別紙３

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書（令和３年度）
指定難病としての難治性腎障害に関する普及・啓発

和田　隆志
金沢大学事務局・理事

研究要旨

特定疾患治療研究事業（旧事業）の対象疾病は56疾病から、令和4年3月現在、338疾病にまで増加した。腎臓病領域においては、新たにIgA腎症、一次性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎など本研究班の対象疾患も含めて指定難病の対象となった。現在、338疾病のうち15疾病が腎臓病領域の疾患である。しかし、希少な疾病であり診断が難しい疾患もあり、指定難病の申請率が想定を下回っている等、必ずしも普及・啓発が十分とはいえない現状がある。また、指定難病の増加に伴い、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていないこと、難病患者のデータベースが研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。

これを受け、本研究班では、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公平性を担保した施策の検討などを目的とし研究を実施した。

今後、本研究班においても、病態の解明、新規治療の開発の推進などに加えて、これらの課題の克服に努めていくことが必要である。

Ａ．研究目的

平成27年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（以下、難病法という。）に基づき、指定難病患者への医療費助成や、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業等が実施されている。特定疾患治療研究事業（旧事業）の対象疾病は56疾病から、現在338疾病にまで指定難病は増加した。腎臓病領域においては、新たにIgA腎症、一次性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎などの本研究班の対象疾患も含めて指定難病の対象となった。腎臓病では、重症度分類はCKD重症度分類ヒートマップを共通に用いていることも特徴である。加えて、小児期からの移行医療も重要な視点であり、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会等の学会並びに指定難病に関連する研究班との連携もはかられている。

しかしながら、希少な疾病であり診断が難しい疾患もあり、指定難病の申請率が想定を下回っている等、必ずしも普及・啓発が十分とはいえない現状がある。また、指定難病の増加に伴い、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていないこと、難病患者のデータベースが研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。本研究班では、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。

Ｂ．研究方法

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15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15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。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては、個人情報を入手・使用する可能性はないと考える。しかし、個人情報を入手した場合は、ヘルシンキ宣言（世界医師会、2013、ブラジル修正）および文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。データはすべて匿名化し、個人識別に関するデータは個人識別情報管理分担者が管理する。データは専用コンピュータ-にて一括管理を行う。また、各症例の解析情報の管理も専用コンピュータ-に一括して保存し、部外者のアク

セスを禁じる。本研究で得られた成果を公表する際は，参加者個人を特定できない形にする。

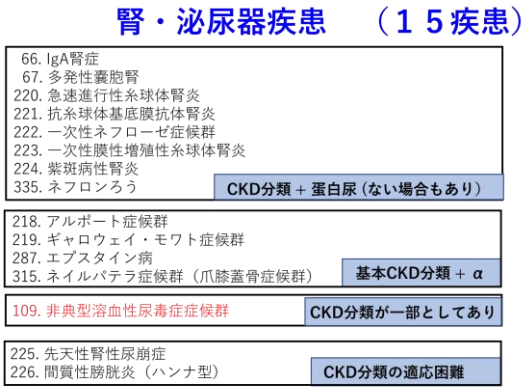
C．研究結果

①においては、2022 年 1 月に日本腎臓学会が主催で実施した「JSN 公的研究班　合同発表会」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についてなどを普及・啓発の一環として周知した。

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。図 1 に示すように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 15 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。図 1 に示すように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。

（図 1）



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。

D．考察

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。

E．結論

腎臓病領域の指定難病はまさにこの成田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する。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したい。

F．研究発表

１．論文発表

1) Miyajima Y, Toyama T, Mori M, Nakade Y, Sato K, Yamamura Y, Ogura H, Yoneda-Nakagawa S, Oshima M, Miyagawa T, Usui S, Oe H, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Sakai Y, Furuichi K, Wada T. Relationships between kidney dysfunction and left ventricular diastolic dysfunction: a hospital-based retrospective study. J Nephrol 34(3):773-780, 2021

2) Tsuruya K, Hayashi T, Yamamoto H, Hase H, Nishi S, Yamagata K, Nangaku M, Wada T, Uemura Y, Ohashi Y, Hirakata H. Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study. Clin Exp Nephrol 25(5):456-466, 2021

3) Hoshino J, Tsunoda R, Nagai K, Kai H, Saito C, Ito Y, Asahi K, Kondo M, Iseki K, Iseki C, Okada H, Kashihara N, Narita I, Wada T, Combe C, Pisoni RL, Robinson BM, Yamagata K. Comparison of annual eGFR decline among primary kidney diseases in patients with CKD G3b-5: results from a REACH-J CKD cohort study. Clin Exp Nephrol 25(8):902-910, 2021

4) Muso E, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Saito T, Mune M, Sugiyama S, Iino Y, Hirano T, Hattori M,

Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Oda H, Mori K, Kimura H, Ito O, Nishiyama A, Maruyama S, Inagi R, Fujimoto S, Tsukamoto T, Suzuki Y, Honda H, Babazono T, Tsuruya K, Yuzawa Y. Favorable therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for nephrotic syndrome with impaired renal function. Ther Apher Dial 26(1):220-228, 2022

5) Okubo R, Kondo M, Tsunoda R, Nagai K, Kai H, Saito C, Hoshino J, Okada H, Narita I, Wada T, Kashihara N, Robinson B, Yamagata K. Physical functioning in patients with chronic kidney disease stage G3b-5 in Japan: the Reach-J CKD cohort study. Nephrology (Carlton) 26(12):981-987, 2021

6) Abe T, Matsuo H, Abe R, Abe S, Asada H, Ashida A, Baba A, Eguchi K, Eguchi Y, Endo Y, Fujimori Y, Furuichi K, Furukawa Y, Furuya M, Furuya T, Hanafusa N, Hara W, Harada-Shiba M, Hasegawa M, Hattori N, Hattori M, Hidaka S, Hidaka T, Hirayama C, Ikeda S, Imamura H, Inoue K, Ishizuka K, Ishizuka K, Ito T, Iwamoto H, Izaki S, Kagitani M, Kaneko S, Kaneko N, Kanekura T, Kitagawa K, Kusaoi M, Lin Y, Maeda T, Makino H, Makino S, Matsuda K, Matsugane T, Minematsu Y, Mineshima M, Miura K, Miyamoto K, Moriguchi T, Murata M, Naganuma M, Nakae H, Narukawa S, Nohara A, Nomura K, Ochi H, Ohkubo A, Ohtake T, Okada K, Okado T, Okuyama Y, Omokawa S, Oji S, Sakai N, Sakamoto Y, Sasaki S, Sato M, Seishima M, Shiga H, Shimohata H, Sugawara N, Sugimoto K, Suzuki Y, Suzuki M, Tajima T, Takikawa Y, Tanaka S, Taniguchi K, Tsuchida S, Tsukamoto T, Tsushima K, Ueda Y, Wada T, Yamada H, Yamada H, Yamaka T, Yamamoto K, Yokoyama Y, Yoshida N, Yoshioka T, Yamaji K. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. Ther Apher Dial 25(6):728-876, 2021

7) Imasawa T, Saito C, Kai H, Iseki K, Kazama JJ, Shibagaki Y, Sugiyama H, Nagata D, Narita I, Nishino T, Hasegawa H, Honda H, Maruyama S, Miyazaki M, Mukoyama M, Yasuda H, Wada T, Ishikawa Y, Tsunoda R, Nagai K, Okubo R, Kondo M, Hoshino J, Yamagata K. Long-term Effectiveness of a Primary Care Practice Facilitation Program for Chronic Kidney Disease Management: An Extended Follow-up of a Cluster-Randomized FROM-J Study. Nephrol Dial Transplant, in press

２．学会発表

なし

Ｈ．知的財産権の出願･登録状況

なし