厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和３年度　分担研究報告書
難治性腎障害に関する調査研究

岡田 浩一　埼玉医科大学・腎臓内科学
古市　賢吾　金沢医科大学・腎臓内科学
鈴木　仁　順天堂大学・腎臓内科学
臼井　丈一　筑波大学・医学医療系腎臓内科学
和田　健彦　東海大学・腎内分泌代謝内科
西尾　妙織　北海道大学病院・内科Ⅱ

研究要旨
難治性腎疾患（IgA 腎症、急速進行性腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎）診療ガイドライン 2020 の臨床現場への普及促進および海外への情報発信のため、重要な内容についての GL ダイジェスト英訳版を投稿・CEN に掲載、視覚情報をまとめた GL エッセンス版を作成・HP で公開した。また 2020 年版ガイドラインの普及状況の把握のための腎臓専門医アンケートを実施した。さらに患者・家族向けの療養ガイド作成にむけて章立てを作成、ドラフト執筆に着手した。

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。そこで診療ガイドライン分科会では、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を改訂・発表し、さらに海外へも情報発信する。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。

B．研究方法

① 4疾患に関するガイドライン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、国際的な情報発信のため、ダイジェスト版の英訳版を作成し、学術雑誌に投稿し、掲載をめざす。

② 各 GL に記載されている重要な視覚情報を、スマートフォンにダウンロードして活用できるスタイルに整形し、GL エッセンス版として HP 上で公開し、ベッドサイドでの利活用を促進する。

③ 各 GL の推奨がいかに臨床現場に普及しているか、また実際に活用している利用者の意見を調査するため、腎臓専門医を対象とした WEB 上でのアンケートを実施する。

④ 各 GL の推奨に沿った治療をうける難病患者およびその家族に向けた、疾患とその治療の理解と自己管理を促進するための療養ガイドを作成する。その際、難病申請による医療費の公費負担に関する情報も提供する。

⑤　本研究班が作成、発表してきたガイドライン 2014,2017,2020 の推奨が臨床現場においていかに普及し（プロセス評価）、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（アウトカム評価）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。

（倫理面への配慮）
既に公開もしくはＤＢ収録されているテキスト、論文やデータの活用であり、倫理面での問題はない。

Ｃ．研究結果

①昨年度に作成した難病 4 疾患ガイドライン 2020 のダイジェスト版を国際情報発信のために英訳し、CEN へ投稿して採択され、2021 年 12 月号に同時掲載となった。（添付資料１～４）

②難病４疾患ガイドライン 2020 のベッドサイドでの利活用を促進するため、画像情報を主体としたエッセンス版を作成し、スマホ対応のフォーマットで成田班 HP に公開した。（資料５）
(http://jin-shogai.jp/policy/index.html)

③難病４疾患ガイドライン 2020 の普及度に関する WEB アンケートを腎臓専門医を対象に実施した。（IgA 腎症、ネフローゼ症候群：2021 年 11～12 月、RPGN、PKD：2021 年 12 月～2022 年 1 月）解析の終了したネフローゼ症候群に関しては、45 都道府県 310 施設に勤務する 434 人から回答を得た。一次性膜性腎症を疑う腎生検不能例での抗 PLA2R 抗体測定（CQ1）について、179 人（41.2%）が実施しないと回答し、理由として「原資の確保困難」が最多（63.1%）であった。微小変化群でのシクロスポリン併用療法（CQ2）は、二回目再発時には 400 人中 300 人（75.0%）が行うと回答した。ステロイド抵抗性の一次性巣状分節性糸球体硬化症でのシクロスポリン使用（CQ3）は、387 人中 323 人(83.7%)が実施すると回答した。一次性膜性腎症の初回治療での免疫抑制薬（ステロイド以外）の使用（CQ4）は、403 人中 137 人(34.0%)が実施すると回答した。

④難病４疾患ガイドライン 2020 の推奨に沿った、患者・家族向けの平易な療養ガイドの作成に着手し、章立てを確定し、現在、執筆中である。

1）IgA 腎症章立て案
1.「IgA 腎症」とはどのような病気ですか
2. この病気の原因はなんですか
3. 性別や年齢によって、この病気になりやすさはありますか
4. 遺伝することはありますか
5. どのような症状がでますか
6.　診断にはどのような検査が必要ですか
7. どのような経過をたどるのでしょうか
8. どのような治療法がありますか（入院の必要性、日数など）
9.　成人と小児で治療法に違いがありますか
10. 治療すれば治りますか
11. 治療によって副作用などありますか
12. 日常生活での注意点はありますか（肥満/運動/喫煙等）
13.　食事の注意点はありますか（減塩/たんぱく質制限）
14.　医療費や公費負担

2）PKD 章立て案
1. ADPKD とはどの様な病気ですか？(疫学、遺伝、機序も含める)
2. ADPKD の主な症状について教えて下さい。
3. どのよう検査が必要ですか？　（何科を受診すればよいのか？遺伝子検査はできますか？）
4. どのように進行していくのですか？
5. 日常生活で注意することを教えて下さい。(水分のとり方:種類・量など、サプリメント、飲酒、運動、喫煙等)
6. 血圧の治療について教えて下さい。

7. トルバプタンについて教えて下さい。（トルバプタン服薬上での水分のとり方：種類・量など）
8. 脳動脈瘤について教えて下さい。
9. 肝嚢胞について教えて下さい。
10. 嚢胞感染について教えて下さい。
11. 難病申請について教えて下さい。（身体障害者申請も含めて）
12. 腎移植・透析につて教えて下さい。（透析導入の目安となる状況は）
13. 遺伝カウンセリングについて教えて下さい。
14. ADPKD とはどの様な病気ですか？
15. ARPKD はどの様に診断されますか？
16. ARPKD の治療について教えて下さい。

3) RPGN 章立て案
1. RPGN とはどんな病気ですか？
2. RPGN になると、どのような症状が出ますか？
3. RPGN はどのように診断し、どのような検査が必要ですか？
4. 医師から腎生検をすすめられました。腎生検でどのようなことがわかるのでしょうか？
5. RPGN と診断されたら、どのような治療が必要ですか？
6. ANCA 関連腎炎と診断されました。どのような治療がありますか？
7. 抗 GBM 抗体腎炎と診断されました。どのような治療がありますか？
・ステロイド
・シクロフォスファミド
・リツキシマブ
・アザチオプリン
・血漿交換療法
・その他
8. RPGN になると、将来どうなるのでしょうか？
9. この病気の再燃を発見するにはどうするのですか？
10. RPGN と診断されたら、日常生活でどのような注意が必要ですか？
11. 医療費や公費負担

4)ネフローゼ症候群章立て案
1. ネフローゼ症候群とはどんな病気ですか？
2. ネフローゼ症候群の原因にはどのようなものがありますか？
3. ネフローゼ症候群は完治するでしょうか？治療にはどれくらいの期間かかりますか？
4. 再発しますか？再発したと思ったらどうすれば良いですか？
5. なぜ たんぱく尿が出るとよくないのですか？
6. 診断のために腎生検は必要ですか？
7. どのようなときにどのような医療機関を受診したらよいでしょうか？
8. どのような治療方法がありますか？
9. ステロイド療法の副作用にはどのようなものがありますか？その対策は？
10. ステロイド以外にどのような免疫抑制薬を使いますか？副作用には何がありますか？
11. 運動をしてもよいですか？それとも、安静にしていた方がよいですか？
12. 仕事や学業の制限は必要ですか？
13. 食事に関する注意点を教えて下さい。
14. どのようなことが再発のリスクになりますか？日常生活で気をつけるべき点について教えて下さい
15. 妊娠へ影響しますか？子どもに遺伝しますか？
16. 公費助成と必要な手続きについて教えて下さい。
17. ネフローゼ症候群では、新型コロナウイルスの重症化リスクが高いでしょうか？

⑤難病 4 疾患ガイドラインで継続的に推奨されている標準治療に関して、臨床個人調査票データベースおよび J-CKD-DBEx を用いた QI 調査に着手した。
臨個票データベースを用いる QI：
１）RPGN：年齢 70 歳未満で腎機能を問わず免疫抑制薬あるいはリツキシマブの併用割合は 43.6%、年齢は問わず血清クレアチニン 6.0 mg/dL 以上あるいは肺胞出血を呈する症例での血漿交換療法の併用割合は 22.9%であった。
２）ネフローゼ症候群：MCNS のステロイド

抵抗性あるいは再発例におけるシクロスポリンとステロイドの併用割合は71.2%、ステロイド抵抗性の FSGS におけるステロイドにシクロスポリン追加した割合は67.4%、膜性腎症のステロイド抵抗性例におけるステロイドにシクロスポリン追加した割合は59.3%であった。

３）PKD：降圧療法の実施率は約 90%、トルバプタン使用率は約60%、脳動脈瘤スクリーニング実施率は約70%であった。

J-CKD-DBEx を用いる QI:

１）IgA 腎症：尿蛋白≧1.0 g/日かつ CKD ステージ G1～3b の IgA 腎症患者のうち、RA 系阻害薬投与されている割合、尿蛋白≧1.0 g/日かつ CKD ステージ G1～3b の IgA 腎症患者のうち、RAS 阻害薬投与群、非投与群間での、蛋白尿＜0.5g/gCr を達成している割合の比較と ΔeGFR の差異（解析中）（ただし、ステロイド投与例は除外する）

２）ネフローゼ症候群：ステロイド抵抗性あるいは再発性の微小変化型ネフローゼ症候群として，

① 病名として微小変化型ネフローゼ症候群が登録されている，かつ，

② 微小変化型ネフローゼ症候群の病名開始日から 1 年以上経過してから，尿蛋白定性 1+以上、または尿蛋白定量 0.3 g/日以上の検査結果が 1 回でも存在するもののうち，シクロスポリンが処方されている割合（解析中）

尿蛋白陽性が持続するネフローゼ症候群として，

① 病名としてネフローゼ症候群が登録されている，かつ，

② 病名として微小変化型ネフローゼ症候群が登録されていない，かつ，

③ ネフローゼ症候群の病名開始日から 1 年以上経過してから,尿蛋白定性1＋以上、または尿蛋白定量 0.3 g/日以上の検査結果が 1 回でも存在するもののうち，RA 系阻害薬が処方されている割合（解析中）

３）PKD: eGFR＞15mL/min/1.73m2 以上の ADPKD 患者のうち、トルバプタン治療が実施された割合、高血圧を伴う ADPKD 患者で RAS 系阻害薬治療が実施された割合、ADPKD の嚢胞感染治療にニューキノロン系抗菌薬が使用された割合（いずれも解析中）

D．考察

本研究班ではガイドライン 2020 の普及と利活用の促進（特に患者・家族を含める）およびこれまでの推奨（標準治療）の普及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。

まず GL 推奨の普及と利活用の促進のため、本年度はダイジェスト英訳版とスマートフォン対応エッセンス版を作成し、前者は CEN に採択され、後者は成田班 HP 上で公開した。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、何らかの方法で現場からの意見を聴取して評価したい。

専門医を対象としたアンケート調査は解析中であるが、おおむね各ガイドラインの推奨・治療アルゴリズムは臨床現場に受け入れられている状況が示唆された。アンケートの解析結果は学会報告および論文化を予定している。

療養ガイドについても新しい試みであり、患者および家族の目線で、その疑問に答えるＱ＆Ａ形式を採用している。今後、ドラフトの段階で患者代表に査読いただく予定である。

プロセス評価およびアウトカム評価については、J-CKD-DBEx と臨床個人調査票 DB 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、またネフローゼ症候群についてもある程度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、正確に該当患者を抽出することは困難であり、IgA

腎症およびPKDも含めて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。後者については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いている。

Ｅ．結論

難治性腎疾患に関する最新エビデンスに沿った２０２０年版ガイドラインの推奨を英訳により海外に発信し、またダイジェスト版およびスマホ対応エッセンス版を研究班ＨＰに公開することで普及を促進した。
ガイドライン出版１年後の時点でその普及状況に関する専門医を対象としたＷＥＢアンケートを実施し、おおむね良好な普及状況であった。リアルワールドデータを用いた解析でも、２０１４年版ガイドラインから引き続く推奨については、良好な遵守状況であることが示唆された。ただしいくつかの問題点がアンケートおよびＤＢ解析より明らかとなっており、次期ガイドライン改訂に向けての改善点として提言したい。

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

1. Nishiwaki H, et al. Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study group. Incidence and factors associated with prescribing renin-angiotensin-system inhibitors in adult idiopathic nephrotic syndrome: A nationwide cohort study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 May;23(5):999-1007.
2. Nishio S, et al. Committee of Clinical Practical Guideline for Polycystic Kidney Disease 2020. A digest from evidence-based Clinical Practice Guideline for Polycystic Kidney Disease 2020. Clin Exp Nephrol. 2021 Dec;25(12):1292-1302.
3. Usui J, et al. Committee of Clinical Practical Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. A digest of the evidence-based Clinical Practice Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. Clin Exp Nephrol. 2021 Dec;25(12):1286-1291
4. Wada T, et al. Committee of Clinical Practical Guideline for Nephrotic Syndrome 2020. A digest of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Nephrotic Syndrome 2020. Clin Exp Nephrol. 2021 Dec;25(12):1277-1285.
5. Suzuki H, et al. Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020. A digest from evidence-based clinical practice guideline for IgA nephropathy 2020. Clin Exp Nephrol. 2021 Dec;25(12):1269-1276.
6. Kai H, et al. A case of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis during the first trimester of pregnancy. Intern Med 60: 765-770, 2021
7. Kaneko S, et al. Epidemiology and treatment changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. Clin Exp Nephrol 26; 234-246, 2021
8. 臼井丈一、他. 急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の腎予後・生命予後. 腎臓内科 13; 737-742,2021
9. 臼井丈一. 抗糸球体基底膜抗体病. 臨床放射線増刊 66; 1179-1184, 2021
10. 荒川洋、臼井丈一. 抗糸球体基底膜抗体腎炎の病態・診断・治療. リウマチ科 66;558-564, 2021
11. 臼井丈一. 急速進行性腎炎症候群の疫学・予後－わが国の解析より. 腎と透析 91; 357-360, 2021
12. Fajol A, et al. Acute cardiac overload does not induce cardiac or skeletal expression of fibroblast growth factor 23 in rats. Cardiovasc Endocrinol Metab 10(4); 204-209, 2021
13. Doi K, et al. A novel method for successful induction of interdigitating process formation in conditionally immortalized podocytes from mice, rats, and humans. Biochem Biophys Res Commun 570; 47-52, 2021
14. Komaba H, et al. Relapse of Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Am J Kidney Dis 78(3); 469-470, 2021
15. 和田健彦. OnconephrologyにおけるAKI. 日内会誌 110(5); 935-941, 2021
16. Ohyama Y, et al. Aberrantly Glycosylated IgA1 in IgA Nephropathy: What We Know and What We Don't Know. J Clin Med 10; 3467, 2021
17. 小松弘幸、藤元昭一. 成人・高齢紫斑病性腎炎（IgA血管炎に伴う腎炎）コホート研究. 腎臓内科 13; 750-758, 2021

18. 鈴木祐介、二瓶義人、鈴木　仁. IgA腎症の病因解明と治療の進歩. 日内会誌 9, 2021
19. 鈴木　仁. IgA腎症の免疫異常. 日腎会誌 63; 250-256, 2021
20. 鈴木　仁. 一般診療でも遭遇する腎臓の指定難病-IgA腎症. 内科 128; 1035-1040, 2021

２．学会発表

1. Koike K, et al.: Clinicopathological prognostic stratification for renal survival in the Japanese IgA nephropathy prospective cohort study (J-IGACS). 16th International Symposium on IgA Nephjropathy. Prague, Czech (Virtual), 2021
2. Suzuki H: What biomarkers are on the horizon that may help risk stratify patients with IgAN? 16th International Symposium on IgA Nephjropathy. Prague, Czech (Virtual), 2021
3. 小松弘幸、他: 成人紫斑病性腎炎に対する扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法の効果　～J-RBR二次コホート研究のPost-hoc解析. 第64回 日本腎臓学会. 横浜, 2021
4. 鈴木　仁: シンポジウム4「腎疾患におけるcontroversy」:「IgA腎症の病態からみた治療の妥当性」第51回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2021
5. 和田健彦:オンコネフロロジーの使命と課題：薬剤師と腎臓医の役割を考える. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会. 仙台、2022
6. 和田健彦: 一次性膜性腎症をステロイド単独療法で治療すべきか？ 第51回日本腎臓学会東部学術大会. 東京、2021
7. 髙橋真由美、臼井丈一、他.：RPGN全国アンケート調査二次研究：IgA腎症およびIgA血管炎の生命・腎予後の検討、第64回日本腎臓学会学術総会、横浜、2021
8. 臼井丈一：シンポジウム4、重症AAVに対する血漿交換療法、第51回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2021

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