

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

猪阪 善隆 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究分担者

成田 一衛 新潟大学医歯学系 腎・膠原病内科学・教授
南学 正臣 東京大学・医学部附属病院・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
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
悴田 亮平 国立大学法人新潟大学・医歯学系・講師
松井 功 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・講師
長洲 一 学校法人川崎学園川崎医科大学・医学部・准教授
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
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
新澤 真紀 国立大学法人大阪大学・キャンパスライフ健康支援・相談センター・講師
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
三浦 健一郎 東京女子医科大学・医学部・准教授
井上 勉 埼玉医科大学・医学部・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・先任准教授
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
水井 理之 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・講師
井上 和則 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・助教
坂口 悠介 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教（常勤）

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、monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) や C3 腎症などの難治性腎疾患について、新規指定難病の適否の検討を開始している。

(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。さらに以前の難治性腎障害研究班で調査した疫学データも update 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、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・運用が開始している。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、821 症例のバーチャルスライドが閲覧可能となっている。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化をさらに推進させるとともに、バーチャルスライドを用いた AI による病理診断にも着手した。

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を作成している。R5 年度は成人診療科医師、小児科医師、看護師など移行期医療に携わるメディカルスタッフを対象とし、ベッドサイドなど診療の現場で役立つ CAKUT の移行期医療支援ガイドの作成を開始した。疫学、診断、予後、治療と管理のほか、具体的な移行の進め方の説明、患者・家族への病気と治療法の説明や移行準備評価チェックリストなどの具体的な支援ツールも盛り込む。

診療ガイドライン分科会では、R5 年度からの 3 年間で、最新のエビデンスを取り込んで、4 つの難治性腎疾患に関するエビデンスに基づく診療 GL2026 の改訂・出版を行う予定としている。その際、GL2014 および GL2020 における推奨内容について、前身である成田班で明らかとなった Evidence(Guideline)-Practice gap を最小化すべく、日本の診療実態も加味して、ゼロベースでの見直しを行う予定としている。R5 年度はアンケート論文を出版し、またリアルワールドデータベースを用いた QI 調査に取り組んだ。また診療ガイドライン作成組織（統括委員会、作成グループ（パネリスト）、SR チーム）の選定を行ない、各 GL の SCOPE、CQ 案および BQ 案を作成した。

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るとともに、人工知能を用いた腎病理診断は専門医を超えた腎病理診断に繋がる可能性がある。

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 はベッドサイドなど診療の現場で役立つ CAKUT の移行期医療支援ガイドの作成を開始している。疫学、診断、予後、治療と管理のほか、具体的な移行の進め方の説明、患者・家族への病気と治療法の説明や移行準備評価チェックリストなどの具体的な支援ツールが盛り込まれる予定であり、CAKUT 患者の移行に伴う診療に役立つと考えられる。

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。

アンケート調査およびリアルワールド DB 解析からガイドライン 2026 の改訂における課題がいくつか明らかとなっている。これらの課題について配慮しつつ、新たなエビデンスを含む SR の結果、および疫学研究班の最新治験を踏まえてガイドライン 2026 の改訂に取り組む必要がある。

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単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。

J-RBR/J-KDRデータベース（新システム）に2018年1月16日から2021年12月31日までに登録された症例データを抽出し、移植腎を除いた初回腎生検例において、主病名の内訳を年齢層毎（18歳以下、19-64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った。

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 (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」
- 上記について検討を行っている。

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 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

日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児泌尿器科学会と連携し、先天性腎尿路異常 (CAKUT)の移行期医療の啓発と普及を促す。移行期にある思春期・青年期の CAKUT 患者の医学的および心理社会的な課題を抽出し、またそれらのアウトカムを調査することにより、思春期・青年期の患者のための CAKUT 診療ガイドを作成する。CAKUT 患者の医学的・社会的アウトカムについては厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 腎疾患政策研究「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」(柏原班)と連携し、移行期医療実態調査を行う。

<診療ガイドライン分科会>

診療ガイドライン分科会は分科会責任者、副責任者のもと、4つの難治性腎疾患(IgA 腎症、急速

進行性腎炎、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎)を統括する責任者で組織される。

- ① アンケート調査:すでに腎臓専門医を対象として実施されているガイドライン2020についての普及・治療実態に関するアンケート調査結果を取りまとめ、論文化する。また 2026 年版改訂において配慮すべき課題を抽出する。
- ② リアルワールド DB 研究: J-CKD-DB において該当患者抽出および推奨遵守に関する QI 調査が可能なネフローゼ症候群と IgA 腎症について解析を進める。臨個票 DB においては PKD と RPGN について QI 調査を進める。
- ③ ガイドライン 2026 改訂:各難治性腎疾患の担当 WG において、統括責任者をリーダーとする統括委員会、多職種からなる作成パネル、SR チームを組織する。WG ごとにそれぞれの SCOPE のもとに CQ・BQ 案を作成し、WG 間でクロスチェック後にブラッシュアップして策定する。

(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>

全登録数 29,740 例のうち、移植腎を除いた初回腎生検例として 23,292 例が解析対象となった。

全体では IgA 腎症が 4,344 例(28.3%)と最多であった。血管炎症候群(IgA 血管炎+ANCA 関連血管炎)は 2,393 例(10.2%)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 10.5%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 85%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 52%の症例が診断されていた。

MPGN は 65 歳以上において約 5.2%の登録がみられ、18 歳以下よりも多くみられた。

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 多変量解析でも組織学的重症度(HG)、臨床的重症度(CG)、透析導入リスク群(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。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 症例は 361 例の IgA 血管炎の症例で、成人 99 例、小児 262 例であった。発症から生検までの期間の中央値は 2 か月 (四分位 ; 1.2-5.1) であった。腎生検時の eGFR の中央値は 102.8 ml/min/1.73m²(4 分位 77.4-120.0)、尿蛋白の中央値は 3.0 g/day (4 分位 1.0-7.3) であった。全例に皮膚の血管炎がみられ、257 例 (71%) の症例に、腎外皮膚外症状が認められた。観察期間中 (中央値:2.7 年) に 309 例 (86%) が免疫抑制療法を受けていた。5 例 (1%) が死亡、11 例 (3%) が ESKD に進行した。腎生検時の eGFR は T score, C score は逆相関していた。腎生検時の尿蛋白は M, E, C score と正相関、T score と逆相関していた。eGFR の経時的変動については、腎生検後に免疫抑制療法を受けた 309 例で解析した。LCMN で eGFR の変動の 2 パターンが同定された。1 つは eGFR 初期改善/その後の低下するパターンで Class 1 (91 例) とした。もう一つは eGFR が安定しているパターンで Class 2 (218 例)とした。複合エンドポイント (eGFR の 30%低下か ESKD) は 309 例中、24 例 (7.8%) に発生した。複合エンドポイント発生リスクは the stable disease サブグループに比べ the initial improvement/late decline サブグループに多く (5-year risk of 14.9% (95%CI 4.4%, 25.4%) versus 3.1% (95%CI 0.4%, 5.9%, p<0.0001), ハザード比は 5.84 (95%CI 2.37, 14.4, p=0.0001)であった。MEST-C scores の中では、E1 のみが多変量解析で Class 1 と有意に関係していた。Class 1 に関係したその他の因子としては年齢 18 歳以下、男性、腎生検時の eGFR 低値、腎外皮膚外病変であった。ほかに活動性病変を伴わない線維性半月体は Class 2 と関係していた。
- 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 マップ

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 現在 22 施設で前向き観察研究を実施し、2021年5月11日から2022年10月31日までに合計 127 例の症例登録を行なった。女性優位に認め、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判明した。さらに、約半数例で新規に腎生検を行ったが、ほとんどの症例で 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 RPGN 383 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 RPGN 444 例の個票を解析した。MPO-ANCA 陽性 RPGN 249 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 RPGN 117 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 ≥ 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発表した。また、免疫抑制療法前の尿蛋白 ≥ 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 ≥ 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 B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。
- 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
- 10) 膜性腎症に対するPonticeliレジメンの治療
- 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

未現在 352 例 (MCD 138 例、FSGS 20 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 2015-2016 年新規登録例 3,768 例、2017 年更新登録 2017 年 2,085 例を解析した。年齢は新規登録群 51.1 ± 12.7 歳、更新登録群 53.7 ± 12.7 歳であった。男性は新規登録群 1856 例 (49.6%)、更新登録群 1023 例 (49.3%)、eGFR は新規登録群 42.4 ± 24.6 mL/min/1.73m²、更新登録群 36.1 ± 24.2 mL/min/1.73m²、総腎容積 (Total Kidney Volume : TKV) は新規登録群 1848.9 ± 1275.8 ml、更新登録群 2020.0 ± 1383.7 ml であった。
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 歳未満では新規登録群 89.7%、更新登録群 93.7% (p = 0.003)、50 歳以上では新規登録群 95.1%、更新登録群 95.3% (p = 0.784) と、50 歳未満で有意に改善した。CKD 別では、CKD G2

以下群では新規登録群 82.8%、更新登録群 89.6% (p = 0.013)、CKD G3 以上群では新規登録群 96.8%、更新登録群 96.2% (p = 0.465) と、CKD G2 以下群で有意に改善した。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。2015-2017 年新規登録 4,447 例において、脳動脈瘤合併 693 例 (15.6%)、脳出血合併 256 例 (5.8%)、MRA スクリーニング施行例は 78.2% であった。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。重回帰分析から、脳動脈瘤合併リスク因子は 50 歳以上 (OR = 1.392、p = 0.000)、高血圧 (OR = 1.461、p = 0.002)、女性 (OR = 1.517、p = 0.000)、CKD G4-5 (OR = 1.260、p = 0.005) であった。さらに、本邦における ADPKD 患者の透析患者全体に占める割合が、2015 年の難病指定以前 2014 年末で 2.7% であったのに対して、2020 年末時点で 2.3% と有意に減少した (OR = 0.83、p < 0.001)。

- ② 対象患者 3,244 例。年齢 49.2 ± 13.7 歳。男性 : 1,535 例 (47.3%)、女性 : 1,709 例 (52.7%)。脳動脈瘤の家族歴あり : 643 例 (19.8%)、なし : 1,888 例 (58.2%)、不明 : 713 例 (21.1%)。観察期間 53 [24-73] (か月)。MRA/CTA でのスクリーニング回数 0.34 [0.17-0.75] (回/年)。

脳動脈瘤患者数 566 例。診断時年齢 51.0 ± 12.7 歳、男性 41.8%、脳動脈瘤家族歴あり 31.3%、有病率 17.5%、発生率 24.3/1000 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 ± 12.0 歳 vs. 52.0 ± 12.0 歳、p < 0.01) および脳動脈瘤破裂年齢 (43.9 ± 10.9 歳 vs. 43.9 ± 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 USRDS のデータでは、2006 および 2007 年に登録された 2,528 例の多発性嚢胞腎症例のうち、データ不十分な除外症例を除いた 2,491 症例 (血液透析 76.0%、腹膜透析 15.8%、腎移植 8.2%) を解析した。JSDR のデータでは、2006 および 2007 年に登録された 1,086 例の多発性嚢胞腎症例のうち、データ不十分な除外症例を除いた 1,065 症例 (血液透析 97.4%、腹膜透析 2.4%、腎移植 0.1%) を解析した。JSDR および USRDS 合わせた

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、 $p = 0.00$) と有意な予測因子であった。

- ④ G5 期前後さらに、Tolvaptan (TVP) 内服群では TVP 内服前後の eGFR 推移を全て確認することができた症例 157 名 (男性 92 名、女性 65 名) を対象とした。G4 期トルバプタン服用群 49 例 (男性 26 例)、非服用群 94 例 (男性 56 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 $-4.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、服用中腎機能低下速度 $-3.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 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 $-4.0 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった。G4 期トルバプタン服用群の G5 期での腎機能低下速度は、G5 期トルバプタン服用群で中央値 $-3.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、G5 期トルバプタン非服用群で中央値 $-5.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった。G4 期トルバプタン非服用群の G5 期腎機能低下速度は、 $-3.7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 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

成人診療科医師、小児科医師、看護師など移行期医療に携わるメディカルスタッフを対象とした「腎疾患の移行期医療支援ガイド-先天性腎尿路異常-」の作成に向け、執筆項目の確定と担当者の割り当てを行った。また、柏原班研究で行っている移行期医療実態調査 (令和 4 年調査) の中間報告では、対象疾患として CAKUT が最も多く、平成 26 年調査よりも転科した患者の割合が多く、転科時年齢が低い傾向にあり、予定外転科が減少していた。

<診療ガイドライン分科会>

① アンケート調査

IgA 腎症 : IgA 腎症患者の重症度評価には、多くの専門医が H-grade と R-grade を用いていた。タンパク尿の程度に応じて RA 系阻害薬およびステロイドの使用が判断されていた。血尿の程度はステロイド使用の判断基準に使用されていた。

ネフローゼ症候群 : 腎生検不可のネフローゼ症候群に対し、一次性膜性腎症の鑑別のための抗 PLA2R 抗体測定の実施率が低かった。この背景には保険未収載の検査であることが想定された。また一次性膜性腎症に対する初回治療としては、有効性を示すエビデンスの伴わないステロイド単独療法およびステロイドとシクロスポリン併用療法が多く選択されており、大きな guideline-practice gap が認められた。

RPGN : MPA による RPGN に対し、何らかの免疫抑制薬の併用を行っている専門医は 60%未滿で、血漿交換療法を実施しているのは約 20%であった。抗 GBM 抗体腎炎による RPGN に対しても、免疫抑制薬が併用されているのは約 30%であり、大きな guideline-practice gap が認められた。

② リアルワールド DB 研究

PKD (資料 4) : 臨床個人調査票 DB の解析により、PKD 患者への降圧薬およびトルバプタンの使用率が 2015/2016 年に比較して、2017 年には 2% および 47.4%それぞれ増加していた。PKD を原疾患とする維持透析導入は 2014 年の 999 名から、2020 年には 884 名に減少しており、日本の PKD 対策の有効性が示唆される結果であった。

RPGN (論文投稿中) : 臨床個人調査票 DB を用いた検討により、MPA による RPGN にはステロイド薬単剤による治療が中心となっており、免疫抑制薬 (シクロホスファミドやリツキシマブ) や血漿交換療法の併用率は適応のあるケースであっても低値であった。この結果はアンケート調査の結果を裏付けるものであった。

ネフローゼ症候群、IgA 腎症については、現在、J-CKD-DB を用いた検討が継続中である。

③ ガイドライン 2026 改訂

各ガイドライン作製 WG ごとに統括委員会、作成パネルと SR チームを組織し、SCOPE を確定した。

(詳細略) SCOPE に沿って CQ および BQ 案を作成し、WG 間でクロスチェックを行い、そのコメントに対応しつつブラッシュアップを行い、以下の CQ を確定した。

IgA 腎症 :

CQ1: RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか?

CQ2 : 副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか?

CQ3: IgA 腎症患者に口蓋扁桃摘出術は推奨されるか?

CQ4: IgA 腎症に対して SGLT2 阻害薬は推奨されるか?

ネフローゼ症候群 :

CQ1: 成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発例に推奨される治療は何か?

(シクロスポリン・リツキシマブの推奨も含める)

CQ2 : 成人の巣状分節性糸球体硬化症でステロイド抵抗性の患者において、推奨される治療は何か?

CQ3: 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に推奨される治療は何か?

(リツキシマブの推奨も含める)

RPGN :

CQ1:ANCA 関連 RPGN の初期治療におけるグルココルチコイドの併用薬としてリツキシマブとシクロフォスファミドのいずれが推奨されるか？

CQ2 : ANCA 関連 RPGN の初期治療におけるグルココルチコイド+リツキシマブまたはシクロフォスファミドを用いる場合、GC の通常レジメンと減量レジメンのいずれが推奨されるか？

CQ3:ANCA 関連 RPGN の初期治療でリツキシマブまたはシクロフォスファミドと併用するのは、高用量グルココルチコイドとアバコパンのいずれが推奨されるか？

CQ4-1:ANCA 関連 RPGN の初期治療においてグルココルチコイドとシクロホスファミドに加えて、静注ステロイドパルス療法と血漿交換療法はどちらが推奨されるか？

CQ4-2: ANCA 関連 RPGN の初期治療においてグルココルチコイド(経口+パルス)とシクロフォスファミドまたはリツキシマブに、血漿交換療法を加えることは推奨されるか？

CQ5 : ANCA 関連 RPGN の維持治療におけるグルココルチコイドの併用薬としてリツキシマブとアザチオプリンのいずれが推奨されるか？

PKD :

CQ1:ADPKD 患者に意図的な飲水量増加は推奨されるか？

CQ2 : ADPKD 患者にカロリー制限食は推奨されるか？

CQ3:高血圧を伴う ADPKD 患者に厳格な降圧治療は推奨されるか？

CQ4:ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか？

CQ5: ADPKD 患者に対する脳動脈瘤のスクリーニングは推奨されるか？

CQ6:PKD 患者に(PKD1/2)遺伝学的検査は推奨されるか？

- ④ 現在、上記 CQ について、次年度に向けて S R に着手している。

D. 考察

<疾患登録・調査研究分科会>

全体では IgA 腎症が 4,344 例(28.3%)と最多であった。血管炎症候群(IgA 血管炎+ANCA 関連血管炎)は 2,393 例(10.2%)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 10.5%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 85%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 52%の症例が診断されていた。MPGN は 65 歳以上において約 5.2%の登録がみられ、18 歳以下よりも多くみられた。

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。
- 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 今回構築した IgA 血管炎のコホートは症例数も多く、種々の人種を混じており、小児と成人の両方を含んでいるが、この研究で得られた結果により、IgA 血管炎における MEST-C スコアの意義を検証することができた。また、E1 病変が IgA 血管炎の進行と強い関連があることを示すことができ、臨床的にも意義が深い。
- 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、新規治療法の実用化が求められている。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

CAKUT の移行期医療支援ガイドでは疫学、診断、予後のほか、治療・管理として内科的管理、下部尿路管理、排便管理、生殖器異常も含めた妊娠に関する諸問題も取り上げる必要がある。これらを網羅すべく、腎臓内科医、小児腎臓医、小児泌尿器科医が参画する体制を構築した。今後、柏原班の移行期医療実態調査の CAKUT に関するデータも盛り込んでガイドを作成する予定である。

<診療ガイドライン分科会>

アンケート調査およびリアルワールド DB 解析から明らかとなった、ガイドライン 2026 の改訂における課題は以下の通りである。

IgA 腎症：血尿の重要性は認識されているが、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。近年、日本から血尿の重要性を示唆する論文が報告されており、次回のガイドラインには何らかの推奨を出す予定である。

ネフローゼ症候群：一次性膜性腎症の初回治療に関して、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。この guideline-practice gap を最小化すべく、双方からのすり合わせが必要である。

RPGN：その希少性に起因する診療経験の不足が迅速かつ徹底した治療を妨げる要因となり、免疫抑制薬、生物製剤の投与割合および血漿交換の併用割合が低率となっている可能性がある。何らかの推奨遵守率を向上させる方策が必要である。

PKD：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感じた医師の割合は2017年の29.2%から2022年の46.5%と増加傾向であるが、十分とは言えない。何らかの遵守率を向上させる方策を取る必要がある。

以上の課題について配慮しつつ、新たなエビデンスを含むSRの結果、および疫学研究班の最新治療を踏まえてガイドライン2026の改訂に取り組む必要がある。

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、各厚労省研究班と連携し、移行期医療実態調査を踏まえた「腎疾患の移行期医療支援ガイドー先天性腎尿路異常ー」の作成を進めている。

診療ガイドライン分科会では、アンケート調査およびリアルワールドDB研究の結果から、難治性腎疾患に対するガイドラインの発信は一定の成果を挙げていることが示唆される一、guideline-practice gapの存在などの課題が認められた。このgapを最小化するようガイドライン2026の改訂を進める必要がある。

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. 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・難治性疾患医療研究事業
難治性腎障害に関する調査研究

組織・メンバー ▾ 研究成果 ▾ 活動状況 ▾ お知らせ 患者様へ ▾ 医療従事者様へ ▾ リンク ▾

治療法が確立されていない
疾患の原因究明と
治療法の確立に取り組む

患者様へ

市民公開セミナー 疾患療養ガイド

医療従事者様へ

診療ガイドライン 研究成果合同発表会

全体会議 分科会