

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・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
俣田 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) /J-KDR (日本腎臓病レジストリ))、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巣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。

(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 (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っている。

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。ダイジェスト版を国際情報発信のために英訳し、Clinical and Experimental Nephrology に掲載されている。さらに、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た。スマホにて閲覧できるフォーマットであり、本研究のHPにて公開している。普及度に関するアンケート調査を行なった。推奨されている標準治療に関して、臨床個人調査票およびJ-CKD-DBExを用いたQI調査、患者・家族向けの療養ガイドの作成に着手している。

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、研究に活用している。

(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を期待され、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で現在行なっている小児期、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の調査では、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を明らかにして、小児期発症ESKD患者の医学的予後のみならず社会・心理・精神的予後に向けたより良質な医療の継続と社会支援が可能になると期待できる。本研究で得られた結果は、小児期発症ESKD患者の医学的予後のみならず社会的、心理・精神的予後の向上につながるものと考えている。

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。ダイジェスト版およびスマホ対応エッセンス版を本研究班HPに公開し、普及を促進している。専門医を対象としたアンケート調査では、普及状況は良好であり、リアルワールドデータを用いた解析でも以前のガイドラインからの推奨は、良好に遵守されていた。しかしながら、アンケート調査、データベース解析により問題点も明らかになりつつあり、次期ガイドライン改訂に向けての改善点となりうると考えられる。

「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、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、2年目であり、計画通りに進捗されている。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、移行医療の啓発・普及に対する取り組み、2020年度版ガイドラインの普及を着実に進めていく。

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、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、患者のQOL向上が期待できる。

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、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）/J-KDR（日本腎臓病レジストリ））、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巣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統括しながら、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：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 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：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（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4年分のデータ解析
- ② 旧システム登録の10年間の追加解析
- 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
- ⑥ ERA-EDTA IWG と JSN の合同企画（ヨーロッパと本邦における IgA 腎症の臨床的特徴の比較調査研究）

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」
- ③ RPGN 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 JNCNS-拡大研究に関する倫理申請、コホートメーカー作成
- ③ JNCNS データを用いた新規研究の公募
- ④ 希少疾患レジストリ：MPGN, C3 腎症
- ⑤ 成人期発症の難治性のネフローゼ症候群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
- ⑨ コロナワクチンとネフローゼ症候群発症・再発に関するアンケート調査

上記について検討を行なっている。

4.多発性嚢胞腎 WG

- ① 多発性嚢胞腎難病臨床調査個人票による家族歴と診療ガイドライン遵守率の検討
- ② 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における脳動脈瘤の発症とスクリーニングの実態調査
- ③ Body mass index (BMI) と 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)

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」（Japanese National Registry of PKD: JRP）：前向きコホート研究
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）を調査解析する。

<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。

- ① 4 疾患に関するガイドライン 2020 の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 各ガイドライン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、ガイドラインエッセンス版としてホームページ上で公開し、ベッドサイドでの利活用を促進する。
- ③ 各ガイドラインの推奨がいかに関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 各ガイドライン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いかにか普及し（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）

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 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 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 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。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、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 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、疾患内訳を明らかにした。
- 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 2020 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 2020 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。デジタル画像ファイルは、規格の統一性がないため、すべての会社のデジタル画像の閲覧する統一したビューアがない。別サーバーの立ち上げによって、各社のビューアに対応する必要があり、整備を行っている。

1.IgA 腎症 WG

- ① 組織学的重症度、臨床的重症度、透析導入リスク群別にみた腎予後では、性別、腎生検時の年齢、尿蛋白量、eGFR、平均血圧、高度血尿、血清尿酸値、および扁桃・ステロイド・レニン-アンジオテンシン系阻害薬による初期治療を調整因子とした Cox 多変量解析でも HG、CG、RG いずれも有意に腎予後と相関した。組織学的重症度、臨床的重症度、透析導入リスク群別にみた尿異常寛解では、HG、CG、RG のいずれの分類においても重症度が増すごとに有意に尿蛋白寛解の頻度は減少した。Cox 多変量解析においても有意に尿蛋白寛解と相関した。一方、血尿については重症度が増加することで寛解の頻度は低下する傾向はみられるものの蛋白尿寛解ほど強い相関は認めなかった。
- 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。多施設大規模後方視的観察研究で得られたデータセットをもとに、ワーキンググループメンバー各施設より応募を募り、二次研究を推進していく。現在、二次研究を 15 施設で実施しており、森山らが扁桃パルス療法のプロトコルの違いが腎予後に及ぼす影響に関する報告を Clin Exp Nephrol に行った。

- ③ 登録期間中（2015 年 10 月～2016 年 3 月末）に計 7 施設から 636 例の登録があった。2017 年にデータクリーニングを行い研究事務局への提出を完了した。2019 年 4 月にレジストリ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、腎生検時の年齢、eGFR、血圧（MAP）、尿蛋白、Oxford 分類（MEST score）、内服薬（RAS 阻害薬、免疫抑制薬）使用の有無、人種（Caucasian, Japanese, Chinese）を変数として用い、腎生検から 5 年後の 50% の eGFR 減少の予測モデルを算出し（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 日本から登録した成人 IgA 血管炎は計 76 例であった。現時点で、症例登録、臨床 Data の送付は終了しており、腎生検標本の Virtual slides は病理解析責任者の Dr Mark Haas に送付済みである。2021 年 4 月時点で、腎生検標本の Virtual slides は病理班（責任者：Dr Mark Haas）での解析が終了。2022 年 1 月時点で臨床 Data と病理 Data を併合し、Dr Sean Barbour により併合 Data の Cleaning 中である。本 Project 全体の参加症例数は 679 例（成人 249 例、小児 430 例）である。
- ⑤ 各データベースについて EDC システムへの展開を行い、各項目について SDTM マッピングを行った。データベースユーティリティ（REDCap2SDTM）を用いてデータを結合し、統計ソフトを用いて記述統計量の算出を行った。データベースの結合は迅速に行われ、算出された記述統計量は従来の方で行った結果と同一であった。
- ⑥ ヨーロッパから 437 症例、日本から 470 症例が登録され、臨床情報の比較検討を行った。腎生検時に eGFR が 20% 以上低下している症例は、ヨーロッパで約 20%、日本で約 8%、また、ネフローゼ症候群を呈する症例は、ヨーロッパで約 21% と日本の 4% に比し

て明らかに頻度が高く、日本では、比較的早期に IgA 腎症が診断されていることが示唆された。また、上気道炎後の肉眼的血尿は、ヨーロッパで約 23%、日本では約 29% と、日本で若干高い傾向がみられた。一方で、セリアック病、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群などの腸管関連疾患の合併率はヨーロッパで約 17% と高値であるのに比し、日本ではわずか 1% であった。治療内容について、RAS 阻害薬の使用率はヨーロッパで約 66%、日本で約 53% とヨーロッパでよりメインで使用されている傾向がみられた。一方で、ステロイド薬の使用率はヨーロッパでは約 8% であるのに比し、日本では約 60% とステロイド薬の使用率に大きな乖離があることが明らかとなった。

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）。また維持療末期である 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。
- ② 2007～2017 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ると、RPGN の 92.5% は高リスク（赤ゾーン）群に該当した。現在 10 年間の成果の論文化を進めている。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。2021 年の登録症例の 9.7% が RPGN であり、RPGN 症例の登録数が増加していた。2021 年に登録された RPGN 398 例の内訳を明らかにしている。
- ③ 1989～2011 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、集計調査を行い、今年度、その成果を発表した。RPGN 全体の 2 年生存率、2 年腎生存率は、いずれも統計学的に Group 間の

比較で有意に改善傾向にあった。また ANCA 関連 RPGN 症例群でも同様の傾向にあった。RPGN 治療指針初版で作成された臨床重症度分類は近年の E 群においても生存、腎生存ともに層別化が可能であった。抗 GBM 抗体型 RPGN 群に関しては、調査開始以来近年まで腎生存率に改善が認められていない。

- ④ RPGN 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 22ORPGN、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った。しかし、提供を受けたデータベースを確認したところ、指定難病 22ORPGN、221 抗糸球体基底膜腎炎に関して、提供データ数が限られていたため、解析は困難であると判断した。その代替えとして、43MPA、44GPA の提供データから ANCA 関連 RPGN を抽出し解析を進める方針とした。現在、医薬基盤研究所にてデータクレンジングが進められている。

3. ネフローゼ症候群 WG

- ① 374 名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とし、5 年間のデータを固定し、解析を行った。免疫抑制薬処方地域差やアウトカムについては既に報告していたが、免疫抑制療法前の尿蛋白 ≥ 3.5 g/日の ≥ 18 歳の MCD 患者 114 人を対象とし、2 か月以内の寛解予測因子や再発予測因子を解析した。また、免疫抑制療法前の尿蛋白 ≥ 3.5 g/日の ≥ 18 歳の MCD 患者 113 人を対象として治療開始前の AKI や eGFR と寛解について解析を行った。さらに、免疫抑制療法前の尿蛋白 ≥ 3.5 g/日、2 ヶ月以内に寛解した ≥ 18 歳の MCD+FSGS 患者 106 人を対象に寛解までの期間と再発の関連について解析を行った。現在、いずれも論文投稿中である。日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリ/腎生検レジストリ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 JNSCS-Ex 研究として、予後調査を行うこととした。各施設で倫理委員会を申請・認可がほぼ全施設で終了し、今後解析を行う予定としている。
- ② JNSCS 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。JNSCS 拡大研究においても、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、limited β 版のリリースを準備している。pJNSCS として、巣状分節性糸球体硬化症や微小変化群について、病理組織学的評価を予定している。

- ③ JNSCS 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 レジメンの治療が行われている。
- ④ J-RBR に登録された MPGN の臨床像の特徴については既に報告していたが、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（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。今年度は、後向き研究として、原発性 MPGN 67 例、C3 腎炎 14 例の予後を解析し、C3 腎炎は若年で尿所見・腎機能障害が軽微で腎予後が良い傾向を認めていたことを報告した。
- ⑤ 2017 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サン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。2022 年 2 月現在、投与 54 例と順調に進捗している。付随研究として TCR、BCR のレパトア解析も計画している。

- 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。2022 年 2 月末現在 276 例 (MCD 116 例、FSGS 19 例、膜性腎症 97 例、MPGN/C3 腎症 7 例、ループス腎炎 37 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、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。今年度は、診療ガイドライン遵守状況 (Quality Indicator 調査) を行い、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 (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 (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 (59.3%) が明らかとなった。
- ⑨ 腎臓学会評議員にアンケート調査を行い、27 例の新規発症・再発を認め、これらについて

解析を行った。結果を腎臓学会 HP で周知し、現在論文投稿中である。

4.多発性嚢胞腎 WG

- ① 高血圧患者は全体の 85.8%であり、降圧療法は 92.3%の症例が受けていたが、高血圧患者の降圧目標 (140/90mmHg 未満、尿たんぱく陽性者 130/80mmHg 未満：2017 ガイドライン推奨グレード 2C) 達成者が 39.8%であった。特に若年者ほど、降圧療法施行率および降圧目標達成率が低かった。トルバプタンの処方率は 51.3 %、脳動脈瘤スクリーニング率は 69.3 %であった。
- ② 現在までの対象患者 632 人が登録されている。脳動脈瘤有病率は、観察期間終了時 102/632 例 (16.1%)。観察開始時 50/632 例 (7.9%) であった。現在登録期間中であり、今後さらに登録数を増やして解析する。
- ③ 本研究は、後ろ向き観察研究である。データソースとして United States Renal Data System (USRDS) と日本透析医学会 (JSDT) のデータベースを利用する。対象患者：2007 年 1 月から 2008 年 12 月に日本または米国で透析導入された患者で、JSDT または USRDS のデータベースに登録されている ADPKD 患者を対象とする。JSDT では、通常、透析導入時の患者の特徴を調べていないが、2006 年、2007 年に全国調査を行い透析導入時患者臨床情報を収集しているため、この年度のデータを用いて分析をする。主要評価項目は透析導入時の患者年齢、副次評価項目は患者 BMI である。現在 United States Renal Data System (USRDS) のデータベース回収は終了し、日本透析医学会のデータベース取得に向けて学会の承認を申請している。
- ④ G5 期での腎機能低下速度は、G5 期以前にトルバプタン内服していた群で 中央値 $-4.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、非内服群で $-3.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であり、G5 期以前のトルバプタン内服の有無で G5 期での腎機能低下速度に有意な影響を認めなかった ($p>0.05$)
- ⑤ 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり、患者登録期間は最終登録後 5 年、追跡登録期間は 10 年。ADPKD 1,000 例、ARPKD 50~100 例を目標登録患者数とする。ADPKD、ARPKD いずれも REDCap に登録し、患者同意については亡くなった患者さんもオプトアウトで登録する。遺伝子検査が行われている症例については、遺伝子診断も登録する。

5.移行(Transition)WG

現在、1) 医学的・社会的アウトカムに関する調

査(後ろ向き観察研究)では169例、2) うつとQOLの調査(前向き横断研究)では40例の調査結果が回収されている。2022年6月末まで調査は継続しつつ、解析を進め英語論文化する。

<診療ガイドライン分科会>

- 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
- 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。
- 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。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。
- 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。

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4,344例(28.3%)と最多であった。次いで、血管炎症候群は1,603例(10.4%)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10.9%と、65歳以上よりも腎生検の診断割合は多かった。MCNSはほとんどが臨床診断でネフローゼ症候群であったが、MN、MPGNでは非ネフローゼ症候群が増えた。一次性ネフローゼ症候群の内訳は、MCNSは18歳以下では約87%であったが、65歳以上においても約31%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5.3%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。特に、臨床診断がネフローゼ症候群のうち、5-9歳の10%程度がIgA血管炎であったが、その他の年代は1%程度であった。
- ③ IgA腎症の新規受領患者数が2019年度(推計7100-8000人)よりやや減少したが、その他の疾患の病型別構成比には前年度比で大きな変動は見られなかった。IgA腎症は健診が診断機会となることが相対的に多いため、COVID19感染症流行に伴う健診受診機会の減少等の影響を注意深く継続的に観察してゆく必要があると考えられる。

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は、腎予後、尿蛋白寛解を識別できる妥当な予後分類と考えられた。
- ② 今後も継続して二次研究を推進していく方針である。
- 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る。

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、2019年11月に行われた ASN Kidney Week 2019 で発表した。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。今後は、データ構造の検討、参加施設を中心とした2次研究の展開など、発展的な取り組みを予定している。

- 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り、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。今年度は、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。今後はこれらの知見を踏まえ、本邦における IgA 腎症レジストリ構築におけるスタンダードを目指す。
- ⑥ ヨーロッパでは腸管関連疾患の合併率が高く、一方で日本では、上気道炎後の肉眼的血尿の頻度が高いことが示され、IgA 腎症の病態における扁桃あるいは腸管を主とする粘膜免疫応答異常に相違がある可能性が示唆された。

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。

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が運用している JKDR/JRBR は、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに有用な疾患データベースである。JRBR の臨床診断で 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ぐ3番目の頻度を占め、病型別では MPO-ANCA 陽性腎炎で RPGN の約半数を占めることが示された。さらに MPO-ANCA 陽性腎炎において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、CKD 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我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。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。また、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、最新の年代では初めて診断時の腎機能の有意な改善とともに全体の腎予後の改善の兆しを認めた。しかし一方で重症例、特に抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は依然改善していないことも明らかとなった。抗 GBM 腎炎に対する予後改善に向けた診療の確立は急務である。早期発見・治療開始、血漿交換療法を含む徹底した積極的治療介入の順守を引き続き促すとともに、国内年間新規発症150例と

推定される非常に稀少な難病であるため、将来想定されるオーファンドラッグ開発へのアプローチをより容易かつ確実にするための症例集積のための施設ネットワークを構築することが必要である。

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 の占める割合は 1.5%に達しており年々増加している。日本人全体の高齢化がその背景にあると推察でき、高度腎障害症例の生命予後の改善以外に、RPGN 症例においても維持治療期の CKD 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、新規治療法が開発が求められている。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。

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、寛解や再発のリスク因子等を検討した。現在、JNSCS の解析を 15 年間観察する 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-In, pJNSCS 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として MPGN について論文報告を行ったが、C3 腎症についてもレジストリ登録を開始し、順次解析を行った。コロナワクチンとネフローゼ症候群新規発症・再発に関するアンケート調査を行うとともに、臨床個人票を用いた QI 解析も行った。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の投与に関する臨床研究についても順調に症例登録を行った。今年度より新規に採択された AMED 研究「難治性腎疾患の疾患・重症度分類の再定義に向けた研究開発」(代表者：丸山彰一先生) 研究とも連携を進めている。

4.多発性嚢胞腎 WG

- ① 本邦の難病指定患者における降圧薬処方率は約 90%であったが、高血圧患者の降圧目標 (140/90mmHg 未満、尿たんぱく陽性者 130/80mmHg 未満) 達成者 40%未満、特に若年者、CKD G4 以下ほど、降圧療法施行率および降圧目標達成率が低い傾向があった。降圧療法を行ったとしても、厳密な目標血圧を達成できなければ腎機能低下のリスクであるこ

とには変わらず、十分な治療とは言い難い。今後更なる周知徹底が必要である。今回のデータセットは、症例 ID が削除されており、2 年目以降のデータを追跡することができないため、限界がある。

- ② 現在までの解析では、脳出血の死亡例がない。その原因として、初回発症脳出血、フォロー中に脳出血発症して他院に搬送、フォロー off となった症例が検索できていない可能性が高い。また、発生率に関して適切な評価をするためには長期間観察できた患者に集計が必要と考えられる。本邦のガイドラインでは、3-5 年毎の MRA を推奨しており、5 年以上フォローしている症例などの集計が必要である。ADPKD に伴う脳動脈瘤は、一般より約 2-7 倍発症頻度が高い。脳動脈瘤破裂は患者の生命予後に強く影響する重篤な合併症である。しかし、ADPKD に対する MRA を用いた脳動脈瘤スクリーニングは、海外では費用対効果の点から否定的な報告が少なくない。本邦における ADPKD の脳動脈瘤の発症とスクリーニングの実態は未調査であり、今後 MRA によるスクリーニングを推奨すべきかどうか判断材料に乏しく、不明な点が多い。
- 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、HALT-PKD study のサブ解析から BMI が大きいほど ADPKD の進行が速いということが報告されるなど、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が、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。今回の検討から日米共に BMI が有意な予測因子であれば、われわれは BMI がカロリー摂取量のサロゲートマーカーになるかもしれないと考えている。
- ④ 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、HALT-PKD study のサブ解析から BMI が大きいほど ADPKD の進行が速いということが報告されるなど、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が、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。今回の検討から日米共に BMI が有意な予測因子であれば、われわれは BMI がカロリー摂取量のサロゲートマーカーになるかもしれないと考えている。

- ⑤ 本邦では嚢胞腎に対するレジストリ研究 J-PKD が以前行われた。しかし登録数が ADPKD 200 例程度、ARPKD 3 例と少なく、さらに経過観察期間が 5 年と短いことから、十分な解析が行えたとは言えない。今回の JRP コホート研究では ADPKD、ARPKD とともに十分な症例数を 10 年の長期間観察する。さらに、いずれも遺伝子疾患であることから、遺伝子診断も登録し、日本人の多発性嚢胞腎の実態を明らかにする。

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)や心理・精神的アウトカムに影響を及ぼすことが予想される。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)は世界的な課題である。

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ため、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)の実態を調査することにした。本研究で得られた結果は、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会的、心理・精神的予後の向上につながるものと考えている。

<診療ガイドライン分科会>

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

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 で現在行なっている小児期、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の調査では、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を明らかにして、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会・心理・精神的予後に向けたより良質な医療の継続と社会支援が可能になると期待できる。本研究で得られた結果は、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会的、心理・精神的予後の向上につながるものと考えている。

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。ダイジェスト版およびスマホ対応エッセンス版を本研究班 HP に公開し、普及を促進している。専門医を対象としたアンケート調査では、普及状況は良好であり、リアルワールドデータを用いた解析でも以前のガイドラインからの推奨は、良好に遵守されていた。しかしながら、アンケート調査、データベース解析により問題点も明らかになりつつあり、次期ガイドライン改訂に向けての改善点となりうる。

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、研究に活用している。

本事業は、2 年目であり、計画通りに進捗されている。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ていく。

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、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、患者の QOL 向上が期待できる。

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

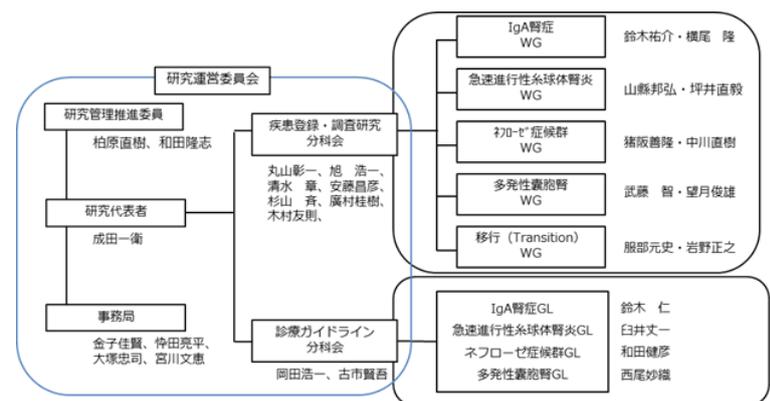
なし。

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 ダイジェスト版

- 1) エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020 ダイジェスト版（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 ダイジェスト版（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 ダイジェスト版（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 ダイジェスト版（東京医学社）

図 2. 難治性腎疾患診療ガイドライン 2020 エッセ
ンス版（東京医学社）

図 3. 医療者・患者向けホームページ
<http://jin-shogai>.

図 1. エビデンスに基づく診療ガイドライン 2020 ダイジェスト版 (東京医学社)



図 2. エビデンスに基づく診療ガイドライン 2020 エッセンス版 (東京医学社)

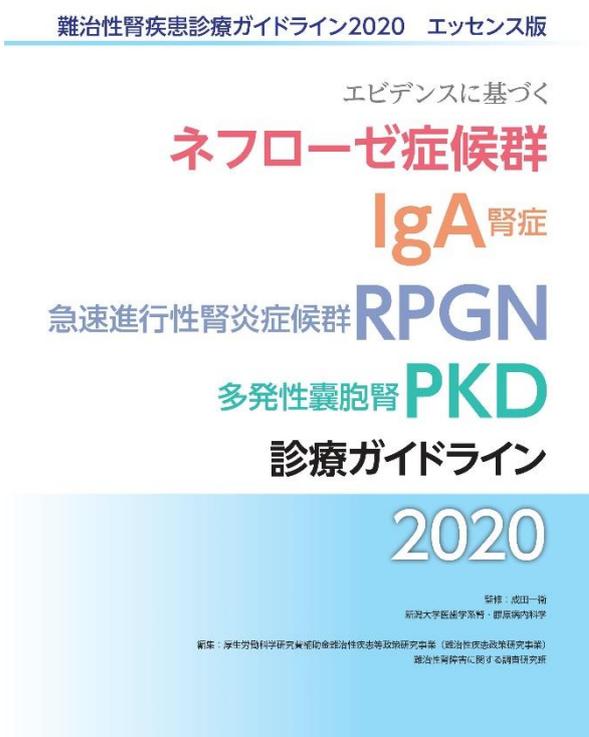


図 3. 医療者・患者向けホームページ

