

別添3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書  
「難治性腎障害に関する調査研究」

研究代表者

成田 一衛 新潟大学医歯学系 腎・膠原病内科学・教授

研究分担者

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学・教授  
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系 腎臓内科学・教授  
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科・教授  
旭 浩一 岩手医科大学医学部 内科学講座・教授  
清水 章 日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学・教授  
安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部・病院教授  
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎臓内科学・教授  
廣村 桂樹 群馬大学大学院医学系研究科 腎臓・リウマチ内科・教授  
木村 友則 国立研究法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所難治性疾患  
研究開発支援センター・センター長  
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学・教授  
横尾 隆 東京慈恵会医科大学医学部 腎臓内科学・教授  
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系 腎臓内科学・教授  
坪井 直毅 藤田医科大学医学部 腎臓内科学・教授  
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学・教授  
中川 直樹 旭川医科大学医学部 内科学講座・准教授  
武藤 智 順天堂大学 医学研究科寄付講座遺伝子疾患先端情報学講座・  
泌尿器科学・特任教授  
望月 俊雄 東京女子医科大学医学部 多発性嚢胞腎病態研究部門・特任教授  
服部 元史 東京女子医科大学医学部 腎臓小児科学・教授  
岩野 正之 福井大学学術研究院医学系部門医学系領域 腎臓内科学・教授  
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部 腎臓内科学・教授  
古市 賢吾 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授  
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学・前任准教授  
臼井 丈一 筑波大学医学医療系 腎臓内科学・准教授  
和田 健彦 東海大学医学部内科学系 腎内分泌代謝内科・准教授  
西尾 妙織 北海道大学病院内科Ⅱ・講師  
金子 佳賢 新潟大学医歯学系 腎・膠原病内科学・講師  
悴田 亮平 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科学・助教  
大塚 忠司 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科学・専任助教

**研究要旨**

（研究目的）

本事業は難治性腎障害に関する調査研究を行い、医療水準の向上と良質かつ適切な診療提供体制の構築に貢献することを目的とする。本事業の主な対象となる7つの腎領域指定難病（IgA腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎）、および腎疾患の小児・成人移行医療については、

エビデンスに基づく診療ガイドラインが公表されているが、より有効な周知と普及、腎予後・生命予後の改善、QOLの向上に繋がる効果的な運用が必要である。そのために、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会等の関連学会、ならびに各疾患患者会などとの緊密な連携の下、普及・啓発をすすめる。

また、日本腎臓学会との連携で構築運営されている腎疾患登録システム (J-RBR (日本腎生検レジストリー) /J-KDR (日本腎臓病レジストリー) )、J-RBR と連携した腎病理バーチャルスライドシステム、電子カルテから直接データを抽出する J-CKD-DB (日本慢性腎臓病データベース) など大規模データベースが構築されているが、これらをさらに有効活用する取り組みが求められる。指定難病臨床調査個人票データを活用した研究である「深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究」にも着手している。疾患頻度や重症度の調査、既存レジストリーとの比較、人工知能を活用したクラスター解析を実施する。本研究事業では、これらを通してエビデンスの蓄積、治療指針の検証、改訂を行うことも目的とする。

さらに、AMED 研究をはじめとする 2 次研究の基盤を提供し、研究成果情報の共有や取りまとめ、新たな問題点の抽出等、関連研究グループと密接な連携体制を構築し、腎臓領域の難病に係る研究開発の推進に貢献する。指定難病申請書様式の見直し、申請を促す啓発も期待される。

#### (研究方法)

研究組織は、「研究代表者」が統括する「疾患登録・調査研究分科会」と「診療ガイドライン分科会」の 2 つの分科会、「研究管理推進委員会」「事務局」を合わせて研究班全体を統括する「研究運営委員会」で構成する。研究推進委員会は、「指定難病における重症度の見直しを行い、疾患間での重症度分類の整合性をはかる。医療提供体制における問題点についても全体を総括しながら、検討する。「疾患登録・調査研究分科会」では各 WG において各疾患の診療実態と予後を検討し、2 次研究を行う。「診療ガイドライン分科会」は、2020 年に発刊した 4 疾患診療ガイドラインの普及をすすめるため、今後の研究への活用が検討されているが、ダイジェスト版の作成、ホームページへの公開と英訳、スマートフォン対応エッセンス版の作成を行う。

#### (研究結果)

研究管理推進委員会では、腎臓病領域の指定難病における疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性を担保するための方策の検討が行われた。また電子カルテデータを直接抽出する慢性腎臓病統合データベース事業(J-CKD-DB)が開始されている。

腎臓病総合レジストリー (腎生検例 J-RBR/非腎生検例 J-KDR) は日本腎臓学会との連携で運用され、世界最大級の腎疾患レジストリーで、我が国における腎疾患の実態を明らかにし、指定難病の選定に大きな貢献を成した。しかし、その過程でいくつかの課題も浮かび上がってきたため、J-RBR/J-KDR の改訂が行われ、2018 年 1 月 16 日より新システムでの登録・運用が開始された。新システムでの登録は、問題なく積み上がっている。新システムの登録の中間集計、旧システム登録の 10 年間の集計を行っており、日本腎臓学会指定研修施設教育責任者の所属する全診療科を対象としたアンケート調査を継続している。さらに、J-RBR のデータが連結した腎生検病理組織のバーチャルスライドシステムが、2019 年 3 月から稼働しているが、徐々に画像登録症例を増やし、500 症例の登録に達した。研究の利活用について、日本腎臓学会のもと、ワーキンググループが発足している。

各ワーキンググループは、IgA 腎症 WG、急速進行性糸球体腎炎 WG、ネフローゼ症候群 WG、多発性嚢胞腎 WG は、重点 4 疾患とともに指定難病 7 疾患 (IgA 腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎)を対象とし、これら疾患の診断基準・重症度分類・治療指針の検証を行っている。治療法未確立の腎障害に対する普及・啓発、診療体制の整備に貢献するに資する充実した研究成果を挙げてきた。引き続き、研究計画に沿って、研究を遂行している。移行 WG では、日本小児腎臓病学会との連携により、小児期からの移行(Transition)医療に関する診療ガイドが作成されているが、小児期、15 歳未満に腎代替療法を開始した症例の長期的なアウトカムを調査し、医学的な面とともに社会的、心理的、精神的な実態調査を行うことを検討している。

診療ガイドライン分科会では、前期の本研究によりエビデンスに基づく診療ガイドライン

2020年度版を作成公表している。前回のガイドラインの完全改訂版であり、最新のエビデンスに加え、2017年版ガイドラインの普及・遵守状況および利用者の意見、海外ガイドラインとの比較および本研究班疫学分科会の調査による日本の診療実態を反映させた改訂を行った。今後、ダイジェスト版を作成し、ホームページへの公開を予定している。また、このダイジェスト版をもとに英訳をすすめる。さらに、現場の医師がリファレンスとして簡便に情報が得られるように、スマートフォンで閲覧できるような形態とすることを検討している。

臨床調査個人票を用いた研究である「深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究」では、厚生労働省よりデータ提供を受け、研究に着手している。

(考察)

研究管理推進委員会、および各分科会、WGの活動により、指定難病の普及・啓発の推進や病態の解明、新規治療の開発の推進等を通じて、患者のQOL向上につながることを期待される。

新システムの登録・運用が開始されたJ-RBR/J-KDRでは、今後、より正確・詳細な症例登録が進み、我が国における腎疾患の実態をより適確に反映することが可能となる。運用を開始したバーチャルスライドは、腎病理診断の標準化の進行、正確な診断による指定難病制度の適切かつ公正な運用が可能となることが期待され、現在日本腎臓学会の活用ワーキンググループが立ち上がり、具体的方法を検討している。

IgA腎症WG、急速進行性糸球体腎炎WG、ネフローゼ症候群WG、多発性嚢胞腎WGから得られた成果をもとに、今後の重点4疾患とともに指定難病7疾患(IgA腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎)における判定・重症度分類の検証、申請書様式の見直し、申請書のデータベース化と2次利用、申請を促す普及活動、診療体制の整備が進むと考えられる。移行WGは、移行WGは、移行医療の啓発・普及に対する取り組みを行なっている。

2020年度版ガイドラインは、今後、広く周知され、専門医および専門医不在の地域における非専門医による難治性腎疾患の診療をサポートすることが期待される。また、J-CK-DB Extensionを用いて、難病ガイドライン推奨の遵守率やその遵守している患者の予後を解析する準備に着手した。

「深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究」では、臨床調査個人票を活用し、難治性腎障害の多様な病態を人工知能(AI)による深層学習、クラスター解析などを用いて、病態の多様性、異質性を正しく理解し、適切な治療法を選択、あるいは開発することにつなげていく。

他の公的研究(厚生労働科学研究、指定難病制度普及、腎疾患実用化研究事業、小児腎臓、血管炎研究班など)、日本腎臓学会、日本腎臓病協会と密な連携を維持し、本事業がより効果的なものとなるよう運用される。

(結論)

本事業は計画通り進捗し、成果が上がっている。今後、AMEDとの連携、指定難病7疾患の判定・重症度分類の検証、申請書様式の見直し、申請書のデータベース化と2次利用、申請を促す普及活動、診療体制の整備とバーチャルスライドの症例登録の充実、2020年度版ガイドラインの普及を着実に進める。

本事業全体の成果として、難治性腎障害の発症・増悪の抑制、医療提供体制の整備、患者数のQOL向上が期待される。

## A. 研究目的

本研究事業は難治性腎障害に関する調査研究を行い、医療水準の向上と良質かつ適切な診療提供体制の構築に貢献することを目的とする。本事業の主な対象となる7つの腎領域指定難病(IgA腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜

性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎)、および腎疾患の小児・成人移行医療については、エビデンスに基づく診療ガイドラインが公表されているが、より有効な周知と普及、腎予後・生命予後の改善、QOLの向上に繋がる効果的な運用が必要である。そのために、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会等の関連学会、ならびに各疾患患者会などとの緊密な連携の下、普及・啓発をすすめる。

また、日本腎臓学会との連携で構築運営されている腎疾患登録システム (J-RBR (日本腎生検レジストリー) /J-KDR (日本腎臓病レジストリー) )、J-RBR と連携した腎病理バーチャルスライドシステム、電子カルテから直接データを抽出する J-CKD-DB (日本慢性腎臓病データベース) など大規模データベースが構築されているが、これらをさらに有効活用する取り組みが求められる。指定難病臨床調査個人票データを活用した診断・重症度分類の検証も今後の課題である。本研究事業では、これらを通してエビデンスの蓄積、治療指針の検証、改訂を行うことも目的とする。

さらに、AMED 研究をはじめとする 2 次研究の基盤を提供し、研究成果情報の共有や取りまとめ、新たな問題点の抽出等、関連研究グループと密接な連携体制を構築し、腎臓領域の難病に係る研究開発の推進に貢献する。指定難病申請書様式の見直し、申請を促す啓発も期待される。また、必要や要望に応じて単状分節性糸球体硬化症をはじめとする難治性腎障害の指定拡大なども検討が必要である。

## B. 研究方法

### <研究班の組織体制>

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

### <研究管理推進委員会>

日本腎臓学会、他の厚生労働省研究事業、AMED 研究等の状況を把握し、それらとの関連を俯瞰しつつ、本研究班の全体的な運営・進捗状況に関して、全体を統括しながら、疾患間での重症度分類の整合性、医療提供体制における問題点について助言・提言を行う。

①腎臓病領域を中心とした指定難病の最適な普及・啓発の推進、②疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性を担保するための方策の検討などを目的とする。

①においては、新たに指定難病の対象となった IgA 腎症、一次性ネフローゼ症候群などに腎臓病領域に属する 14 疾患を中心とした指定難病制度の普及・啓発を行う。具体的には、学会の学術集会や内科地方会などで情報交換、普及、啓発を行う。さらに腎臓病領域の指定難病に関する e-

learning の普及・啓発を厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究」班 (研究代表者 和田隆志) (以下、和田班という。) と連携し行う。

②においては、和田班において新しい疾患群分類作成された。本研究班では、和田班および関連学会等と連携の上、腎臓病領域に属する 14 疾患を対象に可能な限り均一化した重症度分類を作成する。作成した重症度分類は和田班や関連学会等との連携を継続し、疾患群の精緻化と重症度分類の見直しにあたって、医学的な整合性や公平性を確保するために必要な調整を行う。

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

### <疾患登録・調査研究分科会>

腎臓病総合レジストリー (腎生検例 J-RBR/非腎生検例 J-KDR) は世界最大級の腎疾患レジストリーである。10 年間の運用により、我が国における腎疾患の実態を明らかにし、指定難病の選定に大きな貢献を成した。しかし、その過程でいくつかの課題も浮かび上がってきたため、J-RBR/J-KDR の改訂が行われ、2018 年 1 月 16 日より新システムでの登録・運用が開始されている。

- ① 新システムの登録の中間集計
- ② 旧システム登録の 10 年間の集計報告
- ③ 日本腎臓学会指定研修施設教育責任者の所属する全診療科を対象としたアンケート調査  
上記について検討を行っている。

### 1.IgA 腎症 WG

- ① 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)
- ② 長期予後に関する後ろ向き研究の二次研究の推進 (JNR-IGAN)
- ③ IgA 腎症における病理組織分類 (Oxford 分類) を用いた予後予測モデルの構築～国際共同研究～
- ④ Oxford 分類 2 次研究: IgA 血管炎 (旧称: ヘノッホ・シェーンライン紫斑病) の腎予後予測モデル構築のための国際多施設共同研究
- ⑤ 統合型 IgA 腎症データベースの構築にむけた研究  
上記について検討を行なっている。

### 2.急速進行性糸球体腎炎 WG

- ① 「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)」
- ② 「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」

- ③RPGN の全国疫学二次調査（継続）
- ④臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査  
上記について検討を行なっている。

### 3.ネフローゼ症候群 WG

- ① JNSCS のアウトカムに関する論文報告、JNSCS  
二次研究
- ② JCNCS-拡大研究に関する倫理申請、コホート  
メーカー作成
- ③ JCNCS データを用いた新規研究の公募
- ④ 希少疾患レジストリー：MPGN, C3 腎症
- ⑤ 成人期発症の難治性のネフローゼ症候群（頻回  
再発型あるいはステロイド依存性）患者に対する  
リツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床  
第 III 相試験
- ⑥ AMED 研究「ネフローゼ症候群に関する新規バ  
イオマーカー研究」
- ⑦ 指定難病の要件に対する修正要望
- ⑧ 臨床個人調査票データベースを用いた研究  
上記について検討を行なっている。

### 4.多発性嚢胞腎 WG

- 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 ADPKD の脳動脈瘤スクリーニング実態追跡調  
査
- ③ Body mass index (BMI)と常染色体優性多発性嚢  
胞腎 (ADPKD) の透析導入年齢の関係について  
～米国と日本の国際比較～
- ④本邦の ADPKD 患者における CKD G5 期の実態  
調査(ADPKD G5 レジストリー)  
上記について検討を行っている。

### 5.移行(Transition)WG

2014 年に小児期発症慢性腎臓病患者の移行に関  
する全国調査が実施されたが、末期腎不全  
(ESKD)患者は含まれていなかった。一方、近年  
の治療の進歩により、小児 ESKD 患者の生命予後  
は改善して大半が成人期に至る。しかし、これら  
患者の成人期の状態は全く不明であった。そこ  
で、本研究班では、小児期に腎代替療法を導入し  
た小児 ESKD 患者の成人期の状態（医学的、社会  
的、心理・精神的アウトカム、成人診療科への移  
行状況など）の実態調査を実施することにした。  
腎臓小児科、腎臓内科、泌尿器科、精神科、医学  
統計の専門家から構成された研究分担者と研究協  
力者により、小児期発症 ESKD 患者の長期的なア  
ウトカム（死亡、腎代替療法の継続・変更、合併  
症の有無、教育、就労状況、精神科併診の有無、  
成人診療科への移行状況など）を抽出した。

### <診療ガイドライン分科会>

本事業の主な対象となる 4 つの腎領域指定難病  
(IgA 腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎  
炎、一次性ネフローゼ症候群)について、エビデ  
ンスに基づく診療ガイドラインが改訂・発表す  
る。また、より有効な周知と普及、腎予後・生命  
予後の改善、QOL の向上に繋がる効果的な運用  
を推進する。そのために、日本腎臓学会、日本小  
児腎臓病学会等の関連学会、ならびに各疾患患者  
会などとの緊密な連携の下、普及・啓発および遵  
守状況や予後への効果の調査をすすめ、次期改訂  
への情報とする。

- ① 4 疾患に関するガイドライン 2020 の改訂・出  
版の最終確認を行う。
- ② 改訂版ガイドライン 2020（冊子体）の利活用  
の促進のため、重要な内容を抜粋した GL ダイ  
ジェスト版を作成し、研究班のホームページより自  
由にダウンロードできる形で公開する。
- ③ 各ガイドライン 2020 は世界に類書を見ない、  
難治性腎疾患に特化した最新の情報に基づいた  
内容となっており、ダイジェスト版の英訳版を  
発表することで、世界に発信する。
- ④ 冊子体およびプリントアウト、いずれもベッ  
ドサイドでの活用には不向きであり、また現状、  
医師のスマートフォン所持率が高いことから、ス  
マートフォンにダウンロードして活用できる視  
覚情報をまとめた GL エッセンス版を作成し、公  
開する。
- ⑤ 本研究班が作成、発表してきたガイドライン  
の推奨が臨床の現場に以下に普及し、またその遵  
守によっていかに難治性腎疾患の予後を改善し  
てきたかを明らかとするため、リアルワールドデ  
ータベースである J-CKD-DBEx および臨床個人  
調査票データを用いた解析を行う。その結果は次  
期ガイドラインの改訂のための情報とする。

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### <研究管理推進委員会>

①においては、2021 年 3 月に開催された「第  
243 回日本内科学会北陸地方会」において、現在  
の我が国の指定難病に対する取り組みについて、  
腎臓領域に属する指定難病を含めて普及・啓発の  
一環として周知した。また、腎臓病領域の指定難  
病に関する e-learning の普及・啓発のために、新

規追加コンテンツのイメージ案の作成について、和田班と連携し検討を行った。

②においては、和田班にて疾患群間の重症度分類を均霑化するにあたり、疾患群の見直しを行い、新しい疾患群分類が作成された。新しい疾患群分類では、IgA 腎症、多発性嚢胞腎、非典型的溶血性尿毒症症候群など 14 疾患が腎臓病領域の疾患群に分類されている。

本研究班では、これらの新しい疾患群分類ごとに均霑化した重症度分類の整理を行うために、和田班と連携のもと、腎臓病領域に属する疾患に対する重症度分類作成に携わった。腎臓病領域の疾患群では、基本的にはこれまで同様 CKD 重症度分類ヒートマップを使用する方針とした。一部、CKD 重症度分類ヒートマップのみでは評価が困難な疾患に対しては、追加の重症度の指標を用いることを検討している。また、アルポート症候群のように腎臓のみならず、多臓器に症状を呈する疾患の重症度分類の均霑化は今後の検討課題の 1 つと考えられた。今後も、和田班や関連学会等との連携を継続し、疾患群の精緻化と重症度分類の見直しにあたって、医学的な整合性や公平性を確保するために必要な調整を行い、最終的な重症度分類を作成する予定である。

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

### <疾患登録・調査研究分科会>

① 新システムの登録の中間集計では、i) 全登録の主病名内訳、ii) 臨床診断ネフローゼ症候群「あり」の主病名内訳、iii) 一次性ネフローゼ症候疾患の年齢層別の内訳を明らかにした。

② 旧システム登録の 10 年間の集計報告では、i) 疾患内訳、ii) ネフローゼ症候群の疾患内訳、iii) 登録症例の年次推移を明らかにした。

③ 日本腎臓学会指定研修施設教育責任者の所属する全診療科を対象としたアンケート調査では、i) 調査票回収率と回答診療科の内訳、ii) 回答診療科における 2019 年度の腎臓領域指定難病の新規受療患者数、年間腎生検施行数、iii) 日腎研修施設における 2019 年度の腎臓領域指定難病の新規受療患者数、腎生検施行数の推計を明らかにした。

腎生検病理組織のバーチャルスライドシステムが、J-RBR にリンクする形で、2019 年 3 月から稼働して、画像登録症例を増やしている。現在、500 症例のバーチャルスライドが閲覧可能となっている。

### 1.IgA 腎症 WG

① 新規の症例登録は平成 27 年 9 月に打ち切れ、

最終的な症例登録施設は 44 施設、総登録症例数は 1,130 例であった。解析対象となる 998 例については、年齢の中央値 37 歳、腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値 0.58 g/日、eGFR の平均値は 76ml/分/1.73 m<sup>2</sup> であった。各重症度分類における症例の分布を明らかにし、生検後 1 年以内に行われた治療内容について確認した。

② 本邦初の多施設大規模後方視的観察研究により、全国 49 施設で 2002 年～2004 年までの 3 年間に腎生検で診断された IgA 腎症を対象に、既往コホートデザインでデータを収集し、治療法と腎予後、中でも扁桃と腎予後との関連性を検討した。後方視的研究の結果から、扁桃が部分的に IgA 腎症の予後を改善させる可能性が示唆され、JAMA Network Open に報告した。

③ Oxford 分類を基にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究における検証を行うこととして、日本からも本研究に参加している。2019 年 4 月にレジストリーに登録された症例から包含基準・除外基準を適応して抽出された 2,781 例 (derivation cohort) を対象とした解析により、腎生検から 5 年後の 50% の eGFR 減少の予測モデルを算出した (C statistic 0.82, 95% CI 0.81 to 0.82)。同様に抽出された 1,146 例(validation cohort)を用いた検証においてもほぼ同様の結果が得られ (C statistic 0.82, 95% CI 0.81 to 0.83)、予測式の外的妥当性が裏付けられた。

④ IgA 腎症に関する腎予後予測モデルが IgA 血管炎患者にも適応拡大できるかを国際他施設共同研究で明らかにする。日本からは計 76 例の成人 IgA 血管炎症例が登録され、症例登録、臨床 Data の送付後、現時点でバーチャルスライドのスコアリングが終了している。

⑤ 多施設共同研究のデータを基盤とし、観察項目、収集方法などを標準化し、本邦における IgA 腎症レジストリー構築におけるスタンダードを目指す。メタ情報を含むデータを EDC システム上で構築しハンドリングすることで、DB の統合が容易となることが確認された。

### 2.急速進行性糸球体腎炎 WG

① 平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳を明らかにした。生命予後、腎予後ともに MPA より腎限局型 (RLV)、GPA が良い傾向にあった (統計学的有意差なし)。また維持療法期である 2 年後の慢性腎臓病への移行状況を検討したところ (130 例)、G5 41 例、31.5%を含む 83 例、63.8%が CGA 分類ヒートマップの高リスク群 (赤ゾーン) に該当した。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)。腎生検病理組織および肺画像はすでに論文文化されており、両研究班にて20件以上の二次研究が進行中である。

②2007～2017年にJKDR/JRBRで登録された患者の中でRPGNの占める割合を明らかにした。また、RPGN症例を慢性腎臓病のCGA分類ヒートマップに当てはめてみると、RPGNの92.5%

(1,949/2,108例)は高リスク(赤ゾーン)群に該当した。2018年から新登録フォームに移行し登録状況の評価が行われている。2018年の登録症例の8.7%がRPGNであり、RPGN症例の登録数が増加していた。2007～2019年では合計2,354例のRPGNが登録された。2020年に登録されたRPGN389例の内訳を明らかにしている。

③1989～2011年のRPGN症例2782例、内訳Group A(1989-1998年)883例、Group B(1999-2001年)322例、Group C(2002-2008年)566例、Group D(2009-2011年)1021例の4群間に続き、Group E(2012-2015年)のアンケートを実施し、集計調査を行った。E群の最終登録数は1,386例となった。E群では、生命予後は若干改善傾向で、生命予後は調査毎に改向にある。腎予後については、C、D群では腎予後は悪化していたがE群では軽症例が増加した結果、全体としては腎予後の改善を認めた。

④RPGN症例調査のための準備(抽出項目、解析方法など)を行い、厚生労働省へのデータ提供申請を進めている。指定難病220RPGN、221抗糸球体基底膜腎炎に関して、各病型別に、年齢、性別、臨床重症度(年齢、血清クレアチニン、肺病変の有無、血清CRP)、腎生検所見、治療内容を把握する。免疫疾患3疾患(43MPA、44GPA、45EGPA)、66IgA腎症に関しては、申請者全体の急速進行性糸球体腎炎を呈する頻度を算出する予定である。

### 3.ネフローゼ症候群WG

①5年間のデータが固定された374例での解析を進め、MCDでは治療開始後1年で9割以上が完全寛解し、膜性腎症とFSGSは治療開始後3年で約8割が一度は完全寛解していた。また、完全寛解後の再発率は、MCDで46.5%、膜性腎症で33.3%、FSGSで40.7%に認めた。

また、374例中13例(3.4%)が末期腎不全に至り、23名(6.1%)が死亡した。死因としては感染症が11名、悪性腫瘍が7名であった。

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JNSCS-Ex研究として行うこととした。各施設で倫理委員会を申請・認可がほぼ全施設で終了し、今後も解析を行う予定としている。

②JNSCSの拡大研究として、前向きコホートの追跡期間延長、後向きコホートの新規作成を計画している。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。今年度中にlimited β版をリリースする予定である。

pJNSCSとして、FSGSやMCDについて、病理組織学的評価を予定している。

③JNSCSデータを用いた臨床研究の募集を行い、一部は学会発表および論文文化された。

(1)日本膜性増殖性糸球体腎炎コホート研究、(2)巣状分節性糸球体硬化症の病理所見と治療反応性・予後との関連についての検討、(3)若年層ステロイド感受性MCNS/FSGSに関するコホート研究、(4)ステロイド治療による糖尿病の新規発症ならびに遷延化に関する検討、(5)膜性腎症における寛解後のステロイド薬・免疫抑制薬による維持療法に関する検討、(6)正常血圧一次性ネフローゼ症候群におけるACE阻害薬/ARBの処方実態と腎アウトカムとの関連性、(7)JRBRを利用したわが国における巣状分節性糸球体硬化症のvariantの予後についての二次調査、(8)膜性腎症の予後に関する観察研究、(9)機械学習による難治性ネフローゼ症候群のクラスターリングと特徴抽出、(10)膜性腎症に対するPonticelliレジメンの治療

④J-RBRに登録されたMPGNの臨床像の特徴については、Clin Exp Nephrol誌に論文発表されたが、さらに、原発性MPGNの発症頻度を検討するとともに、日本腎臓学会、日本補体学会と連携し、MPGN/C3腎症のデータベースを作成するため、研究協力施設の倫理委員会申請等を行っている。J-KDRから対象症例を抽出する(後向き)とともに、新規症例を組み込んだレジストリー(前向き)を作成し、補体関連C3腎症の発生頻度と補体異常から見た病型分類、補体関連C3腎症の診断補助ツールの開発、補体関連C3腎症の予後調査等を予定している。

⑤2017年に成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ投与に関するアンケートを行ったが、その結果をもとに、成人期発症の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験をPMDAと相談しながら試験のプロトコルを検討し、2020年9月より、大阪大学医学部附属病院を中心に13施設で開始したいはステロイド依存性)患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験をPMDAと相談しながら試験のプロトコルを検討し、2020年9月より、大阪大学医学部附属病院を中心に13施設で開始した。

⑥ 令和元年度より、AMED 研究との連携を開始した 1) 微小変化群/巣状分節性糸球体硬化症、2) 膜性腎症、3) C3 腎症/膜性増殖性糸球体腎炎、4) ループス腎炎の 4 つの代表的腎疾患の登録と検体収集を行い、各種バイオマーカーの測定法の確立と、4 つの代表的腎疾患の診断や病勢評価、予後予測の有用性について評価する予定である。2021 年 2 月現在 178 例が登録されている。

⑦ 一次性ネフローゼ症候群 (指定難病 222)、一次性膜性増殖性糸球体腎炎 (指定難病 223) の要件に対し、以下の修正要望を厚生労働省に提出した。

⑧ 指定難病である一次性ネフローゼ症候群および一次性膜性増殖性糸球体腎炎患者の臨床個人調査票データベースを用い、人工知能 (AI) による深層学習、クラスター解析などを行い、重要な因子をあぶりだし、疾患層別化を行う研究に着手した。

平成 27 年 1 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日まで医療費支給申請に用いられた「改正前」臨床調査個人票のデータが厚生労働省より提供され、一次性ネフローゼ症候群 7817 例、一次性膜性増殖性糸球体腎炎 135 例のデータクリーニングを行っている。わが国のネフローゼ症候群の臨床病態や診療実態を明らかにすることで、今後の診療ガイドラインの見直しや臨床研究の方向性を検討する上での基礎データとする。

#### 4.多発性嚢胞腎 WG

① 登録された 340 例中全てのデータ項目が登録された 192 例を用いて解析した。男性 69 例、女性 123 例。平均年齢  $49.0 \pm 12.8$  歳。BMI 中央値  $21.8 \text{ kg/m}^2$ 。40 歳代が最も多かった。家族歴あり 146 例 (93.0%)。合併症では肝嚢胞は 174 例 (92.0%)、脳動脈瘤 34 例 (19.0%)、心臓弁膜症 72 例 (67.0%) を認めた。降圧剤は 149 例 (78.0%) の患者が服用していた。登録時 eGFR,  $56.7 \pm 25.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。全体の eGFR slope は  $-2.7 (-4.2 \text{ to } -1.5) \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$  であった。TKV 年間 5%以上群は 5%未満群と比べて eGFR slope が有意に小さかった (年間 5%以上群:  $-3.04$ 、5%未満群:  $-2.47$ 、 $p=0.04$ )。また、TKV 750 ml 以上群は 750 ml 未満群と比べて eGFR slope が有意に小さかった (750 ml 以上群:  $-2.85$ 、750 ml 未満群:  $-1.80$ 、 $p=0.007$ )。多変量解析では HDL コレステロールは eGFR slope 低下の有意な予測因子であった ( $p=0.04$ )。年間 TKV 増大率中央値は 4.78% であった。年間 TKV 増大率は女性より男性が有意に高かった (男性 5.86、女性 3.78、 $p=0.02$ )。

② 667 施設中 217 施設 (32.5%) より、回答があり、施設の推定全患者数 5,282 人。85% の施設が全ての患者に対してスクリーニングを行っていたが、全く行っていない施設は 6% であった。患者全体では 12% の患者に脳動脈瘤を認め、そのうち 64% が

集計施設のスクリーニングにより見つかった。脳出血・クモ膜下出血は 4% の患者に認め、そのうち 75% が集計施設初診前に発症した。未破裂動脈瘤に対する治療歴は 4% に認め、そのうち 59% が初診後であった。

③ JRDR のデータ: 2006 年透析導入患者 35538 人 (多発性嚢胞腎 493 人)、2007 年透析導入患者 36097 人 (多発性嚢胞腎 474 人)、合計 多発性嚢胞腎患者 967 人 (男 311 女 161 不明 2、年齢  $66.2 \pm 12.6$  歳、血清 Cr 値  $8.7 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$ 、BMI  $22.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$  であった。

④ 参加各施設の倫理委員会承認が得られ、現在症例登録中である。今後報告予定。

#### 5.移行(Transition)WG

2020 年 11 月に研究計画書の作成は終了し、同年 12 月に東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た (承認番号 2020-0034)。2021 年 1 月からは各研究協力施設での倫理委員会の承認が得られつつあり、承認が得られた施設では、調査が始まっている。

#### <診療ガイドライン分科会>

①平成 29~令和元年度の前研究班が作成したガイドラインは令和 2 年 6 月に出版予定であったが、コロナ禍のために遅れ、8 月に出版となった。冊子体での発売と同時に、本研究班のホームページでも PDF 版を公開した。

②各ガイドライン 2020 から重要な内容を抽出したダイジェスト版を作成し、本研究班のホームページで公開した。

③現在、上記ダイジェスト版の英訳を進めており、日本腎臓学会英文誌である Clinical Experimental Nephrology に投稿予定である。

④スマートフォン対応の視覚情報を取りまとめたガイドラインエッセンスの作成を進めており、本研究班のホームページで公開予定である。

④J-CKD-DBEx は 2014 年から 2018 年にかけての 5 年間分の縦断的な CKD データベースであり、現在、川崎医科大学、九州大学、東京大学、岡山大学、旭川医科大学の 5 大学病院に通院中の CKD 患者 152,815 人のデータが収納されている。このデータベースを用いて、各難病ガイドライン 2014、2017、2020 年版を通して推奨されている標準治療に関する遵守率および予後 ( $\Delta \text{eGFR}$ ) への影響を解析すべく、準備に着手した。(本解析については、令和 2~4 年度 AMED 柏原班「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する

持続的・自立的エビデンス創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」とリンクする。) また平行して、本研究班の疫学調査分科会が着手している臨床個人調査票データの解析にリン



クして、ガイドライン推奨の遵守と予後への影響の調査を開始した。

検討対象とする推奨については、IgA 腎症については RA 系阻害薬の使用、難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症への副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法などを想定している。

## D. 考察

### <研究管理推進委員会>

今後、指定難病制度全般の普及、申請率の向上および軽症高額制度の普及などが進むことにより、臨床調査個人票に基づく指定難病データベースへの悉皆的なデータ蓄積が実現し、病態解明や治療法開発等の推進を期待する。

また、和田班と連携した重症度分類の均霑化が進むことで、疾患群間の公平性が担保され、助成の公平性につながることを期待する。

### <疾患登録・調査研究分科会>

① 新システム全体では、IgA 腎症が 3,134 例 (28.0%) と最多であった。次いで、血管炎症候群は 1,132 例 (10.1%) であった。

臨床診断がネフローゼ症候群「あり」では微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) と膜性腎症 (MN) で過半数を占めた。MCNS は若年層で、MN は高齢層で多くなる傾向がみられた。

糖尿病性腎症は 19-64 歳が 10.6% と、65 歳以上よりも腎生検の診断割合は多かった。

原因に関しては、MCNS はほとんどが一次性であったが、MN, MPGN では二次性の割合が増えた。一次性ネフローゼ症候群の内訳は、MCNS は 18 歳以下では約 88% であったが、65 歳以上においても約 35% にみられた。MN は 65 歳以上では約 53% の症例が診断されていた。MPGN は 65 歳以上において約 2.8% の登録がみられ、18 歳以下よりも多くみられた。

② 年齢毎の疾患内訳は、60 歳未満の年齢群では IgA 腎症が最多であり、60 歳以上では MN が最多であった。IgA 血管炎は小児で多く診断されていた。

ネフローゼ症候群に限定すると、若年群では MCNS が最多であるが、高齢群でも 15% 程度を占めていた。MN は高齢ほど割合が増える傾向にある。IgA 血管炎は 5-9 歳で 10% 程度であるがその他の年代は 1% 程度と大きな差は見られなかった。

疾患内訳の年次推移をみると、成人群 (19 歳以上) では、IgA 腎症は減少傾向であった。一方で、IgA 血管炎は小児群 (18 歳未満)、成人群 (19 歳以上) とともに増加傾向であった。

③ 各疾患の病型別構成比には経年的に大きな変動は見られないものの、推計患者数・腎生検実施数

は前年比で概ね増加傾向を示していた。日腎研修施設の増加に伴うものか、アンケート回答施設バイアスによるものか検討しつつ、より長期的スパンで観察を継続してゆく必要がある。

J-RBR/J-KDR 参加登録済診療科における対象疾患の病因・病型分類の構成比は本年度調査においても日腎研修施設教育責任者在籍診療科全体のそれと概ね乖離がないものと考えられた。

### 1. IgA 腎症 WG

① 組織学的重症度、臨床的重症度、透析導入リスク群の各分類を検証するに十分な症例が登録され、前向きにフォローアップ中である。フォローアップ終了後に予後分類の妥当性、重症度別に有効な治療法の比較について解析予定である。

② 現在、二次研究を 15 施設で実施しており、二次研究を推進していく。

③ 本研究の特徴は、多民族・多国家から症例登録を行い、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る Oxford 分類や治療法

(日本の扁摘・扁摘パルス治療も含む) を変数として用い、高い外的妥当性を有する予測モデルを開発した点にある。このため、結果は広く活用可能であり、本邦における IgA 腎症における治療方針の決定や臨床試験のデザインにも有用であると考えられる。

一方で、本邦と諸外国の間では診断に至る過程や治療選択方針が異なり、本邦の診療スタイルに合わせた予測モデルの開発が望まれている。このため、我々は本邦からの登録症例の解析を行い、治療を含めた予測モデルを構築・検証した。現在、予測モデルの更なる解析および二次研究に向けた準備を行っている。本研究で集積されたデータは本邦における IgA 腎症コホートとしても規模の大きなコホート研究であり、様々な検討を行っていききたい。

④ なし

⑤ 統合型 IgA 腎症データベースの構築に向け、従来のデータセットを EDC システムに展開し、データベースユーティリティを用いた結合を行った。本研究の結果から、たとえ異なる目的で構築されたデータベースであっても、適切なメタ情報を定義することで、再入力などの手間をかけずにひとつのデータセットとして解析できる可能性が示唆された。一方、データベースの品質を保つためにはデータクリーニングを徹底的に行う必要がある。データの取得時から解析を意識した Case Report Form (症例報告書) を作成することが重要であると考えられた。現在、項目の標準化を目指した文献レビューと項目の抽出を行っている。これらを通じて、本邦における IgA 腎症レジストリー構築におけるスタンダードを目指す。

## 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。

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、現在複数の二次研究が進捗しており、ANCA 関連 RPGN の標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

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 2018 年から登録フォームが改訂されたことにより診断精度の向上および回答内容の一層の充実が期待されている。また 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。

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わが国の平成元年以降の RPGN 症例のアンケート調査による集積は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給

してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることを示している。早期発見、疾患知識の普及、診療の進歩により、RPGN の生命予後は経年的に着実に改善してきた。その一方で、腎死に至る症例は増加していた。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。腎機能別に腎予後を検討すると、腎機能予後の改善したのは治療開始時血清クレアチニン 3.0mg/dl 未満の患者で、治療開始時血清クレアチニン 3-6mg/dl の患者群の腎機能予後は改善が認められず (Clin Exp Nephrol 16: 580-588, 2012)、腎機能障害の進んだ ANCA 関連血管炎の腎予後改善のための初期および維持治療における治療指針の整理、新規治療法の実用化が求められている。このような腎予後改善を目的とした検討はすでに迎えている高齢化社会を十分に意識しながら、RPGN 研究における最重要の課題として進めていかなければならない。

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

## 3.ネフローゼ WG

わが国のネフローゼ患者において、ネフローゼ症候群患者の寛解率や再発率、末期腎不全移行率や死亡リスクを検討した。欧米諸国などに比して、膜性腎症や FSGS の寛解率が高い一方、高齢ネフローゼ症候群患者の感染症による死亡リスクが高いことなどが明らかとなった。現在、JNSCS の解析を 5 年間延長する JNSCS-Ex 研究を開始しており、さらに電子カルテからデータを直接引き出すシステムを構築し、JNSCS 拡大研究 (前向きコホートの追跡期間延長、後向きコホート) など新規コホートを予定している。また、希少疾患レジストリ

一として MPGN について解析を行うとともに、C3 腎症についてもレジストリー登録を進めている。成人発症難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキサン投与に関する臨床第 III 相試験を開始した。さらに令和元年度より新規に採択された AMED 研究「ネフローゼ症候群の新規診断法の確立」(代表者:丸山彰一先生)研究、臨床個人調査票データベースを用いた研究とも連携を進めている。

#### 4.多発性嚢胞腎 WG

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。日本の ADPKD 患者でも高脂血症や高尿酸血症、血糖値が腎機能低下や腎容積増大の有意な予後予測因子となることが示された。

② 本邦のガイドラインでは「ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか?」という Clinical Question に対して「ADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングの実施を推奨する」としている。ADPKD において未破裂脳動脈瘤の罹病率は、ADPKD 以外と比較し有意に高く、さらに ADPKD のなかでも特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある場合の罹病率は家族歴がない場合に比較し有意に高いことが知られている。また、海外からの報告では脳動脈瘤のスクリーニングが必要と考える腎臓内科医は 1/4 にすぎないことが報告されている。しかし、日本を含めたアジアやドイツ、ポーランドでは ADPKD の患者さんの脳動脈瘤合併頻度が高いことも報告されていて、国によって脳動脈瘤スクリーニングの意義は異なるとも考えられる。今回のアンケートでは、脳動脈瘤の約 60%が MRA によるスクリーニングで発見された。本邦のガイドラインで推奨する脳動脈瘤スクリーニングは多くの施設で行われ、実際多くの患者で動脈瘤を発見することができていた。今後、有解答施設に対して二次アンケートを行っていく予定である。

③ 近年、ADPKD の動物モデルで、カロリー投与量を減らすことで、有効に腎嚢胞の成長を遅くすることが報告された。食事摂取量を減らすことで、B1/AMP-activated protein kinase 経路や、rapamycin 経路の抑制を介して、ADPKD の進行を抑制することが示された。これらの研究結果は、食事制限が ADPKD の斬新な治療方法になり得ることを示唆している。しかし、ヒト ADPKD 患者で、カロリー制限が ADPKD の進行に影響を及ぼすかについては分かっていない。ヒトでは食事制限を介入とした前向き研究は困難である。われわれは BMI がカロリー摂取量のサローゲートマーカーになるかも

しれないと考えている。

ADPKD 進行に BMI が影響することは海外の複数の論文で示唆されている。HALT-PKD study のサブ解析から BMI が大きいほど、ADPKD の進行速いということがわかった。したがって食習慣の異なる国家を比較したら、食習慣による違いが ADPKD 進行速度に及ぼす影響が分かるかもしれない。

④ 現在 ADPKD に対する根治的治療薬としてトルバプタンが多くの方で投与されている。それぞれの国で、トルバプタンの使用条件は異なる。本邦では CKD G4 まで投与することが可能である。CKD G4 に対するトルバプタンの有用性は REPRISSE 試験で示された。しかし、トルバプタン投与が G5 となった後の腎機能低下速度にどのように影響するかは不明である。本研究ではトルバプタン投与群と非投与群で G5 後の腎機能低下速度を比較する。

#### 5.移行(Transition)WG

小児 ESKD 患者には成人 ESKD 患者には認められないいくつかの特有な事項がある。

例えば、ESKD の原因疾患が成人とは大きく異なり、症例によっては多彩な腎外症状(視力障害、難聴、精神運動発達遅滞、下部尿路症状など)を有する。これら腎外症状は、成人期の社会的アウトカム(教育歴や就労など)に大きな影響を及ぼす。

また、思春期から若年成人期には心理・精神的に不安定な時期であり、怠薬による病状悪化(腎移植患者の場合には拒絶反応など)をきたす場合を少なからず経験する。

腎移植の成績は向上しており、2002 年以降の生体腎移植の 10 年生着率は 92.3%である。この成績をどのように考えるかであるが、10 歳で腎移植をした場合、20 歳時には約 10 人に 1 人は透析再導入となる。周知のごとく、日本は欧米に比べて献腎移植が極端に少ない。20 歳未満は移植ポイントが加点され献腎移植のチャンスはあるが、20 歳を超えた途端に、献腎移植のチャンスはほぼゼロになる。就労の際に、障害者枠を利用したとしても、維持透析中の場合は腎移植と比べて就職は極めて困難となる。

以上、限られた経験を述べたが、現在までに全国規模の実態調査は実施されていなかった。そこで、本研究班では、小児期に腎代替療法を開始した小児 ESKD 患者の成人期の状態(医学的、社会的、心理・精神的アウトカム、成人診療科への移行状況など)の実態調査を実施することにした。

小児期に腎代替療法が開始された ESKD 患者の成人期での長期的なアウトカム(医学的、社会的、心理・精神的)と成人診療科への移行状況が明らかになれば、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会心理的予後の改善に向けたより良質な医療の継続と社会的支援が可能になるものと期

待される。

### <診療ガイドライン分科会>

2020年版のガイドライン改定では、SRに値するエビデンスの集積したCQに厳選し、それらに関しては独立したSRチームによりGRADE様式に沿った厳格なSRを実施した。その結果から導き出される推奨の作成においては、腎臓専門医だけでなく、他領域の専門家、利用者、患者代表などからなる推奨作成パネルが、益と害を吟味しつつ推奨を策定した。ただしその結果が日本の医療の実情にそぐわない場合には、推奨以外の治療アルゴリズムや解説の部分で配慮した。今回SRに適さないために取り下げたCQの中には、臨床現場で必要とされるものは多く、それらについては既存のエビデンスに加えて、疫学分科会の最新の成果およびエキスパートオピニオンやアンケート結果を適宜採用しつつ、テキスト部分に記載することとし、それらが網羅されるようにした。各作成委員のCOIについては研究班事務局にて管理し、ページ数を節約するために冊子体への記載はせずに、研究班ホームページで公開することとした。次期改訂については、新たなエビデンスが集積するであろう5~6年後を予定している。以上の対応がMindsの審査において十分には評価されなかったことは残念であるが、次期改訂時には参考としたい。本研究班ではガイドライン2020の普及と利活用の促進およびこれまでの推奨（標準治療）の遵守率と予後への影響の調査を中心に活動し、歴代の難治性腎疾患研究班によるガイドライン作成事業の総括と今後の展望への提言をまとめたいと考えている。

普及と利活用の促進のため、本年度はダイジェスト版とスマートフォン対応エッセンス版を作成し、公開した（予定である）。特に後者の取り組みは他に類を見ない、本研究班の新たな取り組みであり、次年度にアンケート調査を行って、現場からの意見を聴取して評価する予定である。

遵守率と予後調査については、CKDデータベースと臨床個人調査票データによる解析に着手したが、該当患者の抽出に問題を生じている。CKDデータベースはSSMix2によって収納されている電子カルテ情報を自動で抽出して構築されており、診断名は保険病名である。IgA腎症およびPKDについては、かなりの患者数が保険病名からの検索で抽出できることが明らかとなり、CKDデータベースを用いた解析を継続する。一方、RPGNと各原発性ネフローゼ症候群（微小変化型ネフローゼ症候群と膜性腎症）については、必ずしも明確な保険病名が与えられておらず、糖尿病のように検査データや処方薬によって該当患者を抽出することは困難であり、CKDデータベース

による解析は困難と判断した。そこでこれらの疾患については臨床個人調査票データによる解析を実施することとし、それぞれのデータ解析に着手している本研究班疫学調査分科会の各ワーキンググループにご協力いただくこととした。

### E. 結論

研究管理推進委員会では、腎臓病領域の指定難病の普及・啓発について検討、さらに患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性を担保するための方策を進めている。腎臓病領域の指定難病は、本研究班の対象疾患と一致するものが多い。本研究班の研究成果が活用されることで、指定難病の普及・啓発の促進や公平な制度の担保につながることを期待される。さらには、研究班、学会、行政、地域などが連携した指定難病の普及・啓発の推進や病態の解明、新規治療の開発の推進等を通じて、患者の福音につながることを期待される。疾患登録・調査研究分科会では、ウェブによる登録システム（J-RBR/J-KDR）はJ-RBR/J-KDRの改訂が行われ、2018年1月16日より新システムでの登録・運用が開始されている。今後も本邦の腎疾患の実態調査、2次研究、ガイドライン作成の上で貴重な資料を提供する基盤になっていくと期待される。この腎生検症例（J-RBR）にバーチャルスライドシステムがリンクして、さらに、有効性のあるレジストリーシステムとなりうる。診断、予後に関するより詳細な検討が可能となると考えられる。

各ワーキンググループは、IgA腎症WG、急速進行性糸球体腎炎WG、ネフローゼ症候群WG、多発性嚢胞腎WGは、重点4疾患とともに指定難病7疾患（IgA腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎）を対象とし、これら疾患の診断基準・重症度分類・治療指針の検証を行っている。診療ガイドラインの改訂、治療法未確立の腎障害に対する普及・啓発、診療体制の整備に貢献するに資する充実した研究成果を挙げている。移行WGは、移行医療の啓発・普及に対する取り組みを行なっている。診療ガイドライン分科会は、2020年度版ガイドライン作成の作成を行ったが、今後は、普及を行い、難治性腎疾患の標準化を通して、患者予後の改善が期待される。

臨床調査個人票を活用した「深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究」に着手した。

本研究全体として、研究内容として充実しており、滞りなく成果が得られたと考えられる。本研究は今までの積み上げられた研究内容を、踏襲しつつも新規性を取り入れている。本研究の成果として腎臓疾患の発症・増悪の抑制、腎代替療法を要する

患者数の抑制に結びつく医療水準の向上が期待される。 <http://jin-shogai>.

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

各分科会での論文発表は、各分科会の報告を参照のこと。

### 2. 学会発表

各分科会での発表は、各分科会の報告を参照のこと。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

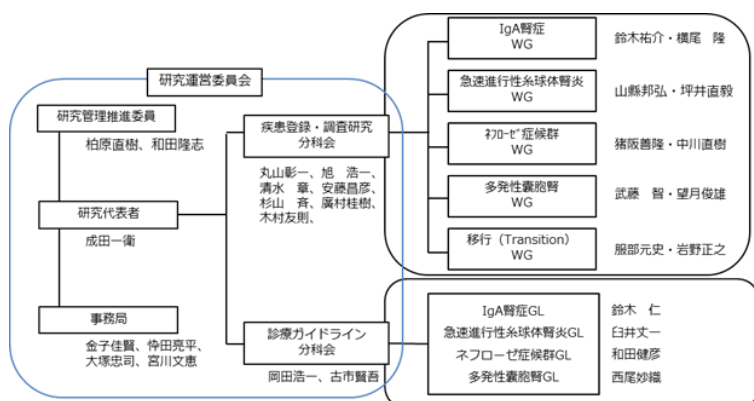
なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

組織図



(資料)

図 1. エビデンスに基づく診療ガイドライン 2020

- 1) エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020 (東京医学社)
- 2) 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 2020 (東京医学社)
- 3) エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2020 (東京医学社)
- 4) 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 2020 (東京医学社)

図 2. 医療者・患者向けホームページ

図1. エビデンスに基づく診療ガイドライン 2020



図 2. 医療者・患者向けホームページ

