

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 金沢大学事務局・学長  
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 川崎医療短期大学 医療介護福祉学科・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 内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野・准教授  
武藤 智 順天堂大学医学部附属練馬病院 泌尿器科・教授  
星野 純一 東京女子医科大学医学部 腎臓内科・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  
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、「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 つの分科会に加え、「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、関連する公的研究との連携や医療提供体制における課題についても全体を総括し、研究の進捗状況などについて指導する。「疾患登録・調査研究分科会」では各ワーキンググループ (WG) において各疾患の診療実態を調査し、2 次研究を推進またはその基盤を整備する。「診療ガイドライン分科会」では、上記調査で得られた診療実態、研究結果をふまえたエビデンスに基づく診療ガイドラインを改訂・発表し、さらに国際的にも情報発信する。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る、次期改訂の基盤となるデータを収集する。

#### (研究結果)

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、新旧システムにおける集計が報告されている。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、ほぼすべての規格に対応できる体制が整備された。現在まで、743 症例のバーチャルスライドが閲覧可能となっている。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。

各疾患 WG は、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、小児期に腎代替療法を開始した小児 ESKD 患者の成人期の実態 (医学的、社会的、心理・社会的、精神的アウトカム) を調査しており、その結果から「思春期・青年期の患者のための末期腎不全 (ESKD) 診療ガイド」が公表された。小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず心理社会的、精神的予後の向上につながるものと期待される。

診療ガイドライン分科会では、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 のさらなる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-DB Ex 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

ページに公開している。

厚生労働省より提供を受けた臨床調査個人票由来の難病等データやレジストリデータを用いて、人工知能（AI）による深層学習等を用いて解析した。

（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把握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に貢献することが期待され、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、有効な利用が行われる。

IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎に抗糸球体基底膜腎炎、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎を加えた指定難病 7 疾患における判定・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 で行った小児期、15 歳未満に腎代替療法を開始した症例の長期的な調査では、医学的、社会的、心理・精神的アウトカムと成人診療科への移行状況を明らかにした。この結果を基に、今後、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。

2020 年度版ガイドラインでは、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 アンケートが実施され、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、解決すべき問題点が抽出された。

人工知能（AI）による深層学習等を用いた解析では、機械学習による臨床経過分類や病態分離に基づく難治性腎障害の病態や治療抵抗性などのより適確な評価が可能となる。

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、本事業は効果的に運営された。

（結論）

本事業により、腎臓病関連の AMED 研究との連携、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において、滞りなく成果が得られた。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。研究管理推進委員は、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。

### <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 腎臓病総合レジストリー (J-KDR/J-RBR) 新システムの登録の中間集計：4 年分のデータ解析
- ② 腎臓病総合レジストリー (J-KDR/J-RBR) 旧システム登録の 10 年間の集計報告
- ③ 臨床調査個人票由来の難病データベースやレジストリーデータにおいて人工知能(AI)による深層学習を用いた解析
- ④ 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 COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究
- 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

日本ネフローゼ症候群コホート (JNSCS) を用いた研究を行っている。

- ① JNSCS
- ② JNSCS-Ex 研究
- ③ JCNCS 拡大研究
- ④ pJNSCS
- ⑤ JNSCS-In 研究
- ⑥ 希少疾患レジストリー (MPGN&C3 腎症)
- ⑦ 新規ネフローゼ研究の立ち上げ
- ⑧ 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
- ⑨ AMED 研究「ネフローゼ症候群に関する新規バイオマーカー」との連携
- ⑩ 指定難病の要件に対する修正要望
- ⑪ 臨床個人調査票データベースを用いた研究
- ⑫ コロナワクチン接種とネフローゼ症候群発症・再発に関するアンケート調査
- ⑬ 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」

#### 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 本邦の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。本研究班では、小児期に腎代替療法を導入した小児 ESKD 患者の成人期の実態(医学的、社会的、心理的、精神的アウトカムなど)を調査し、得られた結果を踏まえて移行期医療支援ガイドを作成することにした。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、①小児期発症 ESKD 患者の長期的な医学的・心理社会的アウトカムに関する後ろ向き観察研究(東京女子医科大学倫理委員会承認番号 2020-0034)と、②小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者のうつ・QOLに関する前向き横断研究(東京女子医科大学倫理委員会承認番号 2021-0057)を実施した。

#### <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。
- 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)を明らかにするため、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)

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

##### <疾患登録・調査研究分科会>

- ① J-RBR/J-KDR データベース(新システム)に 2018年1月16日から2022年12月31日までに登録された症例データから、主病名の内訳を年齢層毎(17歳以下、18-64歳、65歳以上)で比較した。また、臨床診断ネフローゼ症候群「あり」の登録のみに限定して同様の比較を行なった。
- ② 旧システム登録の10年間の全41,040例のうち、移植腎をのぞいた初回腎生検例33,254例を解析した。疾患内訳を明らかにした。また、ネフローゼ症候群に限定した疾患内訳を明らかにした。
- ③ 令和3年度までに、平成27年度～30年度の臨床調査個人票、計10万人規模のデータを取得し、データチェックとキュレーションを行った。また、ネフローゼ症候群コホートワーキンググループとの共同研究の下、日本ネフローゼ症候群コホートのデータを取得した。令和4年度は、これらのデータを基に機械学習を行った。全身性エリテマトーデスにおいてループス腎炎の有無に特徴的なサブグループを探索したところ、抗2本鎖DNA抗体価高値、抗核抗体価低値の画分において、溶血性貧血に関連し炎症性症状に乏しいサブグループを同定した。また、難治性ネフロー

ゼ症候群の自然歴を血液、尿検査など客観的な指標で分類することができた。

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。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規格がないことが問題だった。別サーバーの立ち上げによって、ほぼすべての規格に対応できる整備が完了した。現在、743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 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增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。治療については、非ステロイド療法群に比してステロイド療法は良好な腎予後と関連したが、扁桃摘出術併用ステロイド群は、日ステロイド療法群のみならず、ステロイド単独療法群に比しても良好な腎予後と関連した。治療群と腎予後の関連性は、高度血尿群で顕著だった。
- 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る。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。また、白井

らが診断時に軽度蛋白尿を呈する IgA 腎症の予後因子に関する報告を 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。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）での解析が終了し、臨床 Data と病理 Data が併合された。その後、解析責任者の Dr Sean Barbour らによって解析され、2022 年 11 月 2 日の Hybrid meeting において解析結果の中間報告がされた。
- 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法で行った結果と同一であった。
- ⑥ 糸球体腎炎患者（特に IgA 腎症患者）においてワクチンを接種した後に、接種前の IgA 腎症の活動性に関わらず肉眼的血尿を呈する症例を認め、本邦のみならず世界的に認められている。COVID-19 ワクチン接種と肉眼的血尿の関連、尿所見や腎機能の経時的な変化

について検討する前向き観察研究を行った。順天堂医院及び順天堂大学附属浦安病院のCOVID-19 ワクチン後に肉眼的血尿を認めた症例の中間解析では、mRNA ワクチン後の症例のみで認めたことや、女性優位に認めることなど先行調査で認めた特徴と違いはなかった。また2回目のワクチン接種後に肉眼的血尿の出現が多く、複数回血尿を認める症例が存在することもわかった。さらに、約半数で新規に腎生検を行ったが、全例でIgA腎症の診断となった。

## 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。サンプル収集に関しては、血清247例、尿210例、腎生検バーチャルスライド81例、呼吸器画像245例の登録時サンプルをバンク化している。腎生検病理組織、尿中バイオマーカー、肺画像を含め複数の臨床、基礎研究成果がすでに論文化されている。特に尿中バイオマーカーについて本研究班では、炎症糸球体に集積する白血球細胞表面タンパクCD11bに着目しRemIT-JAV-RPGN収集尿検体での測定値と、48ヶ月後の患者予後との関連に関し検討を行なった。しかし、尿中CD11bとeGFR低下速度との有意な関連性は認められなかった。したがって、治療前の尿中バイオマーカーによる腎機能低下予測は、治療介入による疾患活動性の変化が大きいANCA関連腎炎では困難であると結論づけられた。
- 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。2022年に登録されたRPGN383例の内訳を明らかにしている。2007年から2022年の年

次推移をみると、RPGNの比率は5.4%→9.6%と増加傾向にある。

- 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、指定難病220RPGN、221抗糸球体基底膜腎炎に関して、2015-2017年申請の新規個票における各病型別に、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、治療内容を確認した。医薬基盤研究所にてデータクリーニングが進められ、最終的にRPGN444例の個票を解析した。MPO-ANCA陽性RPGN249例の治療内容として、副腎皮質ステロイド98.3%、ステロイドパルス33.6%、静注大量シクロホスファミド3.4%、経口シクロホスファミド3.4%、リツキシマブ1.7%であり、ステロイド単独治療74.5%と高率であった。血漿交換の実施頻度は4.9%であった。抗GBM抗体陽性RPGN117例の治療内容として、副腎皮質ステロイド92.1%、ステロイドパルス51.7%、静注大量シクロホスファミド13.5%、経口シクロホスファミド6.7%、リツキシマブ5.6%、血漿交換80.9%であった。また、免疫疾患3疾患(43MPA、44GPA、45EGPA)、66IgA腎症の臨床調査個人票に関しては、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した。MPA、GPA、IgA腎症各々65.5、29.4、4.4%であった(EGPAはデータ入力なし)。

## 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 $\geq 3.5$ g/日の $\geq 18$ 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発表した。また、免疫抑制療法前の尿蛋白 $\geq 3.5$ g/日の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し発表した。さらに、免疫抑制療法前の尿蛋白 $\geq 3.5$ g/日、2ヶ月以内に寛解した $\geq 18$ 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し発表した。さらに機械学習により難治性ネフローゼ症候群のクラスタリングと特徴抽出について解析し、機械学習による層別化は、既存の疾患分類とは異なり、客観的な予後評価、治療応答性の評価に活用できる可能性があることを発表した。

- ② 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。
- ③ 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  $\beta$ 版のリリースを準備している。
- ④ FSGSやMCDについて、病理組織学的評価を予定している。
- ⑤ JNSCSに参加したネフローゼ症候群患者のうち、同意を得られた患者について、腎生検検体における遺伝子発現やゲノムデータ、腎生検病理組織の人工知能解析など詳細なデータを収集するとともに、バイオマーカー探索を行う臨床研究の倫理申請を行った。
- ⑥ 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腎症の発症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。

- ⑦ 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リングと特徴抽出
    - 1 0) 膜性腎症に対するPonticeliレジメンの治療
    - 1 1) ネフローゼ症候群におけるSelectivity Indexの治療反応予測因子としての有用性の検討
- ⑧ 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。72例が登録され、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。
- ⑨ 令和元年度より、AMED研究との連携を開始した。①MCD/FSGS、②膜性腎症、③C3腎症/MPGN、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。2023年1月末現在352例（MCD138例、FSGS20例、膜性腎症135例、MPGN/C3腎症10例、ループス腎炎49例）が登録されている。
- ⑩ 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。

- ⑪ 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、データクリーニングを行った。現在論文投稿準備中である。令和3年度は、診療ガイドライン遵守状況(Quality Indicator 調査)を行った。
- ⑫ 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い、結果を腎臓学会 HP で周知し、論文発表した。
- ⑬ 本研究開発代表者らが有望なバイオマーカーを開発している①膜性腎症、②ループス腎炎、③非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)を対象にして、新興バイオマーカーや新規検査法に基づいた疾患・重症度分類の再定義に資するエビデンスの創出に取り組む。将来的には、再定義された疾患・重症度分類に基づいた診療ガイドラインの改訂と普及を目指す。日本でも類を見ないTMA患者(aHUSおよび二次性TMA)のコホートを構築した。

#### 4.多発性嚢胞腎 WG

- ① 高血圧患者は新規登録群で3,236例(86.0%)、更新登録群では1,825例(87.6%)であった。降圧療法施行率は、50歳以上75歳未満では新規登録群94.9%、更新登録群94.9%( $p=0.977$ )、75歳以上では新規登録群97.6%、更新登録群99.0% ( $p=0.452$ )と有意差を認めなかったが、35歳未満新規登録群83.4%、更新登録群92.4% ( $p=0.043$ )、35歳以上50歳未満新規登録群90.7%、更新登録群93.8% ( $p=0.022$ )と有意な増加を認めた。トルバプタン使用率は新規登録群13.2%、更新登録群60.6%とオッズ比10.1(8.46-12.04) ( $p<0.001$ )と有意な増加を認めた。新規登録患者における脳動脈瘤スクリーニング実施率は3204/4625例(69.3%)であった。
- ② 対象患者3,132例が登録された。脳動脈瘤患者数538例。診断時年齢 $52.8\pm 12.4$ 歳、男性42.2%、脳動脈瘤家族歴あり30.1%、有病率17.1%、発生率43.0/1000人・年であった。家族歴あり群の方がなし群より脳動脈瘤診断年齢( $50.9\pm 12.0$ 歳 vs.  $52.0\pm 12.0$ 歳,  $p<0.01$ )および脳動脈瘤破裂年齢( $43.9\pm 10.9$ 歳 vs.  $43.9\pm 11.6$ 歳,  $p<0.01$ )が有意に若年で、脳動

脈瘤有病率(26.3% vs. 11.0%,  $p<0.01$ )・脳動脈瘤発症率(62.5/1000人・年 vs. 34.6/1000人・年,  $p<0.01$ )・脳動脈瘤破裂発症率(13.8/1000人・年 vs. 6.84/1000人・年,  $p<0.01$ )が有意に高かった。

- ③ JSDRのデータでは、目的変数を透析導入時年齢とした重回帰分析でBMI(回帰係数-0.60,  $p=0.00$ )、悪性腫瘍(回帰係数6.29,  $p=0.02$ )が有意な予測因子であった。USRDSのデータでは、2,528例の多発性嚢胞腎の透析導入患者(男性1,313例、女性1,214例、透析導入時年齢 $57.0\pm 13.3$ 歳)を解析し、男性(回帰係数-0.058,  $p=0.0080$ )、黒人(回帰係数-0.079,  $p=0.0002$ )、BMI(回帰係数-0.145,  $p<0.0001$ )、慢性心不全(回帰係数0.0655,  $p=0.0032$ )、悪性腫瘍(回帰係数-0.060,  $p=0.0035$ )、ASO(回帰係数0.514,  $p=0.0188$ )、虚血性心疾患(回帰係数0.061,  $p=0.0055$ )、喫煙(回帰係数-0.082,  $p<0.0001$ )、が有意な予測因子であった。
- ④ 患者総数188名。G4期トルバプタン服用群63例(男性39例)、非服用群94例(男性57例)を比較した。トルバプタン服用群における服用前腎機能低下速度中央値 $-5.3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>、服用中腎機能低下速度 $-4.0$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>であり、トルバプタン非服用群のG4期腎機能低下速度中央値 $-3.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>であった。G5期での腎機能低下速度は、G4期トルバプタン服用群で中央値 $-4.05$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>、非服用群で $-3.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>であった。したがって、トルバプタン服用をG5期に入り中止した後でも、トルバプタン服用中の腎機能低下速度の抑制は維持されていることが明らかとなった。

#### 5.移行(Transition)WG

①の調査により、医学的アウトカムは比較的良好であるが、心理社会的アウトカムに多くの課題があること、知的障害を含む腎外症状は就業に影響することが示された。②の調査により、うつ状態の頻度が高いこと、精神面のサポートと適切な就労支援が良好なQOLに繋がることが示された。また、得られた結果も踏まえて、思春期・青年期の患者のためのEKSD診療ガイドを作成して公表した。

#### <診療ガイドライン分科会>

- 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。

## D. 考察

### <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4,731例(28.1%)と最多であった。次いで、血管炎症候群は1,734例(10.3%)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18-64歳が11.2%と、65歳以上よりも腎生検の診断割合は多かった。
- ② 旧システム全体の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齢層では1%程度であった。
- ③ SLEの多様な病態の多くに腎障害が合併しているが、病態によっては腎障害が特有の傾向を持つことも分かった。原発性ネフローゼ症候群の臨床経過は血液、尿検査など客観的な指標が活用されるが、これにより予後や病態を評価する程度可能であることが判明した。

### 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。
- 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、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。本邦におけるIgA腎症データの蓄積は世界的にも精緻かつユニークであり、今後更なる注目が集まることが期待される。本研究で得られた知見が本邦におけるIgA腎症レジストリの技術的基盤となり、レジストリ活用に寄与することが期待される。
- ⑥ 腎生検の結果からはIgA腎症の病態と関連していることが示唆されるが、現時点では発症や増悪の機序は不明である。中間解析の結果では、今回の研究対象者では約7割は未診断の症例であったが、そのうちの75%の症例で尿所見異常の既往があり、大部分の症例で肉眼的血尿は数日以内に消失し、深刻な進行性の腎機能障害に至った症例は存在しなかった。そのため、今回のCOVID-19ワクチンによる変化は一過性であり、これまで未診断の症例やsub-clinicalの状態にあった症例が今回のエピソードにより顕在化した可能性が考えられた。因果関係に関しては不明であり、今後さらなる研究が必要である。

### 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、数多くの二次研究が実施され、今後もこのような探索的研究を継続することで 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を期待できる。本コホート研究は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、他の横断的診療を必要とする難病研究の模範となり得る。

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 に登録されている臨床診断の内訳の中で 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 番目の頻度を占め経年的に増加傾向にあり、RPGN の病型別では 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、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 (腎予後、生命予後不良) 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、現時点で JKDR/JRBR は登録時情報のみの横断的なデータベースであるが、予後調査の追加が計画されている。これまで登録時の横断的な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。

2 つの指定難病、220RPGN、221 抗糸球体基底膜腎炎の臨床調査個人票 (新規、2015-2017 年) の提供を受け、初期治療内容の把握が可能かどうか検討した。すでに RPGN アンケート調査 (2012-2015 年) の結果で確認している結果と同様に、免疫抑制薬の使用率が低率でありステロイド単独治療が大半であること、血漿交換療法の併用も 5% 程度と低率であること等を確認できた。そのため、臨調調査個人票でもある程度治療内容の把握ができると思われる。課題としては、1.ステロイド単独 (=免疫抑制薬併用) 割合は比較的妥当な割合であるが、申請時のタイミングにより初期治療の全容が記載されていない可能性がある。2.回答率が低い項目がある (転帰、慢性透析)。3.軽症例と最重症例 (治療開始後早期に慢性透析や死亡した例) は難病申請されない等が挙げられる。

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 のしめる割合は 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慢性腎臓病管理の重要さ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、順次解析を行っている。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、指定難病の要件に対する修正要望や臨床個人票を用いた QI 解析も行った。コロナワクチンとネフローゼ症候群新規発症・再発については、因果関係に関しては不明であり、今後さらなる研究が必要である。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研究についても順調に症例登録を行った。令和 3 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。
- ② 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。しかし本邦では脳動脈瘤発生率および脳動脈瘤破裂発生率いずれも海外と比べて明らかに高いことから、例え海外では推奨されなくとも本邦では ADPKD に対して脳動脈瘤のスクリーニングを推奨すべきであることが明らかとなった。
- ③ 今回の検討から、日米共に BMI が透析導入年齢の有意な予測因子であることを示すことができた。
- ④ 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した。現在まだ症例登録中であり、今後さらに登録数の増加が期待される。

#### 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長がある。

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が、今回の調査において、腎外症状のある患者は、就業、結婚、居住の独立の割合は一般人口より低く、就労支援のニーズが大きいことが明らかにされた。

また、思春期から若年成人期は心理・精神的に不安定な時期であるが、今回の調査において、小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者においてうつ状態の頻度が高いこと、精神面のサポートが良好な QOL に繋がるということが明らかにされた。

本研究で得られた結果を反映した「思春期・青年期の患者のための末期(EKSD)診療ガイド」は、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず心理社会的、精神的予後の向上につながるものと期待される。

#### <診療ガイドライン分科会>

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。

#### E. 結論

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。

移行ワーキンググループでは、小児期に腎代替療法を開始した小児 ESKD 患者の成人期の実態（医学的、社会的、心理・社会的、精神的アウトカム）を調査しており、その結果から「思春期・青年期の患者のための末期腎不全 (ESKD) 診療ガイド」が公表されている。小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず心理社会的、精神的予後の向上につながるものと期待される。

診療ガイドライン分科会では、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ている。

厚生労働省より提供を受けた臨床調査個人票由来の難病データベースやレジストリデータを用いて、人工知能 (AI) による深層学習等を用いて解析した。機械学習による臨床経過分類や病態分類は難治性腎障害の実際の状態や治療抵抗性などの客観的評価が可能であると期待できる。

本事業は、3 年目であり、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。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。

資料 1. 厚生労働科学研究 4 疾患療養ガイド





## 資料 4. 医療者・患者向けホームページ

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
難治性腎障害に関する調査研究

研究班のご紹介 患者様へ 医療従事者様へ リンク

治療が確立されていない  
疾患の原因の究明と  
治療法の確立に取り組む

*Investigation of disease causes and  
establishment of treatment methods*



症例数が少なく、原因が不明で、  
治療が確立されていない疾患で、  
長期間生活に支障を及ぼすものについて、  
研究班を設置し、  
原因の究明・治療法の確立に取り組む、  
厚生労働省の事業です。

