

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4年度 分担研究報告書
「難治性腎障害に関する調査研究」
診療ガイドライン分科会

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 の普及状況の把握のために実施した腎臓専門医アンケート結果を解析し、次回改訂のための問題点を整理し、論文化を進めた。J-CKD-DBEx や臨床個人票データベースを用いて、リアルワールドデータによるガイドライン推奨の遵守状況の調査を進めた。さらに患者・家族向けの療養ガイド 2023 を執筆し、PDF 版を研究班ホームページに公開した。

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に実施した腎臓専門医を対象としたWEB上でのアンケート結果を解析し、問題点を抽出する。

- ② 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。
- ③ 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ベース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 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) 各アンケート結果(資料1に概要を示す)については、現在、論文化を進めている。

② 難病4疾患の患者および家族のための療養ガイド2023を作成し、完成版のPDFファイルを研究班ホームページで公開した。(資料2～5) 冊子体も必要部数を作成し、日本腎臓病協会の慢性腎臓病対策部会の各都道府県責任者を通して難病診療施設に配布する。

③ 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調査：

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。現在、論文化を進めている。

J-CKD-DBExを用いるQI調査：

1) 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うち、シクロスポリンが処方されている割合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うち、RA系阻害薬が処方されている割合

以上について J-CKD-DBExを用いた解析を行うために IRB 中央一括審査を受審し、受理され、解析に着手した。

2) PKD 検討中

3) IgA 腎症 検討中

D. 考察

専門医へのアンケート調査結果およびリアルワールドデータベースを用いた試験的検討の結果を踏まえた、次回のガイドライン改訂に関する改善点、解決すべき問題点を提言として以下に示す。

IgA 腎症；アンケート調査でも、みなさん血尿の重要性を理解しているが、ガイドラインでは血尿の評価法、その評価に基づいた治療選択については推奨できていない。

現在扁摘パルス療法の前向き研究の論文化がすすんでいるので、論文化されれば、よりガイドラインの記述についても強いイ

ンパクトとなると思われる。

現在進行中の国際治験のデータが揃えば、ガイドラインでも紹介できると考える。

PKD: エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドラインを参考に診療にあたっていると答えた医師の割合は 69%であり高かったが、2017 年では 86.2%とであったため、割合としては下がってしまった。一方で推奨レベルの高い治療であるトルバプタン治療が適応である患者に対し、半数以上投与を行っているという医師の割合は 2017 年の 29.2%から 2022 年の 46.5%と大幅に増えていた。また、脳動脈瘤をスクリーニングしている割合は 87.8%から 93.8%と増加している。この様にガイドラインで推奨している治療や検査が日常臨床に広く浸透していることが推察される。2020 年ガイドラインは 2017 年から 3 年での改訂であり、大きなエビデンスの追加や新規治療の開発などがなかったことが、参考にしていく医師の割合が減った可能性がある。次回ガイドラインでは新たに追加されたエビデンスは勿論であるが、記述式のところでより日常臨床に役立つガイドライン作成を行いたい。

RPGN: アンケート回答者の 1/4 が RPGN 経験なしであり、4 つの腎難病の中でその希少性のために診療経験を積みにくい実状が示唆される。特に抗 GBM 抗体型 RPGN は年間経験なしが半数を超えており、その希少性に起因する診療経験の不足が腎死の回避に重要とされている迅速な治療開始や徹底した治療を妨げる要因となり得る。治療に関するモデルケースでは、最も積極的な治療が求められる両疾患モデルでの治療方針を確認した。RPGNWG にて経年的に実施されてきた全国 RPGN アンケート調査の結果と同様に、ANCA 関連 RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN での免疫抑制薬、生物製剤の投与割合が低率であることが示された。同様に血漿交換の併用割合も低率であった。介入試験を中心とした欧米のエビデンスに基づく治療指針とのギャップ (本邦でのステロイド単剤治療の多さ) は、これまでの RPGNWG による疫

学調査の結果と同様である。ただし、モデルケースを用いた仮想アンケートは実臨床での治療内容と必ずしも一致はしないと思われるが、最新の全国アンケートの投与割合と比較し高率となっており、本邦における免疫抑制薬、生物製剤の併用が普及、一般化してきた可能性がある。現在 RPGNWG で実施されている全国アンケート調査 (2016-2019 年発症分) を用いて実臨床での治療内容を確認し、本邦の治療内容の近年の動向を検証し、次期 RPGN ガイドラインの改訂に備える予定である。

ネフローゼ症候群: 我々は 2020 年度から 2022 年度の 3 カ年、「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 年版 (NSGL2020)」の普及・啓発を目的に様々な活動を展開したが、その一つとして腎臓専門医を対象としたアンケートの解析により NSGL2020 の普及・遵守率などに関する調査および解析を行った。

NSGL2020 では「成人ネフローゼ症候群患者において一次性膜性腎症の診断のための血清抗 PLA2R 抗体測定は、腎生検の実施が難しい場合には測定してもよい」としたが、これを実際に「実施する」と答えた専門医が約 60%にとどまり、「実施しない」理由としては、原資が確保出来ないことが最多であった。すなわち、このマーカーの測定が保険収載されていないことが大きな障壁となっていることが示唆された。

また、一次性膜性腎症の初回治療に関する CQ に対しては、ネットワークメタ解析を用いて推奨を提示したが、日本で実際に行われている従来治療とのギャップが大きかったため、エビデンスレベルの低いものも検討した上でより自由度の高い治療アルゴリズムを構築した。専門医アンケートでは、推奨されていないが従来治療で選択可能なものとして提示されたステロイド単剤による治療を採用している専門医が 6 割を占め、また免疫抑制薬を併用する場合も、有効性を示すエビデンスの伴わないシクロスポリンが最も多かった。「もともとステロイド単剤治療を行っており、NSGL2020 の改訂を受けてその頻度を減らした」と回答した専

門医は 20%であり「頻度を変えていない」と回答した専門医が約 6 割であったことを考慮すると少数にとどまり、evidence-practice gap が目立つ結果となった。このように、世界標準のガイドライン作成の枠組である GRADE に準拠した診療ガイドラインと診療の現場では乖離が存在するのが実情である。

次期ガイドライン作成にあたっては、practice を evidence に基づいたものに近づける現場でのスタンスとともに、実臨床で行われている practice がどれだけ有効かつ安全であるかという evidence の創出も重要である。

また、evidence があっても保険収載されていない治療・検査は実臨床では採用し難いという実情から、公的保険収載への努力も同時に重ねていく必要がある。

さらに、この領域においては、一次性膜性腎症の新規原因抗原の探索や治療におけるリツキシマブの適用など、患者アウトカムにつながる研究が精力的に進められており、臨床医がこれらをいかに適切に利用しやすくするかという点が次期ガイドラインに求められる。

以上に立脚し、①Evidence-practice gap が小さくなるよう考慮しつつ、診療ガイドラインを参照する臨床医および患者が使いやすい診療ガイドラインを作成すること、②保険収載への一助となるような提言を盛り込むこと、を次期ガイドライン作成への提言とする。

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 年版ガイドラインに沿った診療を受ける難病患者およびその家族にむけた療養ガイド 2023 を作成、公開した。標準治療の有効性を補完する効果を期待したい。またガイドラインの出版 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き推奨については、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、解決すべき問題点を抽出し、提言として発出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu S, et al. Initiation of Renin-Angiotensin System Inhibitors and the Incidence of First Complete Remission in Patients with Primary Nephrotic Syndrome: A Nationwide Cohort Study. Clin Exp Nephrol. (in press)
2. Kano T, Suzuki H, et al. Mucosal immune system dysregulation in the pathogenesis of IgA nephropathy. Biomedicines. 10;3027, 2022
3. Nakayama M, Suzuki H, et al. Clinical significance of intensity of glomerular galactose-deficient IgA1 deposition in IgA nephropathy. Kidney Int Rep. 29;2726, 2022
4. Makita Y, Suzuki H, et al. Glomerular deposition of galactose-deficient IgA1-containing immune complexes via glomerular endothelial cell injuries. Nephrol Dial Transplant. 37;1629, 2022
5. Fukao Y, Suzuki H, et al. Galactose-deficient IgA1 as a candidate urinary marker of IgA nephropathy. J Clin Med. 11;3173, 2022
6. Kataoka H, Nitta K, Hoshino J. Visceral fat and attribute-based medicine in chronic kidney disease. J Front Endocrinol (Lausanne). 14;1097596, 2023
7. Kataoka H, et al. Impact of kidney function and kidney volume on intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Sci Rep. 12;18057, 2022
8. Akihisa T, et al. Initial decline in eGFR to predict tolvaptan response in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 26;540-51, 2022
9. Suwabe T, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in which the Polycystic Liver Volume Was Reduced by Rigorous Blood Pressure Control. Intern Med. 61;49-52, 2022
10. Sekine A, et al. Cystic Kidney Diseases that require a differential diagnosis from

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Clin Med.11;6528.2022

11. Hidaka S, et al. Relevance of mild cognitive impairment and its association with handgrip strength in patients on hemodialysis. Sci Rep. 12;3850,2022
12. Ikehata Y, et al. Kidney Transplantation for a Patient With Protein C Deficiency Using Activated Protein C Concentrate: A Case Report. Transplant Proc. 54;2754.2022
13. Suwabe T, et al. Changes in kidney and liver volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease before and after dialysis initiation. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 7;69-80, 2023
14. Suwabe T, et al. Microbiome of infected cysts, feces and saliva in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. CEN Case Rep. (online ahead)
15. Suwabe T, et al. Acute renal intracystic hemorrhage in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Nephrol. (online ahead)
16. Mase K, et al. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring. Clin Exp Nephrol. 26;1092, 2022
17. Kaneko S, et al. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. Clin Exp Nephrol. 26;234, 2022
18. Doi K, et al. Enhanced podocyte differentiation and changing drug toxicity sensitivity through pressure-controlled mechanical filtration stress on a glomerulus-on-a-chip. Lab Chip. 23;437, 2023

2. 学会発表

1. 和田健彦他：一次性ネフローゼ症候群の診療実態—腎臓専門医アンケート調査、第65回日本腎臓学会。神戸, 2022
2. Aoki R, Matsuzaki K, Suzuki H, et al. Gross Hematuria after SARS-CoV-2 Vaccination: Questionnaire Survey in Japan. World Congress of Nephrology. Malaysia. 2022
3. Lee M, Suzuki H, et al. Hydroxychloroquine prevents the disease progression in the

murine IgA nephropathy. World Congress of Nephrology. Malaysia. 2022

4. Nagasawa H, Suzuki H, et al. Sparsentan, the dual endothelin and angiotensin receptor antagonist (DEARA), attenuates the development of albuminuria and renal injury to a greater extent than losartan in the gddY mouse model of IgA Nephropathy. 59th ERA-EDTA. France. 2022
5. Nihei Y, Higashiyama M, Iwasaki H, Fukao Y, Nakayama M, Suzuki H, et al. IgA+ plasma cells accumulation in kidneys of IgA nephropathy model mice and patients. 56th American Society of Nephrology. USA. 2022
6. 青木良輔、他. COVID-19ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての調査結果. 第65回日本腎臓学会. 神戸, 2022
7. 深尾勇輔、他. 糖鎖異常IgA産生における形質細胞様樹状細胞の役割. 第65回日本腎臓学会. 神戸, 2022
8. 牧田侑子、他. IgA腎症におけるARBとエサキセレンオン併用によるさらなる尿蛋白抑制効果. 第65回日本腎臓学会. 神戸, 2022
9. 中島健太郎、他. 多発血管炎性肉芽腫症に対するリツキシマブ投与による寛解維持療法中に生じた遅発性好中球減少症の一例、第52回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2022

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

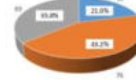
なし

資料1 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

IgA腎症GL2020アンケート結果

Q11 回答はn=176 (新規に診断されたIgA腎症患者を診察している先生を対象としたため)

Q11 新規にIgA腎症と診断された方で、農薬ハルスを行う割合はどのくらいですか？



① 0% ② 1% ③ 2%

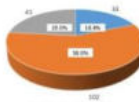
Q12 農薬農出網の適応を考えるのはどの状況ですか？ (複数回答可)

1%未満



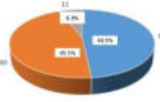
血尿の有無による副腎皮質ステロイド適応の違い

Q13 血尿が陽性の場合、尿蛋白量がどのくらいで副腎皮質ステロイドの投与を考えますか？



① 1g/gCr (or g/day)以上
② 0.5~1g/gCr (or g/day)未満
③ 0.5g/gCr (or g/day)未満

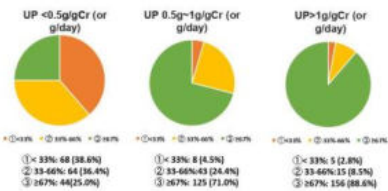
Q14 血尿が陰性の場合、尿蛋白量がどのくらいで副腎皮質ステロイドの投与を考えますか？



① 1g/gCr (or g/day)以上
② 0.5~1g/gCr (or g/day)未満
③ 0.5g/gCr (or g/day)未満

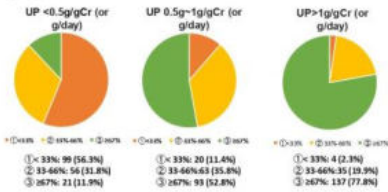
CQ1「RA阻害薬はIgA腎症に推奨されるか？」

尿蛋白量によってRA阻害薬の処方割合は異なる



CQ2「副腎皮質ステロイド薬はIgA腎症に推奨されるか？」

尿蛋白量によって副腎皮質ステロイドの処方割合は異なる



RPGNGL2020アンケート結果

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2020Jの使用に関するアンケート調査

- ・回答数 155名
- ・所属 一般・総合病院81名(52.3%)、大学病院60名(38.7%)、
医局・クリニック14名(9%)
- ・取得専門医(腎臓専門医以外) リウマチ専門医17名(11.8%)、
小児科専門医9名(6.3%)

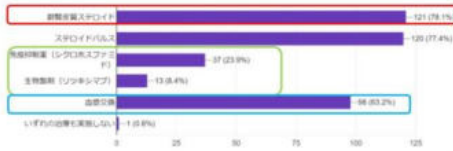
Q5. 2020年の1年間に所属する医療施設で診療した初期RPGNは何例ですか？
155名の回答



回答者の64.3%が2020年RPGN症例数5例以下、回答者の1/4が症例なし。また、回答者の63.9%が抗GBM抗体型RPGN症例なし。

抗GBM抗体型RPGN(治療推奨)の初期治療

Q11. 60歳女性、GFR 15-29 (CKD G4相当) を呈する抗GBM抗体型RPGN (肺出血) の初期治療として何を実施するか？ (複数回答可) 155名の回答



ステロイド投与78.1%、血液交換併用の回答者は63.2%、CY、RIT併用の回答者は各23.9%、8.4%であり、十分な治療実施の更なる徹底が望まれる。一方、標準的治療に限界を感じている専門医がいる可能性がある。

ANCA関連RPGN(高度腎障害)の初期治療

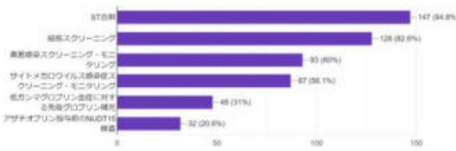
Q7. 生来健康な65歳男性、GFR 15未満 (CKD G5相当) を呈するANCA関連RPGN (肺病変なし) に対して実施するものを教えてください。(複数回答可) 155名の回答



POCY、IVCY、RIT併用の回答者はそれぞれ9%、27.7%、25.8%であり、3割を超える特定の免疫抑制薬・生物製剤の併用はない。また、血液交換併用の回答者は21.3%と限定されている。

RPGN症例の感染症対策・薬剤副作用対策

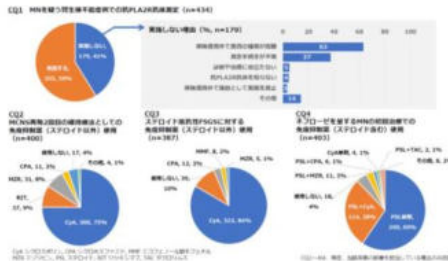
Q13. RPGN治療開始時、治療中の感染症対策や薬剤副作用対策として実施しているものは？ (複数回答可) 155名の回答



GLで推奨してきたST合剤の使用は94.8%と高率である。

難治性腎疾患診療GL2020普及度アンケート:ネ症

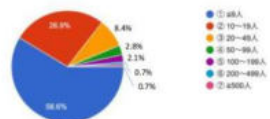
ネ症GL2020アンケート結果



PKDGL2020アンケート結果

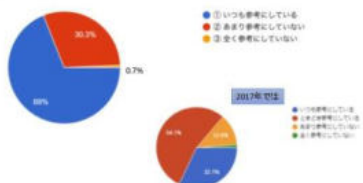
年間に何人くらいの多発性嚢胞腎患者を診察していますか？

148件の回答



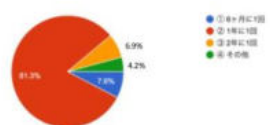
多発性嚢胞腎の診断・治療を行う際に「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020」を参考にしていますか？

144件の回答



多発性嚢胞腎のエコー、CT、MRIでの画像評価はどのくらいの頻度で行っていますか？（複数回答可）

144件の回答



トルバタンが適応となる患者の中でトルバタンを投与している患者の割合はどのくらいですか？

144件の回答



脳動脈瘤のスクリーニングをしていますか？

144件の回答

