

令和 3 年度
JSN 公的研究班研究成果合同発表会
プログラム・抄録集

令和 4 年 1 月 30 日(日)

WEB開催

一般社団法人 日本腎臓学会

**令和3年度
JSN 公的研究班研究成果合同発表会
プログラム**

- 10:00(10分) 日本腎臓学会理事長挨拶、ご来賓挨拶(厚生労働省)
- 10:10(90分) 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」

研究代表者:成田一衛(新潟大学大学院 腎・膠原病内科学)
- 11:40(20分) 厚生労働行政推進調査事業費補助金(腎疾患政策研究事業)
「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」

研究代表者:柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科)
- 厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)
「慢性腎臓病(CKD)に対する全国での普及啓発の推進、地域における診療連携体制構築を介した医療への貢献」

研究代表者:伊藤孝史(島根大学医学部附属病院 ワーキング・イノベーションセンター)
- 12:00(50分) 昼食
- 12:50(15分) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
「指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究」

研究代表者:和田隆志(金沢大学大学院 腎臓内科学)
- 13:05(15分) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」

研究代表者:石倉健司(北里大学医学部 小児科学)
- 13:20(15分) 厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)
「慢性腎臓病(CKD)患者に特有の健康課題に適合した多職種連携による生活・食事指導等の実証研究」

研究代表者:要 伸也(杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科)
- 13:35(10分) ご来賓挨拶(AMED)

- 13:45(10分) 日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム事業
「ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発」
「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」
研究代表者: 柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科)
- 13:55(10分) 日本医療研究開発機構 長寿科学研究開発事業
「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」
研究代表者: 柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科)
- 14:05(10分) 日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」
研究代表者: 柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科)
- 14:15(10分) 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業 腎疾患に対する独創的な病態解明研究
「腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究」
研究代表者: 和田隆志(金沢大学大学院 腎臓内科学)
- 14:25(10分) 休憩
- 14:35(10分) 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
「慢性腎臓病治療薬の開発に利用可能な臨床評価指標に関する研究」
研究代表者: 南学正臣(東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科)
- 14:45(10分) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器の実用化に関する研究
「Alport 症候群に対するエクソスキッピング療法の開発」
研究代表者: 野津寛大(神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科学分野)
- 14:55(10分) 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 糖鎖異常が関連する希少難治性疾患の克服研究分野
「尿レクチンアレイ解析を用いた腎疾患診断キットの開発」
研究代表者: 和田 淳(岡山大学 腎臓・糖尿病・内分泌内科学)

15:05(10分) 日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業
「ミトコンドリア先制医療」

研究代表者:阿部高明(東北大学大学院 医工学研究科・医学系研究科)

15:15(10分) 日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 産学が連携して再生医療等
製品の開発を目指す研究
「透析回避を目指した iPS 細胞由来ハイブリッド腎芽による新世代腎不全治療法開発」

研究代表者:横尾 隆(東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科)

15:25(5分) 閉会の挨拶

抄録による発表

- 1、 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業 腎移植の治療向上に資する研究
「マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究」
研究代表者:西 慎一(神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科・腎血液浄化センター)
- 2、 日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム
「疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点」
研究代表者:西中村隆一(熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野)
- 3、 日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム(技術開発個別課題)
トランスレーショナル・リサーチ1
「ヒト iPS 細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発」
研究代表者:長船健二(京都大学 iPS 細胞研究所)
- 4、 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST, PRIME)
生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出
(適応・修復 研究開発領域)
「腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用」
研究代表者:柳田素子(京都大学大学院医学研究科 腎臓内科)
- 5、 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業 腎臓をターゲットにした画期的治療法の開発
「シーズ探索」
「メガリンをターゲットにした急性腎障害および慢性腎臓病の創薬研究」
研究代表者:斎藤亮彦(新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座)
- 6、 日本医療研究開発機構 ウイルス等感染症対策技術開発事業 実証・改良研究支援 ウイルス等感染症対策に資する医療機器・システム等の改良研究支援
「COVID-19 罹患患者の重症化を非侵襲的にモニターするシステムの開発」
研究代表者:野入英世(国立研究開発法人国立国際医療研究センター)
- 7、 日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究
「iPS 細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の製造法開発と非臨床試験実施」
研究代表者:長船健二(京都大学 iPS 細胞研究所)
- 8、 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野
「遺伝性腎線維化症ネフロン癆の病態解明と新規治療法開発」
研究代表者:蘇原映誠(東京医科歯科大学)
- 9、 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 診療に直結するエビデンス創出研究分野
「難治性腎障害の重症化要因の解析と治療法最適化を実現するためのリアルワールドデータ/ICT 技術を活用したエビデンス創出」
研究代表者:柏原直樹(川崎医科大学 腎臓・高血圧内科)
- 10、 日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業 腎疾患に対する独創的な病態解明研究
「腎臓オルガノイドを用いた腎線維化修飾遺伝子の探索」
研究代表者:須佐紘一郎(東京医科歯科大学)

- 11、日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 多能性幹細胞(iPS/ES 細胞)、体性幹細胞等を用いて、再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「無血清培地で培養した間葉系幹細胞を用いた腎線維化抑制療法に関する研究開発」
研究代表者:中島 歩(広島大学)
- 12、日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 多能性幹細胞(iPS/ES 細胞)、体性幹細胞等を用いて、再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療の実用化」
研究代表者:松本太郎(日本大学)
- 13、日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業
「COVID-19 感染症患者に対する SARS-catch カラムに関する研究開発」
研究代表者:猪阪善隆(大阪大学)
- 14、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 診療に直結するエビデンス創出研究分野
「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」
研究代表者:丸山彰一(名古屋大学)
- 15、日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品の実用化に関する研究分野
「成人発症スチル病(AOSD)に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩/クエン酸第一鉄ナトリウム(5-ALA HCL/SFC)投与の医師主導治験」
研究代表者:川上 純(長崎大学)

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」
疾患登録・調査研究分科会

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

丸山 彰一 名古屋大学（統括責任者）
横山 仁 金沢医科大学（登録調査）
旭 浩一 岩手医科大学（全国アンケート調査）
長田 道夫 筑波大学（病理診断調査）
服部 元史 東京女子医科大学（小児科調査）
安藤 昌彦 名古屋大学（疫学）

【研究協力者】

疾患登録・腎病理診断調査：佐藤 博 JR 仙台病院、他 37 名
全国アンケート：渡辺 毅 福島労災病院、他 1 名

【抄録】

○背景・目的

わが国における難治性腎疾患のうち重点疾患を中心とした実態を腎臓病総合レジストリー（J-RBR/J-KDR）および全国アンケート調査を用いて調査した。

○方法

2018年1月16日から2021年11月30日までに腎臓病総合レジストリーの新システムに登録された17,263件のうち、移植腎を除く初回腎生検例12,534例につき解析し、2007年1月から2018年1月までに旧システムに登録された36,577例の解析結果と比較した。

○結果

新システムによる登録数は、重点疾患であるIgA腎症3,502例(27.9%)、IgA血管炎445例(3.6%)、ネフローゼ症候群(NS)3,033例(24.2%)、急速進行性腎炎症候群(RPGN)は1,218例(9.7%)であった。COVID-19のワクチン接種が開始された2021年4月前後でIgA腎症や血管炎症候群の診断割合に大きな変化は見られなかった。

旧システムでは、IgA腎症10,605例(31.4%)、IgA血管炎1,082例(3.0%)、NS8,703例(23.8%)、RPGN2,297例(6.3%)であった。概ね新旧システムで同等であったが、IgA腎症は旧システムでやや多く、RPGNは新システムの方がやや多い結果であった。旧システム登録の年齢分布は60-69歳が最も多く年次経過で高齢化傾向がみられた。

IgA 腎症については、20～40 歳代の割合が多いが、50 歳以上の割合が年々増加している。しかしながら、腎生検時の eGFR で CKD stage1 と stage2 の割合は年々減少がみられ、腎生検の適応が変化してきていることが窺われる。

NS については、新システム登録 3,033 例のうち、一次性 NS (IgA 腎症は除く) は 1,861 例 (61.4%) であり、旧システム (62.4%) と同等だった。一次性 NS の内訳は、新システムでは微小変化型 48.6%、膜性腎症 37.5%、巣状分節性糸球体硬化症 10.1%、膜性増殖性糸球体腎炎 3.8% であった。一方、旧システムでは、微小変化型 44.7%、膜性腎症 38.8%、巣状分節性糸球体硬化症 11.2%、膜性増殖性糸球体腎炎 5.3% であり、新旧システムで同等であった。RPGN については、新システム登録 1,218 例の内訳は、顕微鏡的多発血管炎 509 例 (41.8%)、抗糸球体基底膜 (GBM) 病 49 例 (4.0%)、IgA 腎症 120 例 (9.9%)、IgA 血管炎 46 例 (3.8%)、旧システム登録 2,297 例の内訳は、MPO-ANCA 陽性腎炎 1,187 例 (51.5%)、抗 GBM 病 117 例 (5.1%)、IgA 腎症 163 例 (7.1%)、紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎) 50 例 (2.2%) であった。

○考察とまとめ

旧システムによる過去 10 年間の解析結果と新システムによる 4 年間の解析結果の比較で、人口動態の変化による重点疾患の構造変化が再確認された。また、新システムでは臨床情報や病名登録方法が明確化されたことによる変化も確認された。今後も腎臓病総合レジストリーの新登録システムを用いたデータ収集を進め、より精度の高い調査研究を行う予定である

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」
疾患登録・調査研究分科会
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

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

木村 友則 医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・支援センター

【研究協力者】

丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科学 教授
鈴木 祐介 順天堂大学 腎臓内科学 教授
中川 直樹 旭川医科大学 内科学 講師
山縣 邦弘 筑波大学 腎臓内科学 教授
猪阪 善隆 大阪大学 腎臓内科学 教授
武藤 智 順天堂大学 泌尿器科学 特任教授
廣村 桂樹 群馬大学 腎臓・リウマチ内科学
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
和田 健彦 東海大学 腎内分泌代謝内科
鈴木 仁 順天堂大学 腎臓内科学
臼井 丈一 筑波大学 腎臓内科学
西尾 妙織 北海道大学 腎臓内科

【抄録】

わが国の指定難病において作成が進められている、臨床調査個人票を基にした指定難病患者データベース（難病データベース）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検討している。IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎（全身性血管炎を含む）、多発性嚢胞腎、全身性エリテマトーデスに伴うループス腎炎を対象に、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た。疾患数の多い疾患から順次、データチェックとキュレーションを進め、SLE 85 千例、IgA 腎症 1 万件、多発性のう胞腎 1 万件、ネフローゼ症候群 7 千件の整備を行った。各疾患の年齢分布や性別などの基礎情報に特徴を認め、また、薬剤情報がガイドラインの QI 調査に有用であることが分かった。症例数の多い SLE について機械学習を進めた所、概ね 5 病態に分類できることが判明した。この病態は血小板や補体、リンパ球、自己抗体などの臨床因子で分類されるが、単一因子では分類しえなかった分類となった。現在、ループス腎炎に特徴的な分類につき追加検討し、分類群により腎

病変と関連が示される自己抗体のタイプは異なることを見出しつつある。また、日本ネフローゼ症候群コホートを用いた縦断解析により、臨床因子によるネフローゼ症候群の自然歴の分類に成功した。本経験から難病データベースの縦断的解析の重要性を改めて認識し、現在、令和3年度までのデータを対象に縦断化申請を進めている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
「難治性腎疾患に関する調査研究」
IgA 腎症ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

【研究協力者】

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科

上田 裕之 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

内田 俊也 帝京平成大学 ヒューマンケア学部 柔道整復学科

漆原 真樹 徳島大学医学部 小児科

片渕 律子 医療法人豊資会 加野病院 / 国立病院機構福岡東医療センター

川村 哲也 東京慈恵会医科大学

菊池 正雄 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部

木原 正夫 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

小池 健太郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

眞田 覚 JCHO 仙台病院 腎センター内科

柴田 孝則 昭和大学医学部 腎臓内科

島 友子 和歌山県立医科大学 小児科

清水 章 日本医科大学 解析人体病理学

清水 昭博 東京慈恵会医科大学附属柏病院 腎臓・高血圧内科

城 謙輔 東京慈恵会医科大学 病理学講座

白井 小百合 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

高橋 和男 藤田医科大学医学部 解剖学Ⅱ講座

坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

富野 康日己 医療法人社団松和会

仲谷 慎也 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学

中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科 育成医学（小児科）講座

西川 正子 東京慈恵会医科大学 臨床研究支援センター

西野 友哉 長崎大学病院 腎臓内科

橋口 明典 慶應義塾大学医学部 病理学教室

幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科

服部 元史	東京女子医科大学 腎臓小児科
平野 景太	足利赤十字病院 内科
深尾 勇輔	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学
福田 顕弘	大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
藤垣 嘉秀	帝京大学医学部 内科学講座
藤元 昭一	宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座
松崎 慶一	京都大学 環境安全保健機構 健康管理部門 / 附属健康科学センター
三浦 健一郎	東京女子医科大学 腎臓小児科
宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学附属第三病院 腎臓・高血圧内科
牟田 久美子	長崎大学病院 腎臓内科
森山 能仁	東京女子医科大学 腎臓内科
安田 隆	吉祥寺あさひ病院 内科
安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 先進診療システム学寄附講座
柳川 宏之	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【抄録】

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)

臨床的重症度 (CG)、組織学的重症度 (HG) および透析導入リスク群 (RG) と、1 次エンドポイントである血清 Cr の 1.5 倍化との関連を、腎生検時の臨床因子、初期治療および各重症度を調整因子とした Cox 多変量解析にて検討した結果では、Cr の 1.5 倍化のハザード比 (HR) は CG、HG、RG の全てにおいて最軽症群を reference とすると重症度が上がる毎に有意な上昇を認めた。2 次エンドポイントである蛋白尿寛解においても CG、HG、RG の全てにおいて重症度が上がると有意に蛋白尿寛解率が低下することが示された。以上より本予後分類の妥当性が示された。治療法に関する検討においては、腎生検時の臨床因子、初期治療、MEST-C スコアを含んだ Cox 多変量解析を行ったところ、eGFR50 未満、T1+2、HG III + IV、蛋白尿と独立して、高度血尿とステロイド療法は良好な腎予後と関連した。さらにステロイド治療は血尿、扁桃摘、蛋白尿との間に交互作用のあることが示されたため、ステロイド治療に対して、血尿、扁桃摘の層別解析を行ったところ、ベースラインの血尿が高度である症例において、副腎皮質ステロイド治療の有益性が認められた。さらに扁桃摘を併用することでその有益性はさらに強まることが確認された。現在 HG と Oxford 分類の比較についても検討を開始している。

2. IgA 腎症の治療法と予後に関する後方視的多施設大規模研究

データベースのクリーニングを行い、1065 例を特定し、傾向スコア解析を用いて種々の治療介入による予後の差異を検討した。その結果、口蓋扁桃摘出術は血清 Cr1.5 倍化リスク軽減と相関していた (HR 0.34; 95% CI, 0.13-0.77; P=0.009)。JAMA Network Open (2019; 2(5):e194772) に掲載された。その後公募した二次研究のうち、IgA 腎症研究協力者の森山らの論文 (Impact of the number of steroid pulses in tonsillectomy combined with steroid pulse therapy: a nationwide retrospective study in Japan.) が Clin Exp Nephrol

(2021;25:19-27) に掲載された。今後二次研究をさらに推進していく。

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～

IgA 腎症における病理組織所見は診断の根幹をなし、病理組織所見によって潜在的なリスクの検討が可能となる。以前は再現性と外的妥当性の高い病理組織分類は存在しなかったが、近年報告された Oxford 分類は再現性が高く、腎機能の進展に対しては腎機能、血圧、尿蛋白とは独立した因子でありこれらの問題点を解決し得ると考えられている。

2015 年 4 月にカナダの Daniel Cattran らにより、Oxford 分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究において検証を行うという国際共同研究への参加協力が本 WG に要請された。健診システムが整備されたわが国における IgA 腎症には、発症早期かつ軽症な段階で診断される患者が多く、扁桃・ステロイドパルス療法などの積極的治療により尿所見が寛解に至る症例が多いことなど、諸外国とは違ったユニークな背景と特徴がある。このため、本国際共同研究に参加することで、IgA 腎症患者の病態を幅広い視点から捉え、病態に見合った有効な治療法の開発に貢献できることが期待される。

登録期間中 (2015 年 10 月～2016 年 3 月末) に計 7 施設 (順天堂大、久留米大、慈恵医大、藤田保健衛生大、聖マリアンナ医大、宮崎大、名古屋大) から 636 例の登録を行った。日本からの登録症例を含む 3927 例によって Oxford 分類を用いた腎生検 5 年後における予後予測モデルについて構築・検証が行われた。結果は JAMA Internal Medicine 誌に掲載され (Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):942-952.) た他、腎生検から 60 ヶ月後までの eGFR 50% 減少リスクについて計算可能なツールが QxMD に掲載されている (<https://qxcalc.app.link/igarisk>)

現在、日本から提出したデータの再解析を行っている。次年度は参加施設を中心とし 2 次研究を含めた展開を行う予定である。

4. IgA 血管炎の腎予後予測モデル構築のための国際多施設共同研究

IgA 腎症は 20 年以上の経過で約 4 割が末期腎不全に至る予後不良の疾患である。このため、医師・患者双方にとって正確な予後および治療効果の予測を行うことが必要であり、特にステロイド治療を行う場合については重要と考えられる。しかし、現時点で報告のある予測モデルは血圧や蛋白尿について 2 年間の観察期間が必要であることなどから、診断時の意思決定に用いることは困難である。

IgA 腎症における病理組織所見は診断の根幹をなし、病理組織所見によって潜在的なリスクの検討が可能となる。以前は再現性と外的妥当性の高い病理組織分類は存在しなかったが、近年報告された Oxford 分類は再現性が高く、腎機能の進展に対しては腎機能、血圧、尿蛋白とは独立した因子でありこれらの問題点を解決し得ると考えられている。この Oxford 分類を元にした予後予測モデルを構築し、複数のコホート研究において検証を行うことを目的として、“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”と題した国際共同臨床研究が実施されている。

IgA 血管炎は腎生検組織上、IgA 腎症に酷似しているが、臨床的には皮膚の白血球破

碎性血管炎、炎症性多関節炎、腹部腸間膜血管炎などの腎外症状を呈する。IgA 血管炎の腎外性徴候は軽度で、自然軽快することがほとんどである。これに対し腎症状は重症で、発症時に免疫抑制治療を必要とすることも多く、IgA 腎症と区別がつかない慢性糸球体腎炎として持続する可能性も高い。このように IgA 血管炎の長期の腎予後は不均一性であるが IgA 血管炎の腎予後予測モデルは確立されたものがない。IgA 血管炎の腎生検組織像は IgA 腎症に極めて類似しているため、IgA 腎症において疾患活動性の組織学的評価を行うために使用する Oxford 分類を IgA 血管炎の腎生検組織においても使用することが出来るのではないかと考えられる。

IgA 腎症の腎予後予測モデルが IgA 血管炎にも適用できることが証明されれば、エビデンスの少ない IgA 血管炎診療の手引きとなり、ひいては IgA 血管炎の腎予後を改善させる可能性がある。2017 年 8 月、人種、地域を問わず実臨床で使用できる IgA 腎症に関する腎予後予測モデルが IgA 血管炎患者にも適応拡大できるか否かを明らかにすることを目的とした国際共同研究が本 WG に紹介され、わが国による本研究への参加・協力が要請された。

2017 年 10 月 5 日に国立病院機構福岡東医療センターで本研究の研究計画を倫理委員会に通り、11 月に本 WG のメンバーに参加を呼び掛けた。計 7 施設（宮崎大学、順天堂大学、東京慈恵会医科大学、大阪市立大学、島根大学、聖マリアンナ大学、福岡東医療センター）が参加し全施設で倫理委員会への申請は完了した。日本から登録した成人 IgA 血管炎は計 76 例であった。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 を併合し、Dr Sean Barbour により解析中である。

5. 標準化された項目を用いた統合型 IgA 腎症データベースの構築にむけた研究

厚生労働省難治性腎疾患 IgA 腎症 WG はこれまでのべ約 3,000 例を対象としたデータ収集を行っているが、各コホート研究の観察項目は標準化されておらず、統合されたデータベースは存在しない。本研究では多施設共同研究のデータを基盤とし、観察項目、収集方法などを標準化した統合型データベースを構築するための研究である。

現時点で、統合の手順（「データベース統合スキーム」）を確立し、技術的に統合は可能となった。また、実在するデータ構造を参考とし、データベースを統合する際の問題点や工夫についての論文投稿を予定している。今後は、実データの活用指針などの整備と共に、IgA 腎症レジストリへの発展・確立を目指す。

6. ERA-EDTA IWG と JSN の合同企画

ーヨーロッパと日本における成人 IgA 腎症の臨床的特徴の比較検証ー

日本から 470 例、ヨーロッパから 437 例の IgA 腎症症例のデータを集積し、臨床的特徴の比較検証を行い、KIDNEY360 に掲載された（The Phenotypic Difference of IgA Nephropathy and its Race/Gender-dependent Molecular Mechanisms. 2021; 2: 1339-1348）。

7. 「指定難病患者データベース活用研究」への参加

難治性腎障害に関する調査研究班の一部として「指定難病の臨床個人調査票のデータベース」解析に参加する。現在、研究班を通じて厚労省へと研究計画書を提出しており、次年度以降データの解析を進める予定である。

8. COVID-19 ワクチンと肉眼的血尿の関連についての調査

2021年6月～7月に日本腎臓学会評議員を対象としたWebアンケート(581人、382施設)およびメールによる2次調査によって、医療従事者を中心とした27例がCOVID-19ワクチン接種後に肉眼的血尿を呈していたことが明らかになった。27例中25例に関して2次調査を行い、23例で肉眼的血尿の改善を認めていた。1例で血清クレアチニンが上昇していたものの、重篤な腎機能障害には至っていなかった。4例で腎生検を実施し、全例がIgA腎症と診断された。結果はClin Exp Nephrol.(2021 Nov 13. Online ahead of print)に掲載された。

9. 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

COVID-19ワクチン接種後に肉眼的血尿を呈する症例が、本邦のみならず世界的に認められている。糸球体腎炎(特にIgA腎症)患者における肉眼的血尿出現の病態解明、およびワクチンの安全性の確認を目的に、全国22施設で多施設共同前向き観察研究を計画した。COVID-19ワクチン接種後肉眼的血尿症例の、経時的臨床データ(尿所見、腎機能)の収集・解析と、血液・尿検体採取、バイオマーカーの評価、腎生検病理所見の評価等を開始している。

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」
急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

山縣 邦弘 筑波大学医学医療系 腎臓内科学

坪井 直毅 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

【研究協力者】

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液浄化療法人材育成システム
開発学講座

要 伸也 杏林大学 第一内科

塚本 達雄 財) 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科

武曾 恵理 京都華頂大学 現代家政学部・食物栄養学科

新田 孝作 東京女子医科大学 第四内科

和田 隆志 金沢大学 腎臓内科学

佐藤 壽伸 東北医科薬科大学病院

小林 正貴 東京医科大学茨城医療センター 腎臓内科

中田 純一郎 順天堂大学医学部 腎臓内科

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 慢性腎臓病病態治療学講座

湯澤 由紀夫 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

旭 浩一 岩手医科大学内科学講座 腎・高血圧内科分野

升谷 耕介 福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科学

藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科 血液・血管先端医療学講座

平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター 血液浄化療法部・腎臓内科

鈴木 智 亀田総合病院 腎臓高血圧内科

湯村 和子 東北医科薬科大学病院

伊藤 孝史 島根大学 腎臓内科

鶴屋 和彦 奈良県立医科大学 腎臓内科学

岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域

佐田 憲映 高知大学医学部 臨床疫学講座

岩田 恭宜 金沢大学附属病院 感染制御部腎臓内科

悴田 亮平 新潟大学 腎臓内科学

金子 修三 板橋中央病院 腎臓内科

臼井 丈一 筑波大学医学医療系 腎臓内科学

【抄録】

【背景・目的】

診療ガイドラインの普及と改正による適切な診療の提言を行うためのエビデンスを創出することを目的とし、急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis、以下 RPGN）に関する4つのコホート研究を解析している。

【方法】

1. JKDR/JRBR の RPGN 臨床病理学的検討：JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例の解析。
2. RemIT-JAV-RPGN：2011 年より開始となった2研究班（進行性腎障害研究班、難治性血管炎研究班）共同の ANCA 血管炎・RPGN 症例の大規模な前向きコホート（RemIT-JAV-RPGN、全国48施設）、目標症例数300例、24カ月観察予定。腎組織スライド、尿、血清検体の収集による検体バンク化。
3. 全国 RPGN アンケート調査の解析。
4. 臨床個人調査票を用いた RPGN 症例の疫学調査。

【結果】

1. 2007～2017年の RPGN 症例は JKDR/JRBR 32,453 例中 2,143 例、6.6% であり、うち 51.8% が MPO-ANCA 陽性、54.5% が ANCA 関連腎炎、63.4% が半月体形成性壊死性糸球体腎炎、CGA 分類ヒートマップ上 92.5% が高リスク群（赤）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。最新の2020年の登録症例4,197例中389例、9.3%が RPGN であり、RPGN 症例の登録数は年々増加傾向にある。
2. 321 例が登録され（うち RPGN 171 例 53.3%）、すでに24カ月のフォローが終了している。基盤論文として腎病理組織解析（Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018）を論文化した。両研究班にて複数の二次研究が進行中であり、高齢患者における治療関連障害（Sada KE, Arthritis Res Ther 2020）、尿中バイオマーカー CD11b、CD163（文献1）、初期治療（Watanabe H, Mod Rheumatol 2020）の成果が発表されている。
3. 1989～2011年の RPGN 症例 2,782 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群間で、年代とともに生命予後は有意に改善傾向にあるものの、腎予後は改善に乏しいことを示し、論文発表している（Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2018）。今年度はE群（2012-2015年）1386例の集計成果が論文化された（文献2）。RPGN 全体の2年生存率は72.0、72.9、77.7、83.0、84.9%、2年腎正論率は68.7、75.4、76.7、73.4、78.2%といずれも統計学的に有意に改善傾向にあった（ $p < 0.01$ for trend）。また、ANCA 関連 RPGN 症例群 1066 例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 88 例に関しては、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. 提供を受けた平成 27 ～ 29 年の 220 急速進行性糸球体腎炎、221 抗 GBM 腎炎の臨床調査個人票（新規申請の者）データベースの症例数は少数であり治療内容の把握は不可能であった。そのため、平成 27 ～ 29 年の 43 顕微鏡的多発血管炎の臨床調査個人票（新規申請の者）データベース内の RPGN 症例を ANCA 関連 RPGN として解析した。43 顕微鏡的多発血管炎の新規個票 2,921 例から 1,355 例の RPGN を抽出、データクリーニングした。平均年齢 73.8 歳、性別男性 627、女性 728 例、平均血清クレアチニン値 3.4mg/dL。治療実施頻度に関して、副腎皮質ステロイド薬 99.5%、シクロホスファミド 23.8%、リツキシマブ 7.5%、血漿交換療法 7.7% であった。

【考察】

RPGN は最も予後不良な腎難病である。過去の研究成果にもとづき、高齢者に過度の免疫抑制療法を行わないことを提言してきたこと等が好影響し、現在では生命予後は大きく改善している。一方で、再発や発症の高齢化の影響等による末期腎不全に至る患者がおり、透析導入回避のためのより具体的な対策を立てる必要がある。中でも抗 GBM 抗体型 RPGN は早期発見、早期治療介入が実現しておらず、その腎生存率は全く改善していない。高度腎不全での受診が大半であり、H28 年度に血漿交換療法が保険収載されたものの積極的な治療が実施しにくい現場の状況も推察される。現在解析中の各コホート研究の成果に基づいた新たな課題を解決するために、そして将来のオーファンドラッグ開発を視野に入れ、次年度以降に新たな前向きコホート研究の開始を検討している。

【参考文献】

1. Yokoe Y, et al. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 36(8): 1452-1463, 2021.
2. 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* 2021 in press.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
「難治性腎疾患に関する調査研究」
ネフローゼ症候群ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

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

【研究協力者】

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学

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学

南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻・器官病態内科学講座・
腎臓内科学分野

升谷 耕介 福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科学

今田 恒夫 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座 / 腎臓膠原病
内科

佐藤 壽伸 東北医科薬科大学医学部 統合腎不全医療寄附講座
(兼) 東北医科薬科大学病院 腎臓・内分泌内科

宮崎 真理子 東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

杉山 斉 岡山大学学術研究院医歯薬学域 血液浄化療法人材育成システム開発学

和田 隆志 金沢大学

深水 圭 久留米大学医学部 腎臓内科

鶴屋 和彦 奈良県立医科大学 腎臓内科学

西野 友哉 長崎大学病院 腎臓内科

菊池 正雄 宮崎大学医学部 腎臓内科

山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学

風間 順一郎 福島県立医科大学医学部 腎臓高血圧内科学

岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科

長谷川 元 埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科

岩下 山連 埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

津田 昌宏 大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学

湯澤 由紀夫 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

林 宏樹 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科

新田 孝作 東京女子医科大学 腎臓内科学

岩野 正之 福井大学 腎臓内科
 林 晃正 大阪急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科
 長井 幸二郎 静岡県立総合病院 腎臓内科
 武田 朝美 名古屋第二赤十字病院 第一腎臓内科
 竹治 正展 市立豊中病院 腎臓内科
 黒木 亜紀 昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 / 横浜総合病院 腎センター
 山本 陵平 大阪大学 キャンパスライフ健康支援・相談センター 保健管理部門
 藤垣 嘉秀 帝京大学医学部 内科学講座
 伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科
 脇野 修 徳島大学医学部 腎臓内科
 西 慎一 神戸大学大学院 腎臓内科腎・血液浄化センター
 西尾 妙織 北海道大学病院 内科 II
 西 裕志 東京大学医学部附属病院 腎臓内分泌内科
 澤 直樹 虎ノ門病院分院 腎センター
 柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学
 寺田 典生 高知大学 内分泌代謝・腎臓内科学講座
 祖父江 理 香川大学 循環器・腎臓・脳卒中内科
 鈴木 仁 順天堂大学医学部附属浦安病院 腎・高血圧内科
 廣村 桂樹 群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科学
 黒木 裕介 福岡東医療センター 腎臓内科
 安田 日出夫 浜松医科大学 第一内科
 荒木 信一 和歌山県立医科大学 腎臓内科学
 安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター
 秋山 真一 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科
 水野 正司 名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学寄附講座・
 腎臓内科
 和田 健彦 東海大学医学部 内科学系腎内分泌代謝内科学
 川口 武彦 国立病院機構千葉東病院 腎臓内科
 要 伸也 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科
 川上 貴久 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科
 中野 敏昭 九州大学大学院 腎高血圧脳血管内科
 柳田 素子 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学
 松井 功 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
 木村 友則 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・
 支援センター

【背景】

ネフローゼ症候群（NS）は腎臓病の中でも最も治療が困難な疾患群と言える。しかし、その原因は十分解明されておらず、治療法も確立していない。また日本におけるNSの実態も明らかでなかった。本研究グループでは、日本腎臓病レジストリー（J-KDR）の二次研究として2009年から日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を立ち上げ、2010年12月末までに57施設から400名の患者登録を行い、有効症例396症例のうち、腎生検前に治療開始となった症例、同意書紛失症例などを除いた374名の一次性ネフローゼ症候群を解析対象とし、J-RBRと患者背景を比較することによりJNSCSの外的妥当性を確認し、免疫抑制療法の地域差についても検討した。さらに、予後についても解析を行った。さらに、希少疾患レジストリとして膜性増殖性糸球体腎炎について臨床的特徴を検討するとともに、C3腎症についても補体学会と連携しながら、登録を進めることとした。また、当初予定した5年間の追跡を5年間延長したJNSCS - Ex研究をさらに5年間延長する計画を進めている。

＜研究1＞ JNSCS のアウトカム

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すでに報告していたが、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。

＜研究2＞新規ネフローゼ研究の立ち上げ

ネフローゼ症候群をきたす希少疾患についてもレジストリ登録を行うこととし、MPGNについて解析を行った。J-RBRに登録された腎生検26,535例のうち、MPGNは593例（2.2%）であった。成人MPGNの半数が二次性のMPGNであった。成人の原発性MPGNにおいて予後規定因子を重回帰分析により検討したところ、収縮期血圧、尿蛋白量、血清コレステロール値が予後規定因子であった。成人の原発性MPGNにおいて、臨床診断の年齢群間比較を行ったところ、20歳未満においては、慢性腎炎症候群を呈することが多く、逆に65歳以上の高齢者ではネフローゼ症候群を呈することが多いことが明らかとなった（Nakagawa et al. PLoS One, 2021）これらのデータをもとに、MPGNの指定難病の概要の修正案を提案した。また、ネフローゼ症候群をきたす希少疾患レジストリとして、C3腎症に関しても補体学会と連携し、登録を進めている。

＜研究3＞コホートメーカーの開発

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た。まもなく各施設に提供いただけるような状況となっている。

<研究4>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臨床研究

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治療に関する臨床研究のプロトコルを委員会で検討し、2020年9月より臨床治験を開始し、順調に登録を進めている。

<研究5>コロナワクチンとネフローゼ症候群発症・再発

COVID-19 ワクチン接種とネフローゼ症候群新規発症・再発について腎臓学会会員にアンケート調査を行った。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。今後さらに詳細な検討や追加アンケートを行う予定である。

<研究6>臨床個人票データの活用

まず、臨床個人票データの妥当性を検討するために、J-RBR や J-NSCS のデータと比較し、年齢別原因疾患の割合がほぼ同等であることが確認できた。また、ネフローゼ症候群患者に対する治療薬に関する QI 調査を行った。

<現在進行中の研究>

① JNSCS データを用いた臨床研究の募集

JNSCS データを用いた臨床研究の募集を行い、(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、(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 レジメンの治療についての二次調査を行うために JNSCS の固定データの提供を行った。

② JNSCS-Ex

各施設で当初予定した5年間の追跡をさらに5年間延長する倫理申請については承認され、現在10年後のデータクリーニング中である。さらに5年間延長する倫理申請も腎臓学会で承認されており、今後計15年間の追跡調査を行う。

③ pJNSCS

FSGS や MCD について、病理組織学的評価を行う。

④ 指定難病のデータベースを用いた研究

ネフローゼ症候群患者の視点難病のデータベースを用い、臨床情報から次元圧縮を行い、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。

⑤ JNSCS-In

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。

【考察】

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。COVID-19 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。

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」
PKD ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

武藤 智 順天堂大学 泌尿器科

望月 俊雄 東京女子医科大学 多発性嚢胞腎病態研究部門

【研究協力者】

石川 英二 済生会松阪総合病院 腎臓センター

片岡 浩史 東京女子医科大学 多発性嚢胞腎病態研究部門

河野 春奈 順天堂大学 泌尿器科

堀江 重郎 順天堂大学 泌尿器科

瀬田 公一 京都医療センター 腎臓内科

土谷 健 東京女子医科大学 血液浄化療法科

中西 浩一 琉球大学 小児科

島袋 渡 琉球大学 小児科

西尾 妙織 北海道大学病院 内科Ⅱ

八反田 文彦 北海道大学病院 内科Ⅱ

花岡 一成 東京慈恵会医科大学 総合診療内科

倉重 眞大 東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター腎臓・高血圧内科

仲谷 慎也 大阪市立大学 代謝内分泌病態内科学

嶋津 啓二 大阪府済生会中津病院 腎臓内科

内山 清貴 慶応義塾大学 腎臓内分泌代謝内科

日高 寿美 湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター

甲斐 平康 筑波大学医学医療系 腎臓内科学

真壁 志帆 東京女子医科大学 腎臓内科

眞部 俊 東京女子医科大学 腎臓内科

三浦 健一郎 東京女子医科大学 腎臓小児科

関根 章成 虎の門病院 腎センター内科

諏訪部 達也 虎の門病院 腎センター内科

星野 純一 虎の門病院 腎センター内科

島田 陽介 順天堂大学 男子医療情報管理学講座 セコム株式会社 IS 研究所

林 宏樹 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

佐藤 舞 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

大塚 忠司 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科学
森山 智文 久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門
片山 鑑 三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部

【抄録】

背景・目的

常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) は最も頻度の高い遺伝性腎疾患であり、トルバプタンの登場により腎機能低下を抑制する治療が可能となった。常染色体劣性多発嚢胞腎 (ARPKD) は生後早期の致命的な疾患であると考えられてきたが、最近では適切な管理により長期生存が可能となっている。診療ガイドラインや患者向けガイドラインを作成し、疾患に対する理解は高まっているものの、現状では本邦における様々なエビデンスが不足しており、医療者および患者に対する様々な情報が錯綜していることは否めない。われわれは本邦における初めての大規模 PKD コホート研究の結果を報告する。さらに、多発性嚢胞腎難病臨床調査個人票の集計から、家族歴と診療ガイドライン遵守率を確認し、BMI が ADPKD の進行速度に及ぼす影響も検討した。

方法

- ① J-PKD コホート研究：J-KDR の二次研究として PKD 症例 (ADPKD 339 例、ARPKD 2 例) を経過観察した。本邦の PKD 症例の腎機能低下・腎容積増大を明らかにし、それぞれの予測因子を前向きに検討する。多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり、追跡期間は最終登録後 5 年。全ての登録症例が 2017 年 6 月 30 日までに追跡期間が終了し、統計解析を行った。一部欠損値に対しては多重代入法にて補完した。
- ② 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：2015～2018 年の新規 4,628 例、更新 6,193 例を検討した。
- ③ BMI が ADPKD の進行速度に及ぼす影響について：日米国際比較研究を行い、ADPKD の進行速度に BMI が影響するか否かを検討する。日本と米国の ADPKD 患者の BMI に本当に違いがあるのか、その違いが ADPKD の進行に影響しているのかは、不明である。そこで我々は、食生活の異なる日本と米国で ADPKD の ESRD 到達年齢に差があるのか、BMI が ESRD 到達時の年齢の有意な因子となるか、日米それぞれで BMI が RRT 導入時の年齢の有意な因子となるかを明らかにするために研究を行う事とした。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。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ので、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。RRT 導入時の二群間での患者年齢を比較する。(日本人 vs 米国人、日本人 vs 米国のアジア人)。RRT の種類、施設間で導入時期に違いがあるため、RRT 導入時の eGFR で RRT 導入年齢を調整して 2 群比較で行う。日本、米国それぞれで、BMI と eGFR 調整年齢との関係を、単変量解析と多変量解析にて解析を行う。日本、

米国の患者を併せて解析し、BMI 以外にも国が eGFR 調整年齢に有意に影響する因子かを確認する。

結果

- ① 登録された 340 例中、192 例が評価可能であった。男性 69 例、女性 123 例。平均年齢 49.0 ± 12.8 歳。BMI 中央値 21.8 kg/m^2 。40 歳代が最も多かった。家族歴あり 146 例 (93.0%)。合併症では肝嚢胞は 174 例 (92.0%)、脳動脈瘤 34 例 (19.0%)、心臓弁膜症 72 例 (67.0%) を認めた。降圧剤は 149 例 (78.0%) の患者が服用していた。baseline eGFR, $56.7 \pm 25.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。全体の eGFR slope は -2.7 (-4.2 to -1.5) ($\text{ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$)、eGFR change は -5.0 (-9.6 to -2.3) ($\%/year$)、TKV change 4.78 (0.86 - 8.22) ($\%/year$) であった。TKV 年間 5% 以上群は 5% 未満群と比べて eGFR slope が有意に小さかった (年間 5% 以上群 : -3.04 、5% 未満群 : -2.47 、 $p = 0.04$)。また、TKV 750 ml 以上群は 750 ml 未満群と比べて eGFR slope が有意に小さかった (750 ml 以上群 : -2.85 、750 ml 未満群 : -1.80 、 $p = 0.007$)。多変量解析では HDL コレステロールは eGFR slope ($p = 0.04$)、eGFR change ($p = 0.02$) とともに、有意な低下の予測因子であった。さらに低ヘモグロビン ($p = 0.01$)、高尿酸血症 ($p = 0.02$) は eGFR change の独立した有意な予測因子であった。また、若年 ($p = 0.01$)、高血糖値 ($p = 0.02$) は TKV change の独立した予測因子であった。
- ② 難病臨床個人調査表では 73% に家族歴を認めた。一親等内に家族歴あるのは 88%、二親等内に家族歴があるのは 98%、83% では一親等に家族歴なく、二親等のみに家族歴を認めた。高血圧患者は全体の 86.0% であり、92.3% は降圧療法を受けている。しかし、高血圧患者の降圧目標達成率は 39.2% にすぎない。特に 50 歳未満、CKD G4 以下はいずれも 40% 未満であり達成率が低い。さらに脳動脈瘤スクリーニング実施率は 69.3%、トルバプタン使用率は 58.2% であった。
- ③ 本研究は、後ろ向き観察研究である。JRDR のデータでは、2006 年透析導入患者 35538 人 (多発性嚢胞腎 493 人)、2007 年透析導入患者 36097 人 (多発性嚢胞腎 474 人)、合計 多発性嚢胞腎患者 967 人 (男 311 女 161 不明 2、年齢 66.2 ± 12.6 歳、血清 Cr 値 $8.7 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$ 、BMI $22.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 、eGFR 中央値 (IQR) 4.4 (3.5 - 5.7) ml/min/1.73m^2 であった。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 ($p = 0.00$)、悪性腫瘍 ($p = 0.02$) が有意な予測因子であった。USRDS のデータでは、2,518 例の多発性嚢胞腎の透析導入患者を解析し、BMI ($p < 0.01$) などが有意な予測因子であった。

考察

- ① 本邦では ADPKD の指定難病基準に年間 5% 以上の増大率が求められる。海外からは、年間 5% 以上の TKV 増大は eGFR の有意な予後因子と報告されているが、本邦のコホート研究からは示すことができなかった。JPKD コホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約 80% の症例では降圧剤が投与され、そのうち RA 系降圧薬は約 80% の症例に投与されていた。日本の ADPKD 患者でも高脂血症や高尿酸血症、血糖値が腎機能低下や腎容積増大の有意な予後予測因子となることが示された。

- ② 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。
- 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り、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。

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」
Transition ワーキンググループ

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科

岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域

【研究協力者】

芦田 明 大阪医科薬科大学 小児科

佐古 まゆみ 国立成育医療センター 臨床試験推進室

岡本 孝之 北海道大学病院 小児科

西尾 妙織 北海道大学病院 内科学Ⅱ

堀田 紀世彦 北海道大学病院 泌尿器科

三浦 健一郎 東京女子医科大学 腎臓小児科

花房 規男 東京女子医科大学 血液浄化療法科

石田 英樹 東京女子医科大学 移植管理科（泌尿器科）

濱崎 裕子 東邦大学 腎臓学講座（小児科）

酒井 謙 東邦大学 腎臓学講座（内科）

青木 裕次郎 東邦大学 腎臓学講座（泌尿器科）

平野 大志 東京慈恵会医科大学 小児科

山本 泉 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

後藤 芳充 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 小児腎臓科

武田 朝美 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 腎臓内科

渡井 至彦 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科

西山 慶 九州大学病院 小児科

中野 敏昭 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科

岡部 安博 九州大学病院 臨床腫瘍外科

西村 勝治 東京女子医科大学 精神医学講座

井上 永介 昭和大学 総括研究推進センター

【抄録】

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療へのスムーズな移行のために、移行期医療の啓発と普及がきわめて重要である。腎疾患領域では2011年に国際腎臓学会および国際小児腎臓学会から共同提言が発表され、各国の事情に合わせた移行期医療のための基本指針が示された（Kidney Int 2011; 80: 704-707）。

わが国では、2014年5月より、難治性疾患政策研究事業の難治性腎疾患に関する調査研究（研究代表者：松尾清一、丸山彰一）の主要研究項目の一つとして移行期医療がとりあげられ、2015年3月に「**小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言**」が公表（日腎会誌 2015; 57: 789-803）、**国内の移行期医療に関する実態調査**（Clin Exp Nephrol, 2016;20: 918-925）、2016年10月に「**思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド**」が作成された（日腎会誌 2016; 58: 1095-1233）。

2017年5月からの難治性疾患政策研究事業の難治性腎障害に関する調査研究（研究代表者：成田一衛）においても移行期医療が継続課題となり、「**小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言**」と「**思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド**」の**認知度・理解度・活用度に関するアンケート調査**が行われた。その結果、これらの認知度は高いものの、臨床の現場での活用度は低いことが明らかとなり、実践的な移行期医療支援ガイドや移行期医療支援ツールを整備する必要性が示された（日腎会誌 2018; 60: 972-977）。そのため、上述の実態調査で移行期医療の対象となる腎疾患のうち多かったのはIgA腎症と微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）であったことから、IgA腎症とMCNSを対象とした移行期医療支援ガイドを作成することにした。移行期医療における大きな障壁の一つは小児科と成人診療科における治療法の違い（treatment gap）である。そこで、IgA腎症とMCNSの移行期医療支援ガイドの作成に向けて、その基本情報を得るために、**小児科と成人診療科における両疾患の診療ガイドラインの認知度と活用状況に関するアンケート調査**を行った。その結果、IgA腎症とMCNSの診療において、成人診療科と小児科で認知されている、あるいは活用されている診療ガイドラインは大きく異なっている実態が明らかとなった（日腎会誌 2019; 61: 51-57）。これらの結果を参考にしながら、小児期に発症し、その後思春期・青年期に至ったIgA腎症とMCNS患者の成人診療科へのスムーズな転科と患者の自立支援を目的として、2019年7月に「**腎疾患の移行期医療支援ガイド -IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群-**」が作成（東京医学社）、公表された（日腎会誌 2021; 63: 1-135）。

2020年5月からの難治性疾患政策研究事業の難治性腎障害に関する調査研究（研究代表者：成田一衛）においても移行期医療が継続課題となり、今回は、1) 小児期に腎代替療法（KRT）を開始した症例の長期的なアウトカム（医学的、社会的、心理・精神的）の実態調査（後ろ向き観察研究と前向き横断研究）、2) 小児期にKRTを開始した症例を対象とした実践的な移行期医療支援ガイドの作成を目標として活動している。

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」
診療ガイドライン分科会

【研究代表者】

成田 一衛 新潟大学大学院 腎・膠原病内科学

【研究分担者】

分科会責任者：岡田 浩一（埼玉医科大学腎臓内科）

分科会副責任者：古市 賢吾（金沢医科大学腎臓内科）

IgA 腎症ガイドラインワーキンググループ：鈴木 仁（順天堂大学腎臓内科）

急速進行性糸球体腎炎ガイドラインワーキンググループ：白井 丈一（筑波大学医学医療系腎臓内科）

ネフローゼ症候群ガイドラインワーキンググループ：和田 健彦（東海大学腎内分泌代謝内科）

多発性嚢胞腎ガイドラインワーキンググループ：西尾 妙織（北海道大学病院内科Ⅱ腎臓内科）

【研究協力者】

IgA 腎症ガイドラインワーキンググループ：

菊池 正雄 宮崎大学医学部 腎臓内科

小池 健太郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

小松 弘幸 宮崎大学医学部 医療人育成支援センター

高橋 和男 藤田医科大学医学部 解剖学Ⅱ

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構健康管理部門 / 附属健康科学センター

急速進行性糸球体腎炎ガイドラインワーキンググループ：

川嶋 聡子 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

佐田 憲映 高知大学医学部 臨床疫学講座

宮脇 義重 岡山大学大学院 腎・免疫・内分泌代謝内科学

中沢 大悟 北海道大学病院 内科Ⅱ

ネフローゼ症候群ガイドラインワーキンググループ：

石本 卓嗣 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科

川口 武彦 国立病院機構千葉東病院 腎臓内科

祖父江 理 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科

清水 さやか 認定NPO法人健康医療評価研究機構（iHope International）研究事業部

佐々木 彰 株式会社麻生 飯塚病院 腎臓内科 / 臨床研究支援室

栗田 宜明	福島県立医科大学 臨床疫学分野
斎藤 尚二	名古屋大学 腎臓内科
西堀 暢浩	名古屋大学 腎臓内科
大江 佑治	東北大学 腎・高血圧・内分泌分野
吉田 舞	東北大学 腎・高血圧・内分泌分野
小泉 賢洋	東海大学 腎内分泌代謝内科
西脇 宏樹	昭和大学藤が丘病院 内科（腎臓）
宮岡 良卓	東京医科大学 腎臓内科

多発性嚢胞腎ガイドラインワーキンググループ：

西尾 妙織	北海道大学病院 内科Ⅱ
仲谷 慎也	大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学
石川 英二	三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部・腎臓内科
金子 佳賢	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
河野 春奈	順天堂大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学講座
瀬田 公一	京都医療センター 腎臓内科
中西 浩一	琉球大学大学院医学研究科 育成医学（小児科）講座
花岡 一成	東京慈恵会医科大学 総合診療内科
三戸部 倫大	竹田総合病院 腎臓内科
土谷 健	東京女子医科大学 腎臓内科
内山 清貴	慶応義塾大学 腎臓内分泌代謝内科
甲斐 平康	筑波大学医学医療系 腎臓内科学
嶋津 啓二	大阪府済生会中津病院 腎臓内科
諏訪部 達也	虎の門病院 腎センター内科
関根 章成	虎の門病院 腎センター内科
日高 寿美	湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター
真壁 志帆	東京女子医科大学 腎臓内科
三浦 健一郎	東京女子医科大学 腎臓小児科
倉重 眞大	東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 腎臓・高血圧内科
林 宏樹	藤田医科大学医学部 腎臓内科学
眞部 俊	東京女子医科大学 腎臓内科
佐藤 舞	国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科
星野 純一	虎の門病院 腎センター内科
市川 大介	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
堀江 重郎	順天堂大学大学院医学系研究科泌尿器 外科学講座
八反田 文彦	北海道大学病院 内科Ⅱ
森山 智文	久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門
島袋 渡	琉球大学大学院医学研究科 育成医学（小児科）講座
片山 鑑	三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部

【抄録】

当分科会は3年間の研究期間で、難病ガイドラインの新規改訂ではなく、2020年に出版された難病4疾患ガイドラインの普及を介して難病治療の標準化を目指し、またガイドラインの臨床現場での普及・遵守率や問題点などの検証を行い、次期改訂に参考となるエビデンスを得ることを目標とする。

2021年度の進捗として以下のものをあげる。

1. 難病ガイドライン2020のエッセンス版作成と成田班HPでの公開

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。

2. 難病ガイドライン2020のダイジェスト版英訳とCENへの掲載

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（成田班HPに公開中）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。

3. CKD診療ガイドライン2023改訂準備への協力

改訂準備中のCKD診療ガイドライン2023の第17章「指定難病によるCKD発症/進展の予防」について協力している。

4. 難病ガイドライン2014、2017、2020の推奨に関するQI調査

難病4疾患ガイドラインで継続的に推奨されている標準治療に関して、臨床個人調査票データベースおよびJ-CKD-DBExを用いたQI調査に着手した。

臨個票データベースを用いるQI:

- 1) RPGN: 年齢70歳未満で腎機能を問わず免疫抑制薬あるいはリツキシマブの併用割合 (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 (22.9%)
- 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 (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%)
- 3) PKD: 降圧療法の実施率 (約90%)、トルバプタン使用率 (約60%)、脳動脈瘤スクリーニング実施率 (約70%)

J-CKD-DBExを用いるQI:

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

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

① 病名として微小変化型ネフローゼ症候群が登録されている、かつ、

② 微小変化型ネフローゼ症候群の病名開始日から1年以上経過してから、尿蛋白定性1+以上、または尿蛋白定量 0.3 g/日以上の検査結果が1回でも存在するものうち、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、RAS系阻害薬が処方されている割合

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

5. 難病ガイドライン2020の普及度に関するWEBアンケート

難病4疾患ガイドライン2017の普及度に関するWEBアンケートに引き続き、2020年版ガイドラインについても普及度に関するWEBアンケートを腎臓専門医を対象に実施中である。(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)

6. 難病療養ガイド2022の作成準備

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。

厚生労働行政推進調査事業・厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）
「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班」

【研究代表者】

柏原 直樹

【研究分担者】

岡田 浩一、守山 敏樹、南学 正臣、山縣 邦弘、要 伸也、伊藤 孝史、旭 浩一、
向山 政志、内田 治仁、服部 元史、福井 亮、丸山 彰一、猪阪 善隆、花房 規男、
石倉 健司、中島 直樹、神田 英一郎

【研究協力者】

栞原 孝成、斎藤 知栄、寺野 千香子、長洲 一、城所 研吾

【抄録】

腎疾患対策の更なる推進のため、平成 29 年 12 月より、厚生労働省健康局において「腎疾患対策検討会」が開催され検討が重ねられた。30 年 7 月「腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」が、全国自治体、関係団体に広く発出された。

同報告書には「慢性腎臓病（CKD）を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD 重症化予防を徹底するとともに、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の QOL の維持向上を図る」ことを目標として、「普及啓発」、「地域における医療提供体制の整備」、「診療水準の向上」、「人材育成」、「研究開発の推進」という5本柱ごとに今後実施すべき取組等が整理された。また、2028 年までに、年間新規透析導入患者数を 35,000 人以下に減少させるという成果目標（KPI）も設定された。

本研究では、同報告書に基づき、CKD 対策の進捗管理、社会実装への展開を行う。全国各地の腎疾患対策を評価・分析し、PDCA サイクルを回し、継続的に腎疾患対策を実施する体制を構築することを目的とする。これにより1) CKD 重症化を防止し、慢性腎不全による透析導入への進行を阻止し新規透析導入患者を減少させ、2) さらに、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の QOL の維持向上を図る体制を構築する。目的達成に向け、以下に取り組んでいる。

1) 普及、啓発：

(1) 各都道府県の CKD 対策責任者の選定とかかりつけ医、地方公共団体と連携した普及啓発活動の推進

(2) 普及啓発資材の開発

対象者（医療関係者、行政担当者、患者・家族）に応じた適切な資材を作成する。

(3) 好事例の共有

地域の医療資源に応じた好事例を把握し、構造化して横展開を促進する。

(4) 地域における普及啓発活動の評価

普及啓発活動の実施数、認知度の評価を都道府県、市町村レベルで実施する。

2) 診療連携体制構築

(1) CKD 対策責任者を中心に、かかりつけ医、専門医療機関、行政との連携体制構築を推進する。

(2) 紹介基準の普及

「かかりつけ医から腎臓専門医・腎臓専門医療機関への紹介基準」、「かかりつけ医から糖尿病専門医・専門医療機関への紹介基準」を、CKD 診療を担う関係者に広く普及する。

(3) 検診結果に基づく保健指導、受診勧奨の推進

(4) CKD 普及・啓発、診療連携プログラム（仮）の構築

全国市町村で、実施可能な CKD 診療連携プログラムを提示する。

3) 診療水準の向上

ガイドライン等に準拠した標準的な良質な医療の普及を図る。

4) 人材育成

看護師 / 保健師、管理栄養士、薬剤師等の人材を育成し、CKD 診療に携わる医療従事者数の増加を図る。

5) 研究開発・国際比較

CKD 及び CKD 診療体制、ESRD・腎代替療法（RRT）の実態、海外の CKD 診療体制の調査を行う。

6) トランジション

小児期発症患者の成人医療への移行)に関する実態把握及び、円滑な移行支援策を構築する。

7) 高齢者 CKD 診療のあり方

高齢者 CKD 診療における論点整理を行い、高齢者腎代替療法のあり方に関しての提言を作成する

8) CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の QOL の維持向上を図る体制の構築

適切な療法選択の推進、QOL 維持向上に資する提言を行い、ガイドラインへの反映を目指す。

新型コロナウイルス感染症の拡大により、多くの普及・啓発活動が全国的に中止せざるを得ない状況となった。このような環境の中、コロナ禍でも活用可能な普及啓発資材の開発や、IT 技術を活用したリモート講演会、また人材育成の面でも e-learning を用いた講習など、多くの活動が新たな形態に変化しつつある。CKD 対策の全体目標達成のためには活動の規模を縮小させることなく、活動形態を柔軟に変化させながら継続的に行うことが重要であると考え。コロナ禍におけるより有効な普及啓発活動のあり方が、今後の課題である。

また、このような状況においても各地域の腎疾患診療実態、医療連携の実態調査により、その現状が明らかとなってきている。診療連携体制構築、診療水準向上は、CKD を早期

に発見し重症化を予防する観点から、非常に重要な柱となる。紹介基準の活用やクリニカルパスの運用など、改善していかなければならない点は、今後も継続的なモニタリングが不可欠である。全国的に普及啓発資材が整備されつつあり、普及啓発活動の基盤も強化されている。腎疾患対策検討会報告書で設定された全体目標を達成するため、腎臓学会、腎臓病協会等と連携して、これまで以上に強力に CKD 対策を推進させていく必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）
「慢性腎臓病（CKD）に対する全国での普及啓発の推進、
地域における診療連携体制構築を介した医療への貢献」

【研究代表者】

伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院 ワーキング・イノベーションセンター

【研究分担者・研究協力者】

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学
中川 直樹 旭川医科大学 循環・呼吸・神経病態内科学
旭 浩一 岩手医科大学 内科学講座 腎・高血圧内科分野
山縣 邦弘 筑波大学 腎臓内科学
南学 正臣 東京大学 腎臓・内分泌内科学
深川 雅史 東海大学 腎内分泌代謝内科学
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科学
成田 一衛 新潟大学 腎・膠原病内科学
丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科学
猪阪 善隆 大阪大学 腎臓内科学
和田 淳 岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学
寺田 典生 高知大学 内分泌代謝・腎臓内科学
向山 政志 熊本大学 腎臓内科学

【抄録】

腎疾患対策の更なる推進のため、平成 29 年 12 月より、厚生労働省健康局において「腎疾患対策検討会」が開催され検討が重ねられ、平成 30 年 7 月に「腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」が、全国自治体、関係団体にむけて発出された。

同報告書では「慢性腎臓病（CKD）を早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から実施・継続することにより、CKD 重症化予防を徹底するとともに、CKD 患者（透析患者及び腎移植患者を含む）の QOL の維持向上を図る」ことを目標として、「普及啓発」、「地域における医療提供体制の整備」、「診療水準の向上」、「人材育成」、「研究開発の推進」という 5 本柱ごとに今後実施すべき取組等が整理された。また、2028 年までに年間新規透析導入患者数を 35,000 人以下に減少させるという成果目標も設定された。

本研究では、厚生労働省腎疾患政策研究事業「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班」（以下、「腎疾患政策研究班」、研究代表 柏原直樹）、一般社団法人日本腎臓学会、さらには平成 30 年に発足した NPO 法人日本腎臓病協会（理事長：柏原直樹、幹事長：伊藤孝史）とも連携して CKD 対策を進めていく。日本腎臓病協会は CKD 対策を主要事業のひとつとしており、既に全国を 12 ブロックに分割し、ブロック・都道府県ごとの責任者（都道府県代表、地

区幹事)も任命しており、現状把握、今後の方向性について各ブロック内で行政担当者との意見交換も行なっている。

1) CKD 普及啓発活動の実態と効果の調査、課題抽出

普及啓発活動の実施数、市民公開講座等の実施数、CKD 認知度の調査方法を令和二年度末のアンケート結果を解析し、課題の抽出を行なった。

- ① 普及・啓発活動の使用媒体として従来型に加え、SNS、動画サイト、映画館のシネアド、デジタルサイネージなどの新しい媒体の試みが見られた。
- ② 普及啓発活動への腎臓病療養指導士、患者会の参加が少なく、今後の課題である。
- ③ 認知度調査の実施数は少なかったものの、経年で見たものでは、少しずつ認知度はアップしている。
- ④ CKD の普及啓発のための課題として、資金面の他に eGFR の普及啓発、普及啓発のターゲット、情報発信に関する課題が挙げられた。

2) 有効な普及・啓発活動の方法論の構築

疾患啓発活動として、上記のように新しい媒体が使用されるようになってきており、今後はさらに新聞・Web 等のメディアの活用を積極的に考え、日本腎臓学会や日本腎臓病協会の Twitter や Facebook とも連携していく。さらには動画を作成し、YouTube や腎疾患政策研究班の HP にアップし、更なる普及を目指した。

令和二年度には費用対効果を考え、持ち運びのしやすいロールアップバナーを作成し、希望する自治体等に提供し、活用いただいた。懸垂幕の希望もあり、提供準備中である。

3) 普及啓発資材の作成

市民公開講座などを行うにあたり、腎疾患政策研究班で検討された普及啓発内容で、一般住民、小児、高齢者、CKD/透析/腎移植患者用等、対象に応じた資料を作成し、それらを配布・web 配信していく。腎疾患政策研究班の HP でも、それらの資料をダウンロードできるようにした。

4) 医療連携体制の構築支援

- ① 令和二年度末のアンケート結果では、殆どの県で会議体が設置されており、都道府県・市町村レベルを中心に連携が進んでいることが確認できた。
- ② 専門医・専門医療機関のリストは約 2/3 で作成されていた。
- ③ 個別の CKD 診療連携制度の比較的詳細な状況が把握された。
- ④ 専門医紹介基準の周知は進んでいると考えられるが、地域の実情に応じた独自の基準を設定している地域があり、背景の把握が必要と考えられた。
- ⑤ 個別の連携制度の連携実績の定期的集計が約 2/3 で行われており、横断的・縦断的解析が可能と考えられた。
- ⑥ 調査では十分な情報を得ることが難しいことが判明し、令和二年度には国内 4 所(岡山、熊本、千葉、旭川)で定点観測を実施した。

5) 人材育成

日本腎臓病協会認定の腎臓病療養指導士制度は確立してきているが、指導士数、職種、その活動には依然として、地域差がある。日本腎臓学会の学術大会を中心に関連学会でも「腎臓病療養指導士セミナー」等を開催した。継続した学習を目的と指導士資格取得のために、日本腎臓病協会の HP 上に e-learning 研修ができるよう、各職種の療養指導のビデオ、種々の学会での腎臓病療養指導関連講習会のビデオ、腎臓病療養指導士認定のための講習会のビデオをアップした。また、講習会のテキストとして使用するのみならず、各自のスキルアップに利用していただくため、「腎臓病療養指導士のための CKD 指導ガイドブック」を作成した。

日本腎臓病協会の HP 上に療養指導士の名簿を掲載し、各都道府県での腎臓病療養指導士の活動の活性化、診療連携の促進を進めた。現在、全国各地で「腎臓病療養指導士連携協議会」の設立を進めている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究」

【研究代表者】

和田 隆志 金沢大学大学院 腎臓内科学

【研究分担者】

千葉 勉 京都大学医学研究科 消化器内科学
福井 亮 東京慈恵会医科大学医学部
飯野 ゆきこ 自治医科大学医学部
楠 進 近畿大学医学部 脳神経内科
小崎 健次郎 慶應義塾大学医学部
千原 和夫 社会医療法人愛仁会明石医療センター 糖尿病・内分泌内科
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科
直江 知樹 国立病院機構名古屋医療センター
中村 誠 神戸大学大学院医学研究科
錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科
平井 豊博 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
松田 秀一 京都大学大学院医学研究科
宮坂 信之 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学
山科 章 桐生大学 医療保健学部 / 桐生大学短期大学部 看護学科
秋丸 裕司 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・
支援センター
大木 隆生 東京慈恵会医科大学医学部 外科学
大竹 明 埼玉医科大学 小児科・ゲノム医療科
越坂 理也 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科
佐々木 秀直 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究院
佐藤 晃一 金沢大学附属病院 医療安全管理部
野田 龍也 公立大学法人奈良県立医科大学医学部
原 章規 金沢大学 医薬保健研究域医学系
古澤 嘉彦 武田薬品工業 ジャパンメディカルオフィス
村山 圭 千葉県こども病院 代謝科
盛一 享徳 国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室
山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学医学部
横手 幸太郎 千葉大学大学院医学研究院

【研究協力者】

味原 さや香 埼玉医科大学 小児科・ゲノム医療科
荒尾 正人 埼玉医科大学 小児科
掛江 直子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター
研究開発監理部 生命倫理研究室 / 研究所 小児慢性特定疾病情報室
鶴岡 恵 埼玉医科大学 ゲノム医療科
武者 育麻 埼玉医科大学 小児科
村井 英継 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・
支援センター
八木下 尚子 聖マリアンナ医科大学医学研究科（難病治療研究センター）
山岡 紳介 金沢大学附属病院 経営企画部
湯浅 貴博 金沢医療センター 内科

【抄録】

平成 27 年 1 月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）に基づき、指定難病患者への医療費助成等が実施されている。現在 338 疾病にまで指定難病は増加したが、指定難病の申請率が想定を下回っている等、必ずしも普及・啓発が十分とはいえない現状がある。また、指定難病の選定の公平性および疾患群間の診断基準や重症度分類の整合性や公平性が担保されていないこと、指定難病患者データベース（以下、DB という。）が研究へ十分に利活用されていないこと等が問題点として指摘されている。これを受け、「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究」班（平成 30 年度～令和 2 年度、研究代表者 和田隆志）（以下、前和田班）では、(1) 最適な普及・啓発の推進、(2) 公平性を担保した施策の継続、(3) 効果的な DB の研究応用のための方策を討議することを目的とし検討を行った。本研究班では、前和田班の研究成果をさらに発展させるべく、①基盤分科会、②情報促進化分科会の 2 つの分化会で構成し検討を行った。円滑な指定難病制度の運用、指定難病の申請率の向上および指定難病のデータ収集の効率化による研究の促進等を目的とし、①指定難病制度の運用に係る基盤構築、②指定難病制度に係る情報化促進のための方策を討議した。具体的には、①前和田班で分類した疾患群分類毎に、共通の重症度分類の設定ができるか検討を行った。特に、14 疾患群のうち、共通項がくくりやすい疾患群、学問的に裏打ちされた重症度分類が既に存在する疾患群である循環器疾患（NYHA 分類）、腎・泌尿器科疾患（CKD 分類）、消化器疾患から検討を開始した。②前和田班で実施した金沢大学附属病院における医療システムの試験的な改良の効果の検討および HTLV-1 関連脊髄症、ウェルナー症候群、ミトコンドリア病を対象とした検証的研究による指定難病 DB の有用性の確認を実施した。これらの検討の結果が活用されることにより、①各指定難病疾患群間での整合性、公平性の向上、②指定難病制度の普及、効果的なデータの収集・評価による研究開発の促進等の成果を期待する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」

【研究代表者】

石倉 健司 北里大学医学部 小児科学

【研究分担者】

上村 治 一宮医療療育センター 小児科
服部 元史 東京女子医科大学医学部 腎臓小児科
中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科 育成医学（小児科）
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科
濱崎 祐子 東邦大学医学部 腎臓学講座
伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学
森貞 直哉 神戸大学大学院医学研究科
野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科
張田 豊 東京大学医学部附属病院 小児科
濱田 陸 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科
郭 義胤 福岡市立こども病院 腎疾患科
三浦 健一郎 東京女子医科大学医学部 腎臓小児科
竹内 康雄 北里大学医学部 腎臓内科学
土田 聡子 秋田赤十字病院 第二小児科
長岡 由修 札幌医科大学医学部 小児科学講座
奥田 雄介 北里大学医学部 小児科学
西 健太郎 国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部
腎臓・リウマチ・膠原病科
菊永 佳織 北里大学医学部 小児科学
金子 徹治 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科

【抄録】

本研究は「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立（H29- 難治等（難）- 一般 -039）」をより発展させる。対象疾患は小児期に発症する以下の指定難病と小児慢性特定疾病である。

- ・アルポート症候群（指定難病告示番号 218）
- ・ギャロウェイ・モワト症候群（219）
- ・エプスタイン症候群（287）
- ・ネイルパテラ症候群／ LMX1B 関連腎症（315）
- ・ネフロン癆（335）（および常染色体優性尿細管間質性腎疾患）
- ・先天性腎尿路異常
- ・先天性ネフローゼ症候群

- ・バーター／ギッテルマン症候群
- ・小児特発性ネフローゼ症候群
- ・ロウ症候群
- ・鰓耳腎症候群（指定難病告示番号 190。当研究では、直接の対象疾患とせず、宇佐美班に協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援を行う。）

これらを主たる対象として、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会等と連携し

1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及
2. 学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及
3. 全国疫学調査で実態が把握された疾患のコホート・レジストリー構築と予後調査
4. 小児慢性腎臓病コホート（2010年に確立）の継続
5. 小児成人期移行医療（トランジション）プログラムの確立を行う。

さらに新たに、神奈川県と秋田県をモデル地区として研究を実践する。行政と連携し、地域での指定難病等の診療の問題点、各種ガイドライン等の普及の実態、詳細な予後を明らかにし、トランジションプログラムを確立する。

昨年度からの主な進捗は以下の通りである。

- ・日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会と連携の上、研究班から申請し、ネフロン癆が新たに指定難病の対象疾病として追加された（指定難病告示番号 335）。また鰓耳腎症候群、ギャロウェイ・モワト症候群、常染色体優性尿細管間質性腎疾患が新たに小児慢性特定疾病の対象疾患として追加された。さらに小児慢性特定疾病の慢性腎疾患各疾病につき、最新の知見を踏まえて疾患概要、診断の手引きの改訂を行った。
- ・小児腎領域の希少・難治性腎疾患の 8 疾患に関して本年度も発見動機と予後、腎外症状に関する調査を立案し、現在倫理委員会申請中である。本年度はとくにネフロン癆に関して、診断基準の整合性に関して調査を行う。
- ・平成 22 年度から開始した小児慢性腎臓病患者（小児 CKD）のコホート研究を継続し、腎代替療法や予後の調査を行う。本研究も現在倫理委員会申請中である。またこれまでの研究結果を反映した小児 CKD に関する Review 論文が *Pediatric Nephrology* 誌に採択された。
- ・小児期発症腎疾患の小児成人移行医療プログラムを策定し、今年度から運用を開始した。
- ・小児腎領域の難病診療に関する普及啓発のセミナーを計 2 回、四国および中部地区と連携して開催した。また東京地区でも、日本小児 CKD 研究会を開催した。
- ・Web ページを更新し、かつ著作権等を整備し一般公開した。<http://pckd.jp>
- ・小児特発性ネフローゼ症候群のレジストリー化／EDC 構築を行った。
- ・日本人ギッテルマン症候群罹患率の調査および論文作成を行い、*Scientific Reports* 誌に採択された。

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患政策研究事業）
「慢性腎臓病（CKD）患者に特有の健康課題に適合した多職種連携による
生活・食事指導等の実証研究」

【研究代表者】

要 伸也 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

【研究分担者】

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

岡田 浩一 埼玉医科大学医学部

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科

阿部 雅紀 日本大学 腎臓高血圧内分泌内科学分野

金崎 啓造 島根大学 内科学講座（内科学第一）

内田 明子 聖隷佐倉市民病院 看護部

石川 祐一 茨城キリスト教大学 生活科学部食物健康科学科

木村 健 兵庫医科大学 / 兵庫医療大学薬学部

【抄録】

CKD の重症化予防の基盤は生活習慣の適正化にあるが、CKD 特有の課題を考慮した継続的な生活・食事・服薬指導が必要であるため、かかりつけ医と腎臓専門医の連携および看護師・保健師・管理栄養士・薬剤師等との多職種連携を含めたチーム医療が必須となる。最近、腎臓病療養指導士制度が発足し、CKD 療養指導を支える人材育成が進みつつある。しかし、チーム医療の有効性や連携方法に関するエビデンスは乏しく、十分な評価もされていない。今後はこれらの実証研究を行い、診療実態とエビデンスに基づいた治療目標の実現を可能とする多職種連携の在り方を提案してゆく必要がある。

本研究の目的は、現状を把握した上で多職種連携による CKD 療養指導の有効性を実証研究によって示し、エビデンスに基づいた課題解決への提言を行うことであり、具体的には以下の 5 つの課題に取り組む。厚生労働省研究班（柏原・伊藤班）、日本腎臓学会、腎臓病療養指導士委員会および設立団体等とも連携して進めてゆく。

1. 全体目標と計画

1) 多職種連携の実態調査と取りまとめ：

CKD 診療における多職種連携に関するマニュアル作成および実証研究立案の基礎とするため、多職種連携による患者教育に関する実態調査ないしアンケートを実施し、現状の把握を行う。結果の分析と評価を行い、現状における問題点や課題を抽出する。

2) 多職種連携の有効性に関するエビデンス構築：

多職種連携による生活指導・食事指導等が CKD の予防・重症化予防に有効かどうかを検証するための実証研究または観察研究を行ない、エビデンスを示す。この際、どのようなアプローチがどのアウトカム（例えば、年間 GFR 低下率、受診継続率、食塩摂取制

限達成率、など)、あるいはどの患者群(糖尿病性腎症、それ以外)についてとくに有効かを明らかにする。

3) ホームページによる成果の公表:

研究班のホームページを作成し、本研究班の取り組みと得られた成果・提言を公表することにより、全国的な周知と普及を目指す。

4) マニュアルの作成と普及:

多職種連携による生活・食事指導等のマニュアル作成を行う。関係学会等による既存の成果も参照しつつ、新たなエビデンスも取り入れる。制作には、CKD診療ガイドライン(医師向け)とCKD療養ガイド(患者向け)の制作責任者、および作成中の腎臓病療養指導士のためのCKD指導ガイドブックの作成担当者が加わり、整合性を保てるよう配慮する。糖尿病性腎症の重症化予防の視点も取り入れる。

5) 課題解決への提言:

実態調査から得られた課題、および2)の実証研究の結果等をふまえ、課題解決へ向けた戦略案を策定・提言するとともに、具体的な成果目標を示す。

2. これまでの進捗状況と今後の予定

1) 実態調査と取りまとめ

日本腎臓学会教育認定施設の腎臓専門医および腎臓病療養指導士(3職種)を対象としたアンケートを腎臓病療養指導士評価普及小委員会ワーキンググループ中心に作成し、2021年3月~5月にかけて共同アンケートを実施した。その結果、回答施設の約40%で多職種CKDチーム医療に関する効果検証を行い、約30%で成果報告をしている実態が明らかとなった。

2) 多職種連携の有効性に関するエビデンス構築

- ・一次調査の結果を踏まえ、多職種教育介入法と腎関連アウトカム(GFR・蛋白尿の変化を採用、他の生活習慣関連指標も含む)の関連を証明するための二次調査案を作成、倫理委員会の承認が得られ次第、協力可能施設に発送予定である。結果を取りまとめ、多職種教育の有効性と効果的な多職種介入方法を明らかにする。
- ・チーム医療のエビデンス検索:CKDチーム医療の有効性に関する既存のエビデンスについて関連ガイドラインの文献データベースから収集し、これらを集約・解析中である。
- ・大阪府の健診データとレセプトデータを用い、多職種による指導と腎予後との関連について検討予定である。

3) ホームページの設置

作成を専門会社に委託し、レイアウトとコンテンツの準備がほぼ完了した。間もなく公開予定であり、随時進捗状況をアップしてゆく。厚労科研柏原班・伊藤班のホームページともリンクする。

4) マニュアルの作成と課題解決への提言

マニュアルの章立てを検討中である。CKD療養指導における多職種連携の効果的な実践方法を提示できるようにする。2)の結果を踏まえ、公開可能な教育資料も盛り込む。

最終的には、これらの実態調査とエビデンス集積の結果を踏まえ、今年度中に多職種連携の在り方に関するマニュアルの作成と課題解決への提言を行い、これを公開するとともに、診療報酬加算に繋げることを目指す。

日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム事業
「ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発」
「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、
慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」

【研究代表者】

柏原 直樹

【研究分担者】

南学 正臣、山本 雅之、小柴 生造、成田 一衛、和田 隆志、柳田 素子、和田 淳、
中野 敏昭、鶴屋 和彦、横尾 隆、田村 功一、丸山 彰一、岡田 浩一

【抄録】

従来の腎臓病バイオマーカー研究では、1) 多因子疾患では遺伝要因のみでは不十分で、環境要因・生活習慣関連要因を含めた包括的解析がなされていない、2) 一部で網羅的ゲノム、血液・尿のオミックス解析が試みられながら、正確で精緻な臨床情報との紐付けがなく、有望な標的を絞り込めない、3) 対象とする生体試料（特に尿、血液）の質が保証されていない、4) 比較対象としうる高品質のレファレンスサンプルを欠くこと等に問題があり、重症化予測に資する有望な指標は確立されていなかった。

本研究では、DKD 及び CKD・腎硬化症を対象として、高品質の DNA、血液・尿検体を用い、精緻な臨床情報を紐づけて、ゲノム解析、及びメタボロミクス解析を行うことを目的とした。

J-Kidney-Biobank 構築：高品質のバイオバンクを形成するためには、臨床情報の標準化と、検体処理の標準化が必要である。臨床情報の標準化のためには、腎臓学会が構築した包括的腎臓病データベースである J-CKD-DB のシステムを活用した（J-CKD-DB は SS-Mix2 標準化ストレージを採用し、検査値（JLAC10 コード）、処方（HOT コード）、病名（ICD10）、患者基本情報が標準化され格納されるものである）。検体処理に関しては、ゲノムについては各施設における検体採取、分離、ゲノム DNA 抽出、クオリティチェック、検体輸送に関する手順を定め、血漿・尿サンプルに関しては採取、分離、運搬、保存の手順を厳格に定めた手順書を作成した。これらの手順を踏み、多施設における標準化した処理によって得られた情報及び検体を、バイオバンクとしての実績のある東北メディカルメガバンク（ToMMo）に **J-Kidney-Biobank** としてバンク化しており、**既に 2,125 症例の同意取得**（一部症例の検体収集）が得られた。

GWAS 解析：J-Kidney-Biobank の一部症例と ToMMo 内の CKD 疑い症例の GWAS 結果を突合して解析をした。CKD の有無という二値変数と eGFR 及び ACR という連続変数について検討し、これまで報告のない有意な座位を検出した。

国際 metaGWAS：J-Kidney-Biobank の一部症例と ToMMo 内の CKD 疑い症例については、CKD の危険因子について検証する meta Mendelian randomization study に参加した。また、東アジアにおける CKD に関するメタ GWAS 実施を来年度に予定している。国内では

ToMMo、Biobank Japan、J-MICC、JPSC-AD、国外では KNOW-CKD（韓国）、China Kadoorie Biobank 及び Taiwan Biobank と参加交渉中であり、一部コホートより内諾を得ている。今年度中に詳細なプロトコルを確定する。

日本医療研究開発機構 長寿科学研究開発事業
「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始 / 見合わせの意思決定プロセスと
最適な緩和医療・ケアの構築」

【研究開発代表者】

柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 教授

【研究開発分担者】

守山 敏樹 大阪大学教授 キャンパスライフ健康支援・相談センター 教授
岡田 浩一 埼玉医科大学医学部 腎臓内科 教授
会田 薫子 東京大学大学院人文社会系研究科 死生学・応用倫理センター 特任教授
丹波 嘉一郎 自治医科大学医学部附属病院 緩和ケア部 教授
南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 / 内分泌病態学 教授
中元 秀友 埼玉医科大学医学部 総合診療内科 教授
酒井 謙 東邦大学医学部 腎臓講座 教授
成田 一衛 新潟大学医学部 腎・膠原病内科 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
土谷 健 東京女子医科大学医学部 血液浄化療法科 教授
新田 孝作 東京女子医科大学医学部 腎臓内科 教授
深水 圭 久留米大学医学部 腎臓内科 教授
三浦 靖彦 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合診療部 教授
小松 康宏 群馬大学大学院医学系研究科 医療の質・安全学 教授

【研究参加者】

大賀 由花 山陽学園大学 看護学部 講師
齋藤 凡 東京大学医学部附属病院 副看護師長
田中 順也 堺市立総合医療センター 看護師長
山本 卓 新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 准教授
北村 温美 大阪大学医学部附属病院 中央クオリティマネジメント部 助教
角谷 裕之 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 講師

【抄録】

本邦の維持透析患者数は増加の一途をたどり、約 34 万人に上る。増加の一因は、著しい高齢化の進展である。透析導入年齢も高齢化しており、最多年齢層は 75-80 歳である。腎臓病診療は高齢者医療そのものである。高齢化は長寿化であり、本来慶賀すべきことである。しかしながら、個体寿命と臓器寿命は必ずしも一致しない。それ故、高齢化に付随して腎不全、心不全、認知症、悪性腫瘍の罹患を余儀なくされる。当然、これらが重複することも少なくない。

腎機能が廃絶し腎不全に至った場合、腎代替療法が用意されている。本邦では 90%

以上において血液透析が選択される。血液透析は体外循環であり循環動態に大きな負荷を与える。さらに透析センターへの通院自体が高齢患者、家族、介護者に大きな負荷となる。腎不全に際して生命維持のために、腎代替療法が必須であることは自明である。しかしながら、患者の尊厳性を尊重し、終末期医療に準じ、患者・家族の意思確認した上で、見合わせの決断を迫られる局面は少なくない。エンドオブライフ・ケアの一環として高齢腎不全診療を捉える必要がある。

各種合併症を有する高齢患者では、血液透析導入によるQOLを含めた包括的な予後を予測することは困難である。患者本人、家族、医療チームの共同意思決定（shared decision making; SDM）によって、導入・見合わせ・中断が決定されているのが実情であった。決断を迫られる医療者への精神的な負荷も大きい。腎代替療法見合わせ・中断となった場合、腎不全に由来する諸症状への対応、苦痛の緩和が必要となる。腎不全における緩和医療のあり方も、標準的なものは確立されていない。高齢腎不全患者への科学的エビデンスに基づく透析導入 / 非導入の意思決定プロセス及び、緩和医療の方法論の構築は喫緊の課題である。本研究班では、高齢腎不全患者における透析導入時の状況と導入後の予後調査、および高齢者における透析導入 / 非導入に関する実態・予後調査を実施した。さらに適切な緩和的医療の介入方法について検討した。これらの検討結果を踏まえて現在、「高齢腎不全患者のための保存的腎臓療法 -conservative kidney management (CKM) の考え方と実践 -」と題してCKMガイドを作成中である。各章の概要を以下に記載する。

第1章 高齢腎不全患者に対する保存的腎臓療法 CKM

第2章 高齢腎不全患者に対する共同意思決定（SDM）のあり方

第3章 高齢腎不全患者に対する保存的腎臓療法（CKM）のあり方

第4章 緩和ケア

第5章 長寿時代の腎不全診療の倫理と法的諸課題

第6章 多職種連携によるCKM

第7章 公的支援、ソーシャルサポート

保存的腎臓療法は、腎代替療法と対をなすものとして透析非導入・中断という選択において実施される治療・ケアを包含する。保存的腎臓療法は、透析の見合わせや中断となった場合に、腎不全に伴う合併症と、身体的、心理・精神的、社会的苦痛を緩和・解除することを目的としている。本ガイドは、「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」に基づき、腎代替療法の見合わせ、中断となった場合の保存的腎臓療法の在り方を示すものである。

日本医療研究開発機構 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
「糖尿病性腎症、慢性腎臓病の重症化抑制に資する持続的・自立的エビデンス
創出システムの構築と健康寿命延伸・医療最適化への貢献」

【研究代表者】

柏原 直樹

【研究分担者】

南学 正臣、植木 浩二郎、中島 直樹、中野 敏昭、成田 一衛、和田 隆志、和田 淳、
鶴屋 和彦、田村 功一、矢野 裕一郎、丸山 彰一、岡田 浩一、横尾 隆、
神田 英一郎、片岡 浩巳

【抄録】

我が国における腎疾患患者は年々増加傾向にあり、国民の死因の第7位を占め、2019年末には約35万人が透析療法を余儀なくされている。糖尿病腎症、慢性腎臓病の重症化抑制策の構築は正しく喫緊の最重要課題である。この課題を克服するため診療録データからICT技術を活用して自動生成する慢性腎臓病データベース（J-CKD-DB）の構築（14万8000人）も進み、J-CKD-DBを活用し、縦断データベースであるJ-CKD-DB-Exの拡充を行い、10施設20万人のCKDデータベース構築予定である。これを十二分に活用できる高効率解析手段を確立し、科学的根拠に基づく診療支援情報/エビデンスを持続的に提供できるシステム・プラットフォームが構築を目指す。

J-CKD-DB-Ex: 2014-2020年末までの7年間のデータ抽出に成功している。4施設で187,398件のCKD患者データの収集が終わった。今年度中に9施設で2021年12月末までのデータ収集を進める予定である。

解析結果: 高い推奨度となるエビデンスを構築するためにはランダム化比較試験（RCT）が必要となる。しかしながら、実臨床では治療群とコントロール群では患者背景が異なることが通例である。プロペンシティスコア（propensity score：PS）を算出し、同じPSの患者群を比較することで、観察研究のデータをRCTと同様に解析可能となる。エビデンスレベルもRCTに準じるものとして位置づけられている。上記手法によりSGLT2阻害薬の有効性をJ-CKD-DB-Exを用いて検討した。特に **1) RAS阻害薬使用の有無及び 2) タンパク尿の有無**がSGLT2阻害薬の有効性にどのような影響を与えるかを検討した。

J-CKD-DB-Ex登録患者のうちSGLT2阻害薬新規開始患者と他の糖尿病治療薬開始した患者を比較した。傾向スコアマッチング法を用いて解析を行なっている。主要評価項目は推算糸球体濾過量の年次変化とし、副次評価項目は腎複合イベント（eGFRの50%以上の低下あるいはeGFR15 ml/min/1.73m²未満）とした。結果はeGFRの年次変化は、SGLT2阻害薬投与群（-0.47 [95%信頼区間 -0.63 to -0.31] ml/min/1.73m² per year）が非投与群（-1.22 [95%信頼区間 -1.41 to -1.03] ml/min/1.73m² per year）に比べて有意に抑制された。タンパク尿の有無はSGLT2阻害薬の腎保護効果に影響を与えなかった（交互作用なし）。またRAS阻害薬は交互作用を認めたものの、層別化解析でRAS非

投与群においても SGLT2 阻害薬の有効性を示すことができた。以上の結果から SGLT2 阻害薬は本邦における糖尿病性腎臓病患者に幅広く使用可能な薬剤であることが示された。薬剤開始時のベースラインデータを見ると蛋白尿陰性例が7割であり、RAS 阻害薬非使用が6割であった。これらの研究結果は以下の論文として報告している (*Diabetes Care. 2021 Nov;44(11):2542*)。

さらに、11 課題をステアリングコミッティで採択し倫理申請・解析中である。

同時に J-CKD-DB-Ex の拡充を行なっている。新規施設として滋賀医科大学、杏林大学及び大阪市立大学の SS-MIX 整備を行なっている。今年度中に9施設で2021年12月末までのデータ収集を進め30万人規模のデータベース構築を予定している。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業
腎疾患に対する独創的な病態解明研究
「腎疾患におけるアミノ酸キラリティを標的とした分子病態の解明研究」

【研究代表者】

和田 隆志 金沢大学大学院 腎臓内科学

【研究分担者】

永森 收志 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座

古市 賢吾 金沢医科大学医学部 腎臓内科学

坂井 宣彦 金沢大学附属病院 血液浄化療法部

岩田 恭宜 金沢大学附属病院 感染制御部

【研究参加者】

中出 祐介 金沢大学附属病院 検査部

遠山 直志 金沢大学附属病院 先端医療開発センター

小林 拓 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科

三田 真史 KAGAMI 株式会社

岩戸 薫 富士フイルム株式会社

尾山 木綿子 金沢大学 医薬保健研究域医学系

木村 麗子 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座

【抄録】

【研究背景】

腎臓は尿の産生に加え、全身の臓器と連携し生体の恒常性を維持している。種々の原因により腎機能が低下すると、恒常性が破たんし、全身の臓器障害リスクとなる。さらに寿命への関与も報告され、腎機能低下で起こる全身臓器障害における病態の理解と対策は、重要な課題の一つである。近年、生体に共存する細菌叢と様々な疾患の関連が注目されている。ことに腸内細菌叢の破綻と種々疾患の発症・進展について理解が深まってきている。腎臓病においても、腸内細菌叢ならびに、その代謝産物の変化し、他臓器へ影響を及ぼすことが示されている。腸内細菌由来代謝産物の一つとしてキラルアミノ酸が注目されている。分析技術の向上により、アミノ酸を光学異性体であるL体とD体、それぞれに分離し測定することが可能となった。その結果、L体とD体は、生体内で異なる動態を示し、さらに機能的にも異なる生理活性を持つことが明らかとなってきている。我々は、この分析技術を応用することで、新たな腸内細菌叢由来代謝産物としてD-アミノ酸を同定した。さらに、腎臓病患者においてもD-アミノ酸は、その病態に深くかかわっている可能性があり、詳細な分子病態の解明を目指している。

【目的と進捗状況】

I. 研究計画書では2019-2021年の期間で、下記3つのマイルストーン完遂を目標とする。

I-1) ヒト腎臓病例・マウスモデルのキラルアミノ酸解析

健常者、急性腎障害、慢性腎臓病患者、透析患者から細菌叢（唾液、便）、血液、尿を採取し、目標症例数を満たす64例（256サンプル）の解析を終了した。細菌叢には豊富にD-アミノ酸が含まれることが確認できた。さらに、腎臓病患者（マウス）では細菌叢、血液、尿で特有なD-アミノ酸プロファイルを示すことも確認できた。

I-2) 特異的D-アミノ酸を産生する細菌同定

腸内細菌叢、口腔内細菌叢の16S rRNA解析も1)と同一患者で目標症例数を満たす72例を終了した。キラルアミノ酸解析結果と細菌叢解析結果を突き合わせ、腎臓病に関連するD-アミノ酸産生菌を同定した。

I-3) 腎臓における遊離型D-アミノ酸取り込み機構と腎臓病の病態解明

Shamマウス並びに慢性腎臓病モデルマウス(5/6腎摘マウス)を作成し、腸管、腎臓、血液、尿を採取した。これらのサンプルを共同研究者の永森准教授へ譲渡し、腎臓病関連D-アミノ酸トランスポーターを同定した。

II. 研究計画書では2020-2021年の期間で、腎臓病における病態・予後を反映するD-アミノ酸の同定を目標とする。

キラルアミノ酸解析を行った64例（256サンプル）の細菌叢（唾液、便）、血液、尿を用いて、腎臓病バイオマーカー候補D-アミノ酸を数種同定した。D-アミノ酸のうち、D-セリンとD-アラニンには主に細菌から産生され、腎障害に伴い血中でも増加する。

また、石川県能登半島志賀町の住民コホートも利用し、一般住民の腎機能と今回同定した細菌、D-アミノ酸の関連を精査している。

【まとめ】

研究計画書で目標とした各マイルストーンは、順調に進捗しほぼ完遂できた。今後は、同定したD-アミノ酸、トランスポーターとより詳細な腎疾患分子病態との関連を検討し、新規バイオマーカー・治療法開発に繋がられるよう取り組んでいきたい。

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
「慢性腎臓病治療薬の開発に利用可能な臨床評価指標に関する研究」

【研究代表者】

南学 正臣 国立大学法人東京大学 医学部附属病院

【研究分担者】

柏原 直樹 学校法人川崎学園川崎医科大学 医学部
猪阪 善隆 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科
碓井 知子 国立大学法人東京大学 保健健康推進本部
岡田 浩一 学校法人埼玉医科大学
神田 英一郎 学校法人川崎学園川崎医科大学 医学部
鈴木 祐介 順天堂 大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
濱野 高行 名古屋市立大学
深水 圭 久留米大学
和田 淳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
綿田 裕孝 順天堂大学 大学院医学系研究科 代謝内分泌内科学
西村 理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

【研究参加者】

植木 浩二郎 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター
朝倉 渡 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
井関 邦敏 名嘉村クリニック 臨床研究支援センター
井関 ちほ 一般社団法人沖縄心臓腎臓機構
松下 邦洋 Johns Hopkins 大学公衆衛生大学院
板野 精之 学校法人川崎学園川崎医科大学 医学部
田中 哲洋 国立大学法人東京大学 医学部附属病院
三村 維真理 国立大学法人東京大学 医学部附属病院
菅原 有佳 国立大学法人東京大学 医学部附属病院
倉田 遊 国立大学法人東京大学 医学部附属病院
坂下 碧 国立大学法人東京大学 医学部附属病院
東原 崇明 国立大学法人東京大学 医学部附属病院
友利 浩司 学校法人埼玉医科大学
渡辺 裕輔 学校法人埼玉医科大学国際医療センター
甲斐田 裕介 久留米大学
新澤 真紀 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科
木原 正夫 順天堂大学 医学部内科学教室・腎臓内科学講座
三瀬 広記 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
大西 康博 岡山大学病院 血液浄化療法部

【抄録】

本研究では、早期の慢性腎臓病を対象とした医薬品の開発において、長期予後等を予測する適切な代替エンドポイントなどによる治療薬の臨床的有用性の評価方法を検討し、ガイドラインを策定する。本研究によって同定した医薬品の承認審査を前提においた臨床評価項目と、それに基づいて策定される早期の慢性腎臓病を対象とした治療薬の臨床評価ガイドラインは、新薬の開発を促進し、新たに開発される薬剤に対する承認審査に役立つ。また、欧米の動向を踏まえつつ本邦でのエビデンスに基づいたガイドラインを作成することは、FDA および EMA に統括される諸国との国際共同治験の遂行も容易にすることが期待できる。

欧米では、eGFR slope およびアルブミン尿の低下が、早期の慢性腎臓病を対象とした医薬品の治験の代替エンドポイントとして用いられつつある。現在、CKD-JAC II、J-CKD-DB-Ex、沖縄県一般住民健診データ、J-DREAMS、JDCP などの解析を進めるとともに、systematic review を行い、本邦においても欧米同様に eGFR slope およびアルブミン尿の低下が、早期の慢性腎臓病を対象とした医薬品の治験の代替エンドポイントとして有効であるという検証結果が得られつつある。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器の実用化に関する研究
「Alport 症候群に対するエクソンスキッピング療法の開発」

【研究代表者】

野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科学分野 教授

【研究分担者・研究協力者】

高里 実 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター

甲斐 広文 熊本大学大学院生命科学研究部附属 グローバル天然物科学研究センター

神田 祥一郎 東京大学医学部附属病院 小児科

【抄録】

背景：Alport 症候群は指定難病のひとつである重篤な遺伝性腎疾患で、男性患者では大半が 30 歳までに末期腎不全へと進行する。海外では 5000 人に 1 人の有病率とされている。最も頻度の高い X 染色体連鎖型 Alport 症候群 (XLAS) は 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖をコードする遺伝子 *COL4A5* 遺伝子の異常で発症する。本疾患は truncating 変異を有する場合には、non-truncating 変異を有する場合と比較し、約 20 年末期腎不全進行年齢が早いことが判明している。このため、本疾患に対する特効薬の出現が、国内外の患者、並びに患者家族から強く望まれている。

研究の目的：未だに有効な治療法が存在せず、特異的治療法の開発が強く望まれる Alport 症候群に対する世界初の遺伝子を標的とした分子生物学的治療法開発を行っている。具体的には、重症型である truncating 変異を有する患者に対し、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) によるエクソンスキッピングを利用して、比較的軽症型である non-truncating 変異に置換する治療法を確立する。本研究期間中に非臨床試験を終了させ、速やかに臨床試験を開始する

研究の概要：*COL4A5* 遺伝子は collagenous domain を形成する 44 エクソン中 35 エクソンが 3 の倍数の塩基数で構成されており、エクソンスキッピング療法により、多くの重症型患者で truncating 変異を non-truncating 変異へと置換することができ、末期腎不全への進行を遅延させることが可能となる。本治療法の開発は世界に先駆けて私たちが進めており、現在世界中から大変注目されている (Nature Communications, 2020、小児腎臓病学会 2019 優秀演題奨励賞、IPNA2019 シンポジスト、ASN2019 Oral presentation、国際 Alport 症候群 Work shop 2019 で Cecil Alport Award 受賞、小児科学会 2020 シンポジスト等)。

これまでの成果および今後の展望：すでに in vitro および遺伝子改変モデルマウス (エクソン 21 変異マウスを独自に作成) をもちいた in vivo 信頼性保証試験において、その有効性の評価を行った。その結果、マウスモデルにおいて、生存日数の著明な改善、尿蛋白の排泄量の抑制、組織学的所見の進行の有意な抑制および腎臓における 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の発現をもたらすことに成功し、明確な有効性の証明に成功した。現在、非臨床の

安全性評価（GLP 試験）を行っており、その安全性の確認後、治験プロトコル作成まで終了の上、速やかに医師主導治験を開始したいと考えている。また現在は先行してエクソン 21 に対する治療薬の開発を行ったが、今後、さらに標的エクソンを増やす予定である。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
糖鎖異常が関連する希少難治性疾患の克服研究分野
「尿レクチンアレイ解析を用いた腎疾患診断キットの開発」

【研究代表者】

和田 淳 岡山大学 腎臓・糖尿病・内分泌内科学

【研究分担者・研究協力者】

木野村 賢 岡山大学病院 血液浄化療法部

杉山 斉 岡山大学 血液浄化療法人材育成システム開発学

内田 治仁 岡山大学 CKD・CVD 地域連携包括医療学

大西 康博 岡山大学病院 血液浄化療法部

吉田 道弘 岡山大学病院 新医療研究開発センター

【抄録】

本研究は尿レクチンアレイを用いて種々の腎疾患を診断するキットを開発することを目的としている。

平成 29 年 - 令和元年度革新的医療シーズ実用化研究事業「尿中糖鎖プロファイリングによる IgA 腎症の診断法の開発」で、腎生検症例 515 例 + 健常者 15 例 (IgA 腎症 157 例) について、「IgA 腎症」と「その他のすべての腎臓病」との鑑別診断モデルを探索・評価するために、ロジスティック回帰モデルにより 45 種類レクチンシグナルデータを用いて ROC 解析を実施した。「いずれかの単一レクチン + 血尿の有無 + 蛋白尿 (g/day) + 血清 IgA 値 (mg/dL)」における最大 ROC-AUC 値よりも AUC が高い 3 鑑別診断モデルを同定した (**後ろ向き Extant 研究**) (Onishi Y et al. *Am J Nephrol* in press)。

PMDA レギュラトリーサイエンス戦略相談 (事前面談) に基づき IgA 腎症診断キットの承認申請のため、腎生検患者前向きコホート研究を構築し、2019 年度に**前向き Extant 研究**において 422 症例の組み入れが終了した。グライコテクニカの製品版の完成後に測定を予定している。

さらに微小変化ネフローゼ症候群、膜性腎症、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の診断法の開発も想定して、必要な対象被験者を追加登録するため 2020 年度から **Extant-2 研究**を開始している。両者を統合したものを **INSPIRE 研究**と称しており 653 例 (2020 年度末) の症例登録を行った。

これらの腎生検コホートにおいては、尿検体、血清、ゲノム DNA を岡山大学病院バイオバンクに保存し、DATATRAK ONE (Extant 研究)、REDCap (INSPIRE 研究) を用いた EDC システム、バーチャルスライドによる腎組織のデータベース化が完了している。

日本医療研究開発機構 ムーンショット型研究開発事業
「ミトコンドリア先制医療」

【研究代表者】

阿部 高明 東北大学大学院 医工学研究科・医学系研究科

【抄録】

ミトコンドリアは生体の細胞内エネルギー産生の90%以上を担いその機能異常はATPの減少により様々な病態を引き起こす。ミトコンドリア病と聞くと小児に好発する疾患(MELAS、Leigh脳症など)を思い浮かべるが(狭義のミトコンドリア病)、難聴、ALS、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、過敏性腸症候群、癌、腎疾患などでもミトコンドリアの異常が報告されている。これらの疾患は一義的には病因遺伝子や酵素異常がその本態であるが、病態の進展の過程でミトコンドリアの機能異常が関与していると考えられ、ミトコンドリア機能の改善が病勢の予後に影響する可能性が示唆される(広義のミトコンドリア病)。従って低下したミトコンドリア機能を回復させることこそがQOLを維持した健康寿命をもたらす“セントラルドグマ”である。

腎臓は尿細管上皮での活潑な物質輸送のエネルギー代謝をミトコンドリアによるATP産生に依存し、ポドサイト、糸球体血管内皮、メサングウム細胞もその構造と機能を維持するためにミトコンドリア代謝を必要とする。従って腎疾患において一次性・二次性のミトコンドリア機能異常がその病態に深く関わる。我々植物ホルモンのAuxinとしても知られるインドール酢酸をリード化合物としたインドール化合物MA-5に細胞内ATPを増加させる作用があることを見いだした。MA-5はATP合成酵素の2量体形成の促進、MICOS複合体の重合を促進し、ミトコンドリアダイナミクスの改善をもたらし、遺伝的背景の異なる様々なミトコンドリア病患者由来皮膚線維芽細胞やiPS細胞でATPを増加させ細胞死亡率を改善させ新たな作用機序を持つミトコンドリア病治療薬となる可能性が見いだされ、2022年1月から第I相臨床試験が開始された。

現在、「ミトコンドリア先制医療」では1)癌、うつ病、IBS、ミトコンドリア病、ALS患者約1000人のゲノム、ミトコンドリア、代謝物、メタゲノムを統合したマルチオミックス(ミトオミックス)、2)MA-5の臨床治験を含めたミトコンドリア創薬・食品・リハビリの開発、3)非侵襲的ミトコンドリア機能センサーの開発を行い、「2040年までに100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現」の達成を目指している。

日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業
産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究
「透析回避を目指した iPS 細胞由来ハイブリッド腎芽による新世代腎不全治療法開発」

【研究代表者】

横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

【研究分担者・研究協力者】

小林 英司 東京慈恵会医科大学 腎臓再生研究室

西中村 隆一 熊本大学発生医学研究所

井上 誠 大日本住友製薬株式会社

【抄録】

我々の開発した「胎生臓器ニッチ法」は発生段階にある異種胎仔の臓器発生部位（臓器ニッチ）を抽出し、発生時期を合わせたネフロン前駆細胞（NPC）を注入し生体内で発育させることにより臓器初期発生のプログラムを遂行させ、各臓器系譜に分化誘導を行う方法である。腎臓系譜に分化が始まった前駆細胞由来組織はレシピエントに移植することで自己組織化能により発生を継続し成熟した臓器まで分化することが可能となる。特にニッチ内の既存の前駆細胞を遺伝子操作で任意の時期に排除すること（NPC 置換システム）により、外来の前駆細胞由来の“尿の生成能を獲得した臓器”まで成熟させることができる。これまでに齧歯類を用いた POC の取得は完了し、本申請研究でヒト臨床に応用可能な形態に昇華させることが目的となる。

我々の方法は、1 回目の手術で Kidney Seed を傍大動脈後腹膜に移植し、約 4 週間後尿の流出が認められた後に尿管形成術を行い自己膀胱に尿を導出する。つまり 2 回の手術が必要となるためそれぞれの手術を極力低侵襲な手技にする必要がある。そこで最初の移植を腹腔鏡下で行うことをブタを用いて検証した。通常的气腹にて目標とする移植部位へのアプローチは容易であったが、Kidney Seed が脆弱であるため通常市販されている腹腔鏡鉗子では損傷してしまうことが明らかとなったため、Kidney Seed 移植用鉗子の開発を行なった。この特殊鉗子で移植を行うと、開腹手術と比較して遜色ない生着が認められた。

その他、ヒト臨床試験時の免疫抑制剤プロトコールの設定をほぼ終了し、尿路形成デバイスの開発を同時に進行している。現在それらを統合して臨床試験開始できる段階へ進めている。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業
腎移植の治療向上に資する研究
「マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究」

【研究代表者】

西 慎一 神戸大学 腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

後藤 俊介 神戸大学 腎臓内科
八木澤 隆 自治医科大学 腎臓外科学
三重野 牧子 自治医科大学 情報センター
湯沢 賢治 水戸医療センター 臨床研究部
谷澤 雅彦 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科
市川 大介 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科
横山 仁 金沢医科大学 腎臓内科
古市 賢吾 金沢医科大学 腎臓内科
酒井 謙 東邦大学大森病院 腎センター
小口 英世 東邦大学大森病院 腎センター
芦刈 淳太郎 日本臓器移植ネットワーク
佐々木 ひと美 藤田医科大学 腎泌尿器外科学
能勢 和宏 近畿大学 泌尿器学
森 康範 近畿大学 泌尿器学
田倉 智之 東京大学 医療経済政策学
市丸 直嗣 住友病院 泌尿器科

【抄録】

研究目的：本研究の目的は、生体腎移植後と献腎移植後のドナー、レシピエントの安全性向上を目指すためのエビデンス作成である。

研究方法と成果：①ドナーの腎機能評価：生体腎移植ドナーの腎機能評価としてどの推算式 GFR が適切か日本移植学会のドナー約 8000 人のデータを対象に検討した。その結果、197 式 eGFR より日本版 CKD-EPI 式 eGFR がドナーの内科合併症である高血圧、糖尿病などとの相関性が ROC 解析により優れていることが判明した。②腎移植マージナルドナー基準の妥当性評価：日本移植学会のマージナルドナー基準の妥当性を評価した。生体腎ドナー追跡データ 14,042 例（追跡期間中央値 4 年）を対象とした。高血圧、糖尿病などの合併症を有するドナーが約 16%を占めていた。提供時ドナーの日本版 CKD-EPI 式 eGFR を 60 未満、60 以上 70 未満、70 以上 80 未満、80 以上のカテゴリに分類してレシピエントの生存率・生着率を推定したところ、生着率では追跡期間が 5 年を超える頃から提供時 eGFR が低いほど生着率が落ちる傾向がみられた。③生体腎移植マージナルドナーの病理解析：研究参加した 7 施設の生体腎移植ドナー、レシピエントそれぞれ約 240

例を対象とした。荒廃糸球体は年齢、高血圧、eGFR、ct は糖尿病、細動脈硝子化は糖尿病、動脈硬化はドナー年齢、eGFR、尿蛋白で有意な差を認めたが、多変量解析では荒廃糸球体と年齢、ct と糖尿病、動脈硬化と年齢のみが、欠損値なし、補完後両方で有意な関係を認めた。④献腎移植ドナーのリスク基準探索：日本臓器移植ネットワーク統計データより、2000年～2016年の脳死下及び心停止後腎臓移植2,665例を対象とした。腎機能評価には日本版CKD-EPI式eGFR並びに小児CKD-EPI-eGFR(5次式)を使用した。解析結果から我が国独自のドナーリスクインデックスモデル(J-KDRI)を作成した。カテゴリ化したJ-KDRIのグラフト生着率のKaplan-Meier曲線を描いた結果、Log-rank $p < 0.001$ と有意差が認められた。また、グラフト生着率をアウトカムとして時間依存性ROC曲線を描き、Harrell's C統計量が0.622(95%信頼区間0.600-0.644)となり、中程度の予測能が認められた。⑤腎臓移植医療におけるマージナルドナーの医療経済評価：日本移植学会等の腎移植登録データおよび東京大学の医療経済ビッグデータ(TheBD)を用い研究した。マージナルドナー群3,336例、標準ドナー群7,960例を対象とした。生存率は両群に有意差($p=0.681$)は認めなかった。費用対効果は各観察期間帯で標準ドナー群が若干良好な傾向を示したものの、両者の間に統計学的な有意差(全体：259万円/LY・年 vs. 248万円/LY・年、 $p=0.849$)は認めなかった。重回帰分析の結果、ドナーの移植時eGFR、およびレシピエントの移植時年齢と透析期間は統計学的有意に費用対効果の影響因子だった。

考察：本邦の生体腎移植ドナー、献腎移植ドナーは高齢化しており、内科的合併症を有する症例が増加している。今回の解析結果からドナー腎機能評価には、日本版CKD-EPI式eGFRが優れていると解釈された。CKD-EPI式eGFR60ml/min/1.73m²未満はドナーとして不適切と判断された。特に糖尿病合併例は腎組織線維化との相関が明瞭で、ドナー腎予後の慎重な追跡が必要と考えられた。J-KDRIにより献腎移植レシピエントの予後予測が可能となった。医療経済の観点では、マージナルドナーからの生体腎移植は必ずしも医療経済性に劣ることはない点が確認された。これらの結果を基に日本移植学会の生体腎移植ドナーガイドラインを改訂していく予定である。

参考論文

1. 西慎一、三重野牧子、八木澤隆、湯沢賢治．生体腎移植ドナーの腎機能に影響する内科-的合併症の解析．日本臨床腎移植学会雑誌．2019, 7-2: 161-166.
2. Takura T, Hiramatsu M, Nakamoto H, et al. Health economic evaluation of peritoneal dialysis based on cost-effectiveness in Japan: a preliminary study. Clinicoecon Outcomes Res. 2019 Sep 25;11:579-590. doi: 10.2147/CEOR.S212911. eCollection 2019.
3. 西慎一、後藤俊介、八木澤隆、他．AMED研究「マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究」日本臨床腎移植学会雑誌．2021, 9-2:157-163.
4. Nishi S, Goto S, Mieno M, et al. The Modified Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation for the Estimated Glomerular Filtration Rate is Better Associated with Comorbidities than Other Equations in Living Kidney Donors in Japan. Intern Med.

2021. doi: 10.2169/internalmedicine.6934-20. Online ahead of print.

5. Goto S, Oguchi H, Sakai K, et al. Association between expanded criteria for living kidney donors and renal biopsy findings. *J Nephrol.* 2021 (in press)

日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム
「疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点」

【研究代表者】

西中村 隆一 熊本大学発生医学研究所

【研究分担者・研究協力者】

甲斐 広文 熊本大学大学院生命科学研究部

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所

中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所

【抄録】

Finland 型先天性ネフローゼ症候群は、糸球体ポドサイトのろ過膜を構成するネフリンの変異によって、出生時から激しい蛋白尿を呈する常染色体劣性の遺伝性糸球体疾患である。常染色体優性多発性嚢胞腎は、PKD1/2 の変異によって尿細管・集合管が拡張して嚢胞を形成し腎不全を呈する遺伝性疾患である。アルポート症候群は IV 型コラーゲン (COL4A3/4/5) の変異によって、糸球体基底膜の異常から腎不全を呈する主に X 染色体連鎖型の遺伝病である。我々は、これまでにヒト iPS 細胞から腎臓オルガノイドを作製する技術を開発してきた (Cell Stem Cell 2014 & 2017, Cell Rep 2020)。そこで本研究は、疾患 iPS 細胞由来の腎臓オルガノイドを用いて上記3つの遺伝性腎疾患の発症メカニズムを解明し、スクリーニング系を構築して創薬に向けた研究拠点を形成することを目的とする。

ネフローゼ症候群においては、患者由来 iPS 細胞からネフロンオルガノイドを作製し、変異ネフリンの細胞膜移行障害による糸球体ろ過膜の形成不全を再現した (Stem Cell Reports 2018)。多発性嚢胞腎に関しては、ゲノム編集による PKD1 欠損 iPS 細胞あるいは点変異を有するヘテロ患者由来 iPS 細胞からネフロン及び集合管オルガノイドを作製して嚢胞形成を再現した (J Am Soc Nephrol 2020)。アルポート症候群も疾患 iPS 細胞から腎臓組織を誘導できている。並行して iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞あるいは尿管芽 (集合管の前駆細胞) の増幅法 (Stem Cell Reports 2019, Cell Rep 2020) や、糸球体の選択的誘導法も開発しており (J Am Soc Nephrol 2019)、これらの技術も併用してメカニズムの解析を行っている。さらに多発性嚢胞腎を3疾患の先行モデルとして、企業の連携・支援を得て 3D スクリーニング系の構築を進めている。

日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）
トランスレーショナル・リサーチ1
「ヒト iPS 細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発」

【研究代表者】

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門

【研究協力者】

渡辺 亮 京都大学大学院医学研究科「医学領域」産学連携推進機構 特定准教授

岩崎 未央 京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門 助教

【抄録】

本邦において慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の患者数は 1,300 万人以上、成人の 7 人に 1 人の高頻度と推計され「新たな国民病」と呼ばれている。CKD に対する有効な治療法は少なく、その進行によって透析療法を必要とする末期慢性腎不全患者数は 34 万人以上となっている。毎年約 4 万人の新規透析患者が発生する一方、唯一の根治的療法である腎移植も年間 1,700 例程度に留まり、深刻なドナー不足の問題が依然として存在している。患者の生活の質 (QOL) が著しく低下することが最も深刻な問題であるが、その医学的問題に加え、透析医療費も増加し続けることが予想され、その解決策の開発が急務となっている。

申請者らは、ヒト iPS 細胞から分化誘導した胎生期の腎前駆細胞であるネフロン前駆細胞の移植が急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) モデルマウスに対し血液検査値および組織学的にも AKI を軽減する治療効果があることを報告している (Toyohara T. et al., 2015)。本細胞療法の治療効果の機序の一つとして腎栄養因子によるパラクライン効果が考えられるが、その詳細は不明である。また、本細胞療法が CKD モデルに対しても有効か否かは未検討である。

本研究では、複数種の CKD モデルマウスを樹立し、ヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の細胞療法の CKD に対する治療効果を検証する。また、本細胞療法の腎疾患に対する治療効果の主体となっている因子の同定と治療効果の機序解明を行う。本研究の成果をもとに、将来的にヒト iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞を用いた CKD に対する細胞移植療法を開発し、CKD の進行抑制による透析導入までの期間の延長を目指す。

日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST, PRIME)
生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と
医療技術シーズの創出 (適応・修復 研究開発領域)
「腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用」

【研究代表者】

柳田 素子 京都大学医学研究科腎臓内科学、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

【研究分担者】

菅波 孝祥 名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野免疫代謝学

榎本 篤 名古屋大学大学院医学研究科総合医学専攻腫瘍病理学

杉浦 悠毅 慶應義塾大学医学部医化学教室

村川 泰裕 理化学研究所生命医科学研究センター、京都大学ヒト生物学高等研究拠点

【抄録】

腎臓の障害と修復はダイナミックに制御されているが、その詳細な制御機構は未解明である。腎障害の主座である近位尿細管が障害されると、近位尿細管をとりまく細胞間相互作用が動的に変化し、ユニークな「微小環境」を形成することで、組織リモデリングが制御される。本提案では、この「微小環境」に焦点をあてて、腎臓の障害と修復を司る細胞動態と分子機構を解明し、腎臓病の診断・治療の基盤知識を得ることを目標としている。

AKI 慢性期には、障害腎の血管周囲にリンパ球が集簇し、ケモカイン産生性線維芽細胞とともに三次リンパ組織を形成することを以前に報告した (佐藤 JCI Insight 2016)。本課題では、三次リンパ組織の質的な評価法であるステージ分類を確立するとともに、そのステージが腎障害や炎症を反映することを見出した (佐藤 Kidney Int 2020)。加えて、拒絶のない移植腎のプロトコール腎生検においても高率に三次リンパ組織が形成すること、6ヶ月・12ヶ月腎生検で進行した三次リンパ組織が存在すると5年後の腎予後が悪いことを見出した (李、佐藤 J Am Soc Nephrol in press)。加えて、加齢に伴い増加する老化関連 T 細胞 (SAT 細胞) と老化関連 B 細胞 (ABC) という2種類のリンパ球が腎臓の三次リンパ組織内部で相互作用し、三次リンパ組織の形成を促進することを見出した (佐藤 J Clin Invest in press)。さらに、その相互作用分子として CD153-CD30 経路を同定し、この経路を遮断することで三次リンパ組織が誘導されなくなり、腎臓の組織修復が促進され予後が改善することも明らかにした。これらの細胞および分子はヒトの病態でも確認されたことから、CD153-CD30 経路を標的とした治療法は高齢者の腎臓病の回復を促す可能性が期待される。

一方で、AKI 急性期には、死細胞センサーの Mincle を発現するマクロファージが壊死尿細管を取り囲み、Crown-like structure (CLS) という微小環境を形成することで、腎障害の慢性化に寄与することを研究分担者の菅波らが明らかにしている (J Exp Med 2020)。

我々は、生体内の細胞内 ATP 濃度を1細胞レベルで可視化する Ateam マウスを確立しており、同マウスを用いて AKI における ATP 動態を可視化することにも成功している (山

本 J Am Soc Nephrol 2020)。今後、腎臓内の微小環境におけるエネルギー動態が適応と修復に果たす役割についても明らかにしていく予定である。

末筆になるが、本課題にご支援いただいている AMED の皆様、いつもご指導いただいている吉村昭彦先生、横溝岳彦先生に心より御礼申し上げます。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業
腎臓をターゲットにした画期的治療法の開発「シーズ探索」
「メガリンをターゲットとした急性腎障害および慢性腎臓病の創薬研究」

【研究代表者】

斎藤 亮彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 機能分子医学講座

【研究分担者・研究協力者】

細島 康宏 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 病態栄養学講座

悴田 亮平 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 腎・膠原病内科学講座

蒲澤 秀門 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 病態栄養学講座

後藤 佐和子 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 機能分子医学講座

渡部 聡 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科

田中 崇裕 新潟大学医歯学総合病院 臨床研究推進センター データ支援部門

田中 基嗣 新潟大学医歯学総合病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門

【抄録】

近位尿細管のエンドサイトーシス機構は、腎臓病の発症・進展において、重要な病態経路を担うことが知られている。メガリン /LRP2 は、近位尿細管腔側膜に高発現し、様々なタンパク質・ペプチド・薬剤等の取り込み・代謝に関わる巨大なエンドサイトーシス受容体である。

私たちは、肥満型糖尿病モデルである高脂肪食負荷マウスにおいて、メガリンが脂肪酸高含有タンパク質などの腎毒性物質を取り込むことを起点として、尿細管-糸球体障害が発症・進展する機序を明らかにした (Kawahara S, et al. JASN 2016)。その結果から、病態に応じた適切な「メガリン機能抑制薬」が糖尿病性腎臓病 (DKD) などの予防や治療に役立つ可能性が考えられる。腎・心保護作用が期待される SGLT2 阻害薬がその候補であることが示唆されている。DKD 患者において GFR 改善効果が期待されているバルドキシロンメチル (RTA402) にも腎メガリン発現抑制作用が知られている。さらに、私たちは様々な腎毒性薬剤がメガリンを介して腎に取り込まれて急性腎障害を引き起こすことや、「メガリン拮抗薬」としてのシラスタチンがそれを予防する機序を明らかにした (Hori Y, et al. JASN 2017)。また、メガリンを介する抗がん剤シスプラチンによる腎障害を、シラスタチンによって抑制することにより、シスプラチンを増量して抗腫瘍効果を高めうることを動物実験で明らかにした (Arita M, et al. Sci Rep, 2021)。さらに私たちは、メガリンは尿中に排泄され、それが腎臓病の新たなバイオマーカーとして役立つ可能性を明らかにしてきた。

このように、メガリンは生理的に重要な分子であるが、ある種の病態では腎障害性物質の「入り口」分子として病的役割を担うことから、メガリンの尿中動態をバイオマーカーとしてアッセイしながら、過剰なメガリン機能を抑制したり、適切にその機能に拮抗するための薬物療法を実現化すべく、レギュラトリーサイエンスを進めていきたい。

日本医療研究開発機構 ウイルス等感染症対策技術開発事業 実証・改良研究支援
ウイルス等感染症対策に資する医療機器・システム等の改良研究支援
「COVID-19 罹患患者の重症化を非侵襲的にモニターするシステムの開発」

【研究代表者】

野入 英世 国立国際医療研究センター

【研究分担者・研究協力者】

大曲 貴夫 国立国際医療研究センター

片桐 大輔 国立国際医療研究センター

菅谷 健 タイムウェルメディカル

【抄録】

国立国際医療研究センター（以下 NCGM）とタイムウェルメディカル（株）は、新型コロナウイルス感染入院早期（発症から 10 日以内かつ入院から 4 日以内）の尿中 L-FABP 測定値が、入院 1 週間後の重症化予測に高い診断性能を示すことを見出しました。

2020 年 2 月～2021 年 1 月に NCGM へ入院した対象者 203 例、および 2020 年 11 月～2021 年 1 月に山梨県立中央病院へ入院した対象者 23 例、計 226 例を解析対象としました。

ROC 解析の結果、入院時軽症・中等症から 1 週間後に重症へ移行する症例の検出精度は、感度 90.9 %・特異度 78.1%、入院1週間後に中等症もしくは重症の症例を検出する精度は、感度 87.9 %・特異度 70.6% でした。尚、軽症・中等症から重症移行を検出する精度は、感度：90.9% (10/11)・特異度：61.4% (132/215)・陽性的中率：10.8% (10/93)・陰性的中率：99.2% (132/133) で、入院1週間後に中等症もしくは重症の症例を検出する精度は感度：78.8% (52/66)・特異度：74.4% (119/160)・陽性的中率：55.9% (52/93)・陰性的中率：89.5% (119/133) でした。

以上より、SARS-CoV-2 陽性患者重症化リスクの判定補助への正常上限カットオフ採用と適応追加、もしくは適応外承認申請をめざしています。国内社会実証研究として姫路市及び同市保健所において COVID-19 陽性者のリスク管理に運用され一助となりました。多施設国際共同研究 (NCT04681040) を展開しています。

文 献 : Katagiri D. et al., *Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Severity Using Urine Biomarkers. Crit Care Explor.* 2020 Jul 31;2(8)

日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業
産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究
「iPS 細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の製造法開発と
非臨床試験実施」

【研究代表者】

長船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門

【研究分担者・研究協力者】

荒岡 利和 京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 特命助教

【抄録】

本研究課題では、ヒト iPS 細胞から作製した腎臓のもとになる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者の腎臓に特殊な器具 (細胞移植デバイス) を用いて移植する新規の再生医療の開発を行います。そして、腎臓の障害を治療し CKD の進行を抑制することで、CKD 患者の透析療法への導入を遅らせることを目指します。その実現のために、本事業においては、①ブタなどの大動物を用いた細胞移植デバイスの動作性と安全性の確認、移植方法の確立、②機器を用いた拡大培養を含む腎前駆細胞の製造プロセス開発とスケールアップ、③非臨床安全性試験、を実施します。本事業の終了後に、移植腎に発症する CKD を対象疾患として細胞移植の臨床試験開始を目指します。そして、臨床 POC 取得後に、より患者数の多い一般の CKD 患者に対する臨床試験へと展開を行います。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
希少難治性疾患の克服に結びつく病態解明研究分野
「遺伝性腎線維化症ネフロン癆の病態解明と新規治療法開発」

【研究代表者】

蘇原 映誠 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

内田 信一 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
須佐 紘一郎 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
森 崇寧 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部
頼 建光 東京医科歯科大学 茨城県腎臓疾患地域医療学講座
安藤 史顕 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
萬代 新太郎 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部
柳 智貴 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
中野 雄太 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
鈴木 健文 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

【抄録】

ネフロン癆は、末期腎不全となり透析を必要とする遺伝性腎疾患であり、現在、特異的な治療法はない。小児末期腎不全の原因として最多の遺伝性腎疾患である上、成人末期腎不全患者の0.5%を占めていると最近報告され、その病態解明と治療法開発がより強く求められている。最近、我々は遺伝子診断された成人ネフロン癆患者のコホート研究を行い、ネフロン癆患者の腎臓組織の解析により、ネフロン癆が筋線維芽細胞の過剰な増殖と集積を起こす線維化症であることが強く示唆された。本研究課題ではネフロン癆の病態解明と新規治療法開発を目指す。

1年目において、我々はCRISPRの新技术によりNPHP1完全欠損マウスとNPHP1欠損iPS細胞を完成させた(論文投稿中)。これらの世界にまだないNPHP1ネフロン癆疾患モデルに加えて、我々のネフロン癆患者レジストリの腎臓検体を活用し、網羅的解析などを用いて線維化に関わるシグナル変容の同定を進め、ネフロン癆で腎線維化を促進するシグナルの同定を行なっている。また、臨床応用可能なアデノ随伴ウイルスを用いたNPHP1蛋白補充システムを様々な血清型で樹立した。今後、様々なモデルでの応用が可能か検討していく。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
診療に直結するエビデンス創出研究分野
「難治性腎障害の重症化要因の解析と治療法最適化を実現するための
リアルワールドデータ / ICT 技術を活用したエビデンス創出」

【研究代表者】

柏原 直樹

【研究分担者】

成田 一衛、岡田 浩一、鈴木 祐介、矢野 裕一郎

【抄録】

現在、約 34 万人が透析療法を受け、毎年 4 万人が透析に移行する。透析原因疾患からみると、糖尿病性腎臓病 (DKD : 42%) を除くと、慢性腎炎 (16.3%)、腎硬化症、多発性嚢胞腎 (2.6%)、急速進行性腎炎 (1.6%) と続く。慢性腎炎の主体は IgA 腎症 (3 万 5 千人) であり、多発性嚢胞腎 (ADPKD) も 3 万人を超える。いずれも指定難病 (難治性腎疾患) である。

「エビデンスに基づく診療ガイドライン」を IgA 腎症、難治性ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎について作成しており、3 年毎に改訂している。ガイドライン作成過程では、臨床課題 (CQ: Clinical Question) を設定し、文献を網羅的に検索し、エビデンスの強さ (エビデンスグレード) に基づき、推奨の強さ (推奨レベル) を決定する。ランダム化比較試験 (RCT) のエビデンスレベルが高いとされるが、RCT 実施は容易ではない。それ故、ガイドラインで推奨しうる CQ は限定的 にならざるを得ない。

これらの問題点を解決するべく J-CKD-DB-Ex を用いて RCT に準じる Real world evidence の構築を目指す。

J-CKD-DB-Ex: 2014-2020 年末までの 7 年間のデータ抽出に成功している。4 施設で 187,398 件の CKD 患者データの収集が終わった。今年度中に 9 施設で 2021 年 12 月末までのデータ収集を進める予定である。本データベースに登録されている難治性腎疾患の症例数は以下の通りである。**IgA 腎症 :1462 例、ADPKD:196 例、アルポート症候群 :52 例、Fabry 病 :90 例**

現在、IgA 腎症における新規予後規定因子として血尿の意義を検討している。Trajectory 解析により血尿の推移を 4 つのパターンに分類することができた。これらの血尿の変化のパターンが腎機能障害の進展に影響があることも判明した。

現在、薬剤の影響などを加えて検討を行なっている。

また難治性ネフローゼ症候群を対象とした研究も進めている。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に対して CKD 診療ガイドラインより以下の検討を予定している。

【CQ 2】 対象者のうち、シクロスポリンが処方されているものの割合

【CQ23】 対象者のうち、RA 系阻害薬が処方されているものの割合

その他、ADPKD や他の難治性腎疾患を対象に研究を行う予定である。
これらの研究により以下の目的を果たす。

【本研究課題に期待される成果】

- 1) 難治性腎障害領域において、RWD から生成するビッグデータを活用することで、臨床課題 (CQ) に解答を与える新規エビデンスを継続的に創生すること可能となる。
- 2) 研究者に大きな負荷を与えることなく、迅速にエビデンスを構築することができる。
- 3) ガイドラインで推奨する治療法の普及率、準拠率の評価が可能となる。
- 4) ガイドラインで推奨する治療法の効果、薬剤効果・安全性を実臨床で検証することが可能となる。 すなわち、ガイドライン自体の評価が可能となる。
1-4 の過程を円環的に回すことで、持続的にエビデンスを創成するプラットフォームを構築することが可能となる。

日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業
腎疾患に対する独創的な病態解明研究
「腎臓オルガノイドを用いた腎線維化修飾遺伝子の探索」

【研究代表者】

須佐 紘一郎 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学

【研究分担者・研究協力者】

森 崇寧 東京医科歯科大学病院 血液浄化療法部
内田 信一 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
蘇原 映誠 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
柳 智貴 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
中野 雄太 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
鈴木 健文 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学
頼 建光 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 茨城県腎臓疾患地域医療学
講座

【抄録】

慢性腎臓病 (CKD) には、共通現象として間質線維化等の尿細管間質病変があり、線維化は良い治療標的と考えられるが、その機序は十分に解明されているとは言い難い。NPHP1 等の遺伝子変異により尿細管間質病変を呈する遺伝性腎疾患に注目すると、同一遺伝子異常を有しているにもかかわらず重症度の個人差が大きいことから、線維化の進展を増悪させる修飾遺伝子 (modifier gene) が存在している可能性がある。そして、その修飾遺伝子が、遺伝性でない一般的な CKD においても増悪因子として働いている可能性もある。しかし、このような修飾遺伝子が実際に存在するとしても、既存の動物モデルや培養細胞系はスクリーニングに不向きであることからその探索は困難であった。そこで本研究では、上記遺伝子に変異を持つ iPS 細胞を作製し、これらの iPS 細胞から分化誘導して作製した腎臓オルガノイドを利用することで、CKD を増悪させる修飾遺伝子を同定し、新規治療法の開発に役立てることを目標とする。

1 年目である令和 3 年度は、目的の修飾遺伝子を探索するためのスクリーニング系の構築を進めている。まず、腎臓オルガノイド内部における線維化亢進領域を可視化するため、fibronectin/ α -SMA プロモーターで蛍光発色するレポーターを作製した。また、線維化を容易に起こすような腎臓オルガノイドのモデルとして、線維化を特徴とする遺伝性腎疾患の原因遺伝子である NPHP1 を利用することとし、健常 iPS 細胞を CRISPR-Cas9 システムにより遺伝子改変し、上記のような NPHP1 に変異を持つ iPS 細胞を作製した。

今後、この NPHP1 変異 iPS 細胞にこの線維化レポーターを導入し、そこから分化誘導した腎臓オルガノイドを用いて、線維化を亢進させるような修飾遺伝子を探索するスクリーニングを進める。令和 4 年度中に候補の絞り込みまでを行う予定である。

日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業
多能性幹細胞 (iPS/ES 細胞)、体性幹細胞等を用いて、
再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「無血清培地で培養した間葉系幹細胞を用いた腎線維化抑制療法に関する研究開発」

【研究代表者】

中島 歩 広島大学大学院医系科学研究科 幹細胞応用医科学共同研究講座

【研究分担者】

正木 崇生 広島大学病院 腎臓内科

石内 直樹 広島大学病院 腎臓内科

東 幸仁 広島大学 原爆放射線医科学研究所

高橋 信也 広島大学大学院医系科学研究科 外科学

上田 恵子 広島大学病院 広島臨床研究開発支援センター

【抄録】

本邦の透析患者数は 34 万人を超え、年間 1.5 兆円以上の医療費を要しているが、腎不全への進行を抑制する既存の治療法には限界があり、新規治療法の開発が望まれてきた。全ての原疾患による慢性腎臓病が腎不全に至る過程に共通する病態は線維化であり、障害組織に遷延する炎症細胞浸潤が線維化を進行させることから、抗炎症作用と抗線維化作用を有する間葉系幹細胞 (MSC) は、新規の治療法として期待できる。しかし、MSC は健康な生体内では休止状態であり、障害組織の免疫細胞から放出されるサイトカインなどを感知して抗炎症作用を発揮する活性型に変化することと同様に、血清含有培地で培養した MSC では血管内に投与された MSC の一部のみが活性型になるだけでなく、活性型になるまでに時間を要するために十分な治療効果を発揮できない。

近年、我々は無血清培地を基礎培地として投与直後から強い治療効果を発揮する MSC の培養法を確立した。無血清培地を用いることで、ウイルス感染や増殖能の低下といった血清含有培地の問題点を克服できる。さらに、無血清培地で培養した MSC は、炎症細胞浸潤を早期から阻害する Tumor necrosis factor- α -induced protein 6 (TSG-6) の分泌が増加すること、マクロファージのフェノタイプを炎症抑制系へ誘導すること、CD4 陽性 T 細胞を制御性 T 細胞に誘導することで、強い抗炎症作用を発揮する。

本研究開発で、令和 3 年度に非臨床試験を完成させ、令和 4 年度より再生医療等安全性確保法に基づく臨床試験を実施する。本邦の透析導入患者は年間 4 万人に達しているが、その平均年齢は 70 歳を超え高齢化がみられる。本治療法によって、既存の治療法では腎不全に進行する慢性腎臓病患者の腎機能低下を緩やかにして、透析導入を回避させることが期待できる。

日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業
多能性幹細胞 (iPS/ES 細胞)、体性幹細胞等を用いて、
再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
「重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞 (DFAT) を用いた細胞治療の実用化」

【研究代表者】

松本 太郎 日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野

【研究分担者・研究協力者】

加野 浩一郎 日本大学生物資源科学部 応用生物科学科

田中 正史 日本大学医学部 心臓血管外科学分野

加藤 公敏 日本大学医学部 臨床研究センター

副島 一孝 日本大学医学部 形成外科学分野

李 予昕 日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野

檜村 勉 日本大学医学部 形成外科学分野

風間 智彦 日本大学医学部 細胞再生・移植医学分野

谷口 哲也 日本大学医学部 数学分野

河野 通成 日本大学医学部 心臓血管外科分野

【抄録】

間葉系幹細胞 (MSC) は比較的少量の骨髓液や脂肪組織から培養調製でき、移植安全性が高いため、様々な疾患に対する治療用細胞ソースとして期待されている。一方、MSC はヘテロな細胞集団で、その品質は個体差が大きく、特にドナーの年齢や糖尿病などの基礎疾患の影響を受けやすいことが明らかになっている。したがって末梢動脈疾患のように高齢者に多く糖尿病を高頻度に合併する疾患に対する自家細胞治療を考えた場合、患者を選ばず安定した性能を示す MSC を製造する技術が望まれる。我々の研究グループでは、成熟脂肪細胞を天井培養することにより得られる脱分化脂肪細胞 (Dedifferentiated fat cell: DFAT) に着目し、研究を行ってきた。DFAT は成熟脂肪細胞に由来する細胞であるにもかかわらず、高い細胞増殖能と MSC に類似した多能性を獲得しており、induced MSC とも呼べる細胞である。DFAT はドナーの年齢や基礎疾患に影響されず、10 mL 以下の脂肪組織から高純度 (99.9% 以上) の MSC 様細胞を大量調製できるといった特長を有することから、MSC が抱える「品質のばらつき」といった問題点を解消し、低コストで実用性の高い治療用ドナー細胞となりえると考えている。DFAT は VEGF や HGF などの血管新生因子を豊富に分泌し、微小血管のみならず側副血管の発達を促進させることにより、安定した高い血流改善効果を示す。現在、AMED 再生医療実用化研究事業の支援を受け、重症下肢虚血患者を対象に自家 DFAT 虚血筋肉内投与による First-in-Human 臨床研究を実施している。令和 2 年 5 月に細胞移植を行った第 1 例目の被験者は、令和 3 年 5 月に移植後 52 週間の観察期間が終了した。安全性に関しては、観察期間中細胞移植に関わる有害事象は認められなかった。有効性に関しては、皮膚潰瘍サイズが 10mm から

1mm とほぼ上皮化に至るまで縮小し、血流評価では ABI、TcPO₂ の有意な増加が認められた。虚血性疼痛の評価では、疼痛 VAS スケール、6 分間歩行試験にて著明な改善が認められた。以上より1例のみの実施ではあるが、血液透析を受けているハイリスクな患者に対しても DFAT 移植は安全で高い有効性を示すといった結果が得られている。本研究により患者の年齢や基礎疾患に影響されず、低コストで実用性の高い血管再生細胞治療の普及に寄与することが期待される。

日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業
「COVID-19 感染症患者に対する SARS-catch カラムに関する研究開発」

【研究開発代表者】

猪阪 善隆 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

【研究開発分担者】

内山 昭則 大阪大学大学院医学研究科 集中治療部

武田 吉人 大阪大学大学院医学研究科 呼吸器内科

山田 知美 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部データセンター

高橋 篤史 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

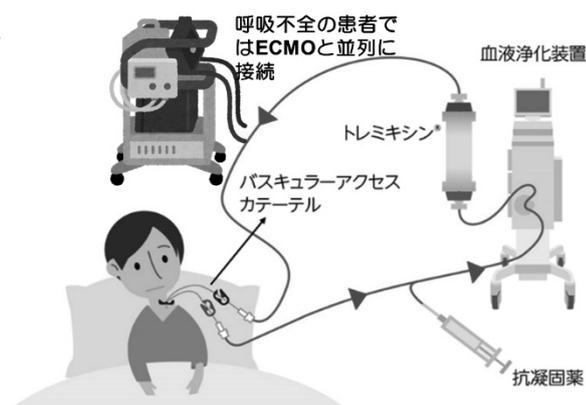
高畠 義嗣 大阪大学大学院医学研究科 腎臓内科学

井田 伸夫 東レ株式会社

【抄録】

世界中で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症が蔓延し、多くの死亡例が発生しており、その治療方法やワクチンの開発が進められている。SARS-CoV-2 ウイルスはヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を受容体として結合することにより、細胞内へ侵入することがすでに知られている。我々は、この受容体を吸着カラムへ結合させることにより、新たなウイルス吸着療法を開発できると考え、カラムの研究開発を行った。その結果、すでに市販され臨床現場で使用されているエンドトキシン吸着カラム（トレミキシン）を改良し、ACE2 のペプチダーゼドメイン (PD) ペプチドを固定することにより、SARS-CoV-2 ウイルスを吸着できる新たな吸着カラムの作製に成功した。

我々が作製したウイルス吸着カラムを使用することにより、COVID-19 のウイルス血症が改善され、さまざまな合併症が改善できると考え、その性能を確認するため、2021 年 2 月 3 日大阪大学認定臨床研究審査委員会の承認を得て、現在臨床研究を実施し、5 例の重症 COVID-19 患者に対して治療を行い、安全性・効果評価委員会にて審議の予定となっている。



日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
診療に直結するエビデンス創出研究分野
「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」

【研究代表者】

丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科

【研究分担者・研究協力者】

猪阪 善隆 大阪大学 腎臓内科

坪井 直毅 藤田医科大学 腎臓内科

石本 卓嗣 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

秋山 真一 名古屋大学 腎臓内科

平山 明由 慶應義塾大学 政策メディア研究科

加藤 規利 名古屋大学 腎臓内科

松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部

【抄録】

難治性腎疾患は、症例数が少なく、原因が不明で、十分な診断法や治療法が確立されていない腎疾患群である。長期的に患者のQOLを低下させるだけでなく、透析医療など医療財政面での社会負担も大きい。早期診断および早期治療介入が有効とされるが、病態機序の大部分は不明で、病型が似た類似疾患も多いため、確定診断や重症度の評価は容易でない。本研究開発代表者らは、これまで腎疾患のバイオマーカー研究に取り組んだ結果、有望な新興バイオマーカーや新規検査法を用いることで疾患・重症度分類の解像度を高められる可能性を見出した。難治性腎疾患の克服を踏まえて、新しい評価指標を加えた「難治性腎疾患の疾患・重症度分類の再定義」が治療選択・予後推定により有用であるとの着想に至った。

本研究開発課題では、難治性腎疾患のなかでも、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、以下の3つのクリニカルクエスチョン(CQ)を設定して、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んでいる。

CQ1: 膜性腎症は自己抗体で疾患・重症度分類が可能か？

CQ2: ループス腎炎は代謝物で疾患・重症度分類が可能か？

CQ3: aHUSは補体機能検査で疾患・重症度分類が可能か？

具体的には、以下の研究開発項目①～④において疾患ごとに下記の新興バイオマーカーおよび新規検査法の診断性能について評価・検証している。

研究開発項目①:名古屋大学にて運用中の3つの疾患登録レジストリーを基盤とした症例・検体の収集・評価・選択。

研究開発項目②：膜性腎症について PLA2R、THSD7A、ENO1、SOD2、AR、NELL1 に対する自己抗体を指標にした解析。

研究開発項目③：ループス腎炎について尿中代謝物 CU040 を指標にした解析。

研究開発項目④：aHUS についてヒツジ赤血球溶血試験およびマウス血管内皮細胞株を用いた新規補体機能検査に関する検討。

初年度の取り組みにおいて、研究開発項目①では当初の計画に沿った症例・検体の収集が進んでおり、同②では PLA2R 以外の抗原に対する自己抗体の測定法が確立され、同③では鑑別および病勢評価を目的とした CU040 のプロファイリング解析が進み、同④ではヒツジ赤血球溶血試験による補体活性化評価法の有用性検証が進んでいる。

本研究により難治性腎疾患の高精度な新規診断指標の確立と疾患・重症度分類の再定義に資するエビデンスが創出されることが期待される。

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
希少難治性疾患に対する画期的な医薬品の実用化に関する研究分野
「成人発症スチル病（AOSD）に対する 5-アミノレブリン酸塩酸塩／
クエン酸第一鉄ナトリウム（5-ALA HCL/SFC）投与の医師主導治験」

【研究代表者】

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 リウマチ・膠原病内科学

【研究分担者】

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室
右田 清志 福島県立医科大学医学部 リウマチ膠原病内科学講座
坪井 洋人 筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学
金子 祐子 慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科
桐野 洋平 横浜市立大学院医学研究科 幹細胞免疫制御内科学
花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
小川 法良 浜松医科大学 内科学第三内科
近藤 猛 名古屋大学医学部附属病院 総合診療科
橋本 求 大阪市立大学大学院医学研究科 膠原病内科学
山村 昌弘 岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター
宮村 知也 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科
古賀 智裕 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子標的医学研究センター
山本 弘史 長崎大学病院 臨床研究センター
細萱 直希 長崎大学病院 臨床研究センター
森本 心平 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 リウマチ・膠原病内科学
住吉 玲美 長崎大学病院 臨床研究センター

【抄録】

炎症性希少難病である成人発症スチル病（AOSD）は自己炎症性疾患に分類され、主症状は高熱、関節症状、皮疹であり、炎症を反映して赤血球沈降速度亢進、CRP 高値、好中球優位の白血球増多が見られ、疾患活動性が高いと血清フェリチン値が著増する。治療は関節炎と全身症状の制御が中心で、約 60% の患者は遷延化の経過を辿る。厚生労働省研究班全国調査では 10% 以上に関節リウマチ様の骨破壊性変化を認め、マクロファージ活性化症候群や播種性血管内凝固症候群を併発した場合は重症化し生命の危険に及ぶ。第一選択薬の副腎皮質ステロイド薬のみでは制御は難しい。IL-6 阻害薬トシリズマブが 2019 年から、既存治療で効果不十分な AOSD に対して保険適応されたが、保険適応がある薬剤は副腎皮質ステロイド薬とトシリズマブのみであり、経口薬においては副腎皮質ステロイド薬のみに限定される。長期にわたる生活面の支障として、1. 関節破壊に伴う QOL、ADL の低下 2. 副腎皮質ステロイド薬長期内服に伴う代謝性合併症 3. 二次性アミロイドーシスが挙げられ、これらを改善するには、副腎皮質ステロイド薬以外の有効な経

口治療薬の開発が必須である。機能性表示食品として広く用いられる 5-ALA (5-アミノレブリン酸) 製剤であるが、既報と私たちの AOSD のモデル動物を用いた研究成果より、炎症惹起状態においては HO-1 発現誘導を介して、自然免疫細胞群 (マクロファージ・樹状細胞) のフェノタイプを炎症性の M1 から制御性の M2 に誘導して、炎症反応を制御することが明らかとなった。自然免疫細胞群の活性化が発症と増悪に深く関連する AOSD では、これら機能を制御性に転換する 5-ALA は、その治療に非常に有用と思われる。T 細胞、T 細胞亜分画、B 細胞、形質芽球などの適応免疫細胞群への有意な作用は検出されず、易感染性リスクは通常の免疫抑制療法よりかなり低いことが期待される。私たちが実施中の 5-ALA の AOSD に対する特定臨床研究の経過も良く、副腎皮質ステロイド薬が減量できている。以上より、今回、5-ALA 製剤を用いた AOSD を対象とした医師主導治験を計画した。5-ALA 製剤は副腎皮質ステロイド薬に抵抗性 AOSD のファーストライン薬としての位置付けが大いに期待され、安価、経口薬、ステロイド長期内服に伴う代謝性合併症の軽減、易感染性が少ないなども特徴的なメリットと考えられる。

本医師主導治験は、以下の 4 つの研究開発項目から構成する。

研究開発項目 (1) 医師主導治験実施体制の確立

副腎皮質ステロイド薬抵抗性 AOSD 患者に対する 5-ALA 製剤の有効性及び安全性を明らかにする医師主導治験について、本事業受託期間内に、高い信頼性の下で実施する体制を確立する。

研究開発項目 (2) ランダム化二重盲検比較試験の実施

PMDA の RS 戦略相談、治験審査委員会、及び治験届を経て、科学的・倫理的に適正な多施設共同、医師主導、ランダム化二重盲検並行群間比較試験 (主試験) を実施し、副腎皮質ステロイド薬に抵抗性の AOSD に対する、5-ALA 製剤の有効性、安全性、忍容性を明らかにする。

研究開発項目 (3) 継続投与試験の実施

副腎皮質ステロイド薬に抵抗性の AOSD に対する、長期投与期間における 5-ALA 製剤の有効性、安全性、忍容性を明らかにするため、ランダム化二重盲検比較試験に参加した患者を対象として、継続投与試験を実施する。

研究開発項目 (4) 薬事承認申請への協力

薬事申請のために、ランダム化二重盲検比較試験の総括報告書導出、及び薬事申請のための PMDA 相談の協力を行い、薬事承認申請を目指す。

以下に本医師主導治験のスケジュールの概要を示す。

本医師主導治験スケジュール

