12:00開場 13:00開演
[15:25終了予定]

近ごろ「高血圧が続く」「タンパク尿が出ている」などといった症状はありませんか。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

主な内容

*腎臓病の各専門医による講演
*食品サンプリング・
展示ブースの設置



坪井 直毅先生



古市 賢吾先生



丸山 彰一先生



小関 裕二先生



佐藤 和一先生



鈴木 富夫先生

プログラム

- | | |
|--------------------|---|
| 講演
13:05 | 1 「気になる腎臓のはなし」 (15分)
名古屋大学 腎臓内科 講師 坪井 直毅先生 |
| 講演
13:20 | 2 「糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう!」 (20分)
金沢大学附属病院 血液浄化療法部 准教授 古市 賢吾先生 |
| 講演
13:40 | 3 「腎炎・ネフローゼってどんな病気?」 (20分)
名古屋大学 腎臓内科 准教授 丸山 彰一先生 |
| 14:00 ~ 休憩 (20分) ~ | |
| 講演
14:20 | 4 「より良く生活習慣を変えましょう!」 (20分)
権子記念病院 リハビリテーション科 課長 小関 裕二先生 |
| 講演
14:40 | 5 「腎不全を正しく知ろう!」 (20分)
藤田保健衛生大学 腎内科 准教授 佐藤 和一先生 |
| 講演
15:00 | 6 「腎臓にやさしい食事」 (20分)
名古屋大学 栄養管理部 副部長 鈴木 富夫先生 |

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とおり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12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、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。

セミナー参加者
300名様無料ご招待!

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慢性疾患等政策研究事業(慢性疾患政策研究事業)「慢性腎臓病に関する調査研究」近/厚生労働省科学研究費補助金慢性疾患等政策(腎臓対策)研究事業「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止に向けた調査・研究」用/日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKD)

◎協賛 MSD、美和創薬、三和化学研究所、第一三共、大日本住友製薬、帝人ファーマ、バクスター

◎後援 朝日新聞社広告局

※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。

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

プログラム

- 開会挨拶 名古屋大学 総長 松尾 清一先生
- 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 「多発性嚢胞腎^{のうほうじん}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とおりお送りください。

※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名様無料ご招待!
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

市民公開講座

～あなたの腎臓を守りましょう～

とき

9/25(日)

14:00-16:00

(13:30開場)

ところ

金沢市アートホール

(金沢駅前ポルテ金沢6階)

入場無料

司会 金沢大学 腎臓内科学 教授 和田隆志 先生

講演 1 「腎臓が気になる方への運動のススメ」 (15分)
金沢大学 リハビリテーション部 櫻井吾郎 先生

講演 2 「あなたは大丈夫？糖尿病性腎症」 (20分)
金沢大学 血液浄化療法部 准教授 古市賢吾 先生

講演 3 「腎炎・ネフローゼってどんな病気？」 (20分)
名古屋大学 腎臓内科学 教授 丸山彰一 先生

～ 休憩 10分 ～

講演 4 「腎機能を守るコツとルール」 (20分)
筑波大学 腎臓内科学 教授 山縣邦弘 先生

講演 5 「今日からできる腎臓をまもる食事」 (15分)
金沢大学 栄養管理部 室長 徳丸季聡 先生

お問い合わせ先

金沢大学 腎病態統御学・腎臓内科学

TEL:076-265-2499 FAX:076-234-4273

主催：日本医療研究開発機構研究費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」

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

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」

後援：金沢大学附属病院 金沢市医師会 日本慢性腎臓病対策協議会（J-CKDI）

市民公開講座

「腎臓病・糖尿病に負けない生き方」 ～2016～

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
尿、血液検査などの結果、初めて腎臓病と診断されるケースが多くあります。
腎臓病に対する意識不足が、毎年新たな慢性腎炎の患者を増やす原因にもなっています。

腎臓病の早期発見と治療を呼びかける今回のイベントで
腎臓病の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。
体からの小さな危険信号、あなたは見逃していませんか。

～ 主な内容 ～

- * 腎臓病の各専門医による講演
- * 腎臓にやさしい食品の試供品



湯澤 由紀夫先生



和田 隆志先生



荒深 裕規先生



坪井 直毅先生



丸山 彰一先生



田中 文彦先生

プログラム

- 13:00 ●開会あいさつ 名古屋大学 腎臓内科学 教授 丸山 彰一先生
- 13:05 講演 1 CKD(慢性腎臓病)について
「これだけは知っておきたい腎臓のはなし」(15分)
- 13:20 講演 2 糖尿病性腎症について 藤田保健衛生大学 腎内科 教授 湯澤 由紀夫先生
「糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう!」(20分)
- 13:50 講演 3 運動療法について 金沢大学 腎臓内科学 教授 和田 隆志先生
「体験しよう! かんたんエクササイズ」(15分)
- 14:05 ～ 休憩 (20分) ～
- 14:25 講演 4 難治性腎症について 名古屋大学 腎臓内科学 講師 坪井 直毅先生
「腎臓の難病ってなに?～ネフローゼ・多発性嚢胞腎ってどんな病気?～」(20分)
- 14:45 講演 5 血液透析・腹膜透析・腎移植について 名古屋大学 腎臓内科学 教授 丸山 彰一先生
「腎不全と言われたら」(20分)
- 15:05 講演 6 食事療法について 名古屋大学 栄養管理部 副部長 田中 文彦先生
「腎臓にやさしい食事」(20分)

※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。

◎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-CKD1)

◎特別協賛/バクスター

◎協賛/MSD、大塚製薬、興和創薬、三和化学研究所、塩野義製薬、大日本住友製薬、帝人ファーマ、テルモ、鳥居薬品

◎後援/朝日新聞社メディアビジネス局