

前 文

ネフローゼ症候群診療ガイドライン作成小委員会
責任者 西 慎一

1. 本ガイドライン作成の背景

成人ネフローゼ症候群に関する診断と治療法の研究は、厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班により進められてきた。1973 年度に診断基準¹⁾が発表され、続いて治療効果判定基準²⁾が 1974 年度に発表された。この研究班の活動は続き、1999 年には難治性ネフローゼ症候群の定義が定められた。その定義は「種々の治療(副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の使用は必須)を施行しても、6 カ月の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解 I 型に至らないもの」とされた。

2002 年になり、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会により「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」として診断と治療のガイドラインが初めて発表された⁴⁾。この診療指針がわが国初の成人ネフローゼ症候群に関する本格的ガイドラインといえる。またその後、同分科会は 2011 年に第 2 次改訂版を「ネフローゼ症候群診療指針」として発表した⁵⁾。さらに今回、Minds のガイドライン作成方針を基に、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目的として、clinical questions(CQ)方式を採用した第 3 次改訂版である「ネフローゼ症候群診療ガイドライン」の作成が行われ、今回の発刊に至った。

この間、国際的なガイドラインとしては、2012 年に KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcome)から「糸球体腎炎診療ガイドライン」が発表された。このような国際的ガイドラインも発表されるなかで、第 3 次改訂版「ネフローゼ症候群診療ガイドライン」は、国際的ガイドラインの内容も意識して作成されている。ただし、日本人独自の、現在

に至る腎疾患に対する診療体系あるいは既報のネフローゼ症候群に関する診療指針も参考にして、実臨床に見合ったガイドラインの内容作成を意図とした。

2. 本ガイドライン作成の目的と、想定利用者および社会的意義

第 3 次改訂版「ネフローゼ症候群診療ガイドライン」は、ネフローゼ症候群の診断と治療に携わる医師の診療指針となることを目的に作成された。腎臓専門医のみならず、非専門医の日常診療にも役立つような情報を網羅した。

前半には、ネフローゼ症候群の教科書的知識を紹介し、後半では、治療にかかわるさまざまな臨床的疑問(CQ: clinical question)を提示し、その疑問に回答する形式でステートメントが記載されている。ステートメントにはグレードとエビデンスレベルが明記されており、実践的治療の現場での意思決定に役立つように工夫されている。今回の CQ とそのステートメントを踏まえて、最後に治療方針をまとめて提示している。この治療方針は、過去のガイドラインの治療指針も踏まえている。新しい治療方針は、ネフローゼ症候群の患者を目の前にして、治療方針の選択を考える場合の参考になるように、アルゴリズムも用いて理解しやすいように作成されている。

特に成人ネフローゼ症候群の治療に関しては、高いレベルのエビデンス論文は少なく、また論文にエントリーされている症例数も少ないのが現状である。したがって、本ガイドラインに示された治療方針は、絶対的にあるいは一律に医師の診療行為を縛るものではなく、日常診療での意思決定の補助になることを期待して作成されている。高齢化が進み、さまざまな合併症を有するネフローゼ症候群患者も多く、個々の症例の治療に関しては個別化判断も必

要である。また、本ガイドラインは、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。この点を明記しておく。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

本ガイドラインでは、主に成人の一次性ネフローゼ症候群の患者を対象としている。しかし、本ガイドライン作成の過程で、成人においてエビデンス論文がない場合は、小児ネフローゼ症候群症例のエビデンス論文を引用した。また、一部、非ネフローゼ症候群症例について記載した部分がある。また、腎移植後の再発性ネフローゼ症候群、妊娠に伴うネフローゼ症候群は基本的に対象外となっている。妊娠症例のネフローゼ症候群に関しては、「日本腎臓学会編：腎疾患患者の妊娠—診療の手引き」を参照してほしい。

4. 作成手順

エビデンスに基づくガイドラインを作成するため、エビデンス論文を収集することから始めた。ネフローゼ症候群ガイドライン作成小委員会を結成し、高い見識と意欲がある腎臓専門医に協力をいただき、ボランティア活動としてこのガイドラインの作成に参画いただいた。委員の方々にここで深く謝意を表したい(作成小委員会一覧 ii 頁参照)。

2011 年 9 月 23 日に、厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「進行性腎障害に関する調査研究(松尾清一班長)」における 4 疾患(IgA 腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性嚢胞腎)の診療ガイドライン作成合同分科会第 1 回会議が開催され、アドバイザーの福井次矢先生(聖路加国際病院院長)に診療ガイドラインの意義と作成手順に関する講演をいただき、共通の認識をもってガイドライン作成にとりかかった。

その後、ネフローゼ症候群ガイドライン作成小委員会において、本ガイドラインのための CQ を Delphi 法を用いて策定した。文献検索は、原則として PubMed にて 2012 年 7 月までの文献を検索した。エビデンス論文が少ないこともあり、検索開始期間を限定せず文献検索を行った。また hand search でも必要な論文を選択しまとめた。特に、重要な論文は 2012 年 7 月以降のものも取り上げた。数回のネフローゼ症候群ガイドライン作成小委員会内の会議あ

るいは必要時のメールでのディスカッションにて全体的内容をまとめた。さらに、4 疾患(IgA 腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性嚢胞腎)の診療ガイドライン作成合同分科会でも意見交換が行われた。その過程で当初の CQ は適宜修正され、また少数の削除・追加がなされた。2013 年 8 月～2013 年 10 月の間に、各章 2 名ずつの指定査読者および指定学会・団体に査読を依頼した。同時に、日本腎臓学会会員からも広くパブリック・コメントを求めた。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正し最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリック・コメントに対する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインの内容は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」の第 11 章(ネフローゼ症候群)と連動している。また、厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「進行性腎障害に関する調査研究」における 4 疾患(IgA 腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性嚢胞腎)の診療ガイドライン作成と連動している。

本ガイドラインに付属する CD-ROM に収めた構造化抄録は、文献番号、文献タイトル、日本語タイトル、エビデンスレベル、著者名、雑誌名・出版年・頁、目的、研究デザイン、対象患者、介入・曝露因子〔観察研究の場合曝露因子(例えば血圧や Hb、リン酸など)を記載〕、主要評価項目、結果、結論などの項目で統一して作成した。

構造化抄録において「研究期間」は削除した。理由は、研究期間は論文によりさまざまな書き方があり、なかなか統一した定義が困難であったためである。その代わり、可能な限り以下の事項を「結果」の項目として記載した。

介入研究→①対象の組み込み時期、②介入期間、③観察期間

観察研究→①対象の組み込み時期、②観察期間

6. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

エビデンスを主に研究デザインで分類し、水準の高いものから順にレベル 1～6 に分類した。このレベルは必ずしも厳密な科学的水準を示すものではな

く、判断の際の目安としていただきたい。このエビデンスレベルは、本文の参考文献と CD-ROM に収録している構造化抄録に記載されている。

【エビデンスレベル】

レベル 1：システマティックレビュー/メタ解析

レベル 2：1 つ以上のランダム化比較試験(RCT)

レベル 3：非ランダム化比較試験

レベル 4：分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)

(対照がない)単群の介入試験

レベル 5：記述研究(症例報告やケース・シリーズ)

レベル 6：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

ただし、メタ解析/システマティックレビューは、基になった研究デザインによりエビデンスレベルを決定した。基になる研究デザインのレベルが混在している場合には、最も低いものに合わせるということをコンセンサスとした(例：コホート研究のメタ解析はレベル 4、RCT とコホート研究の混在したメタ解析でもレベル 4 とする)。

さらに、RCT のサブ解析や post hoc 解析は、すべてエビデンスレベル 4 にするというのもコンセンサスとした。したがって、RCT の主要評価項目で明らかになっている事柄のエビデンスレベルは 2 となるが、その RCT のサブ解析や post hoc 解析で明らかになった事柄のエビデンスレベルは 4 とした。

ある治療に関するステートメントを記載するときには、そのステートメントの根拠となったエビデンスのレベルを考慮して、推奨グレードを以下のようにつけた。

【推奨グレード】

推奨グレード A：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

推奨グレード B：科学的根拠があり、行うよう勧められる。

推奨グレード C1：科学的根拠はない(あるいは、弱い)が、行うよう勧められる。

推奨グレード C2：科学的根拠がなく(あるいは、弱く)、行わないよう勧められる。

推奨グレード D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

原則としてわが国における標準的な治療を推奨することとしたが、必ずしも保険適用の有無にはこだわらなかった。ここで、ステートメントとしては、基本的には[推奨グレード：A, B, C1]の場合は「推奨する」、[推奨グレード：C2, D]の場合は「推奨しない」となる。ただし、エビデンスの質や内容によっては、C1 については、推奨する～考慮してもよい～検討してもよいと幅のある回答をしている。[推奨グレード：C1(あるいは C2)]の場合には、原則として【解説】に、C1(あるいは C2)とした理由やその意思決定過程を記載した。推奨グレードの決定は、利得と害/副作用/リスクの間のトレードオフ・バランスを考慮して、作成委員会における合議で行った。しかし、査読意見やパブリック・コメントで異なる意見が出た場合には、作成委員会内あるいは作成委員のメーリングリストで意見交換し再検討した。

治療に関する論文でサロゲートマーカーしかみていない場合であっても、真のエンドポイントを反映すると考えるか否かで、[推奨グレード]は B あるいは C1 とした。どの推奨グレードにするかはサブグループ内でディスカッションして決め、その判断理由を記載した。

推奨グレードは治療に関する CQ のステートメントにつけている。疫学や診断に関する CQ のステートメントには推奨グレードはつけていない。しかし、治療に関する CQ のステートメントでも推奨グレードをつけていないものもある。これは、明確なエビデンスがなく推奨の程度を決めることが困難な場合に、疫学的な記述にとどめたためである。

7. 本ガイドライン作成上の問題点

(1) わが国からのエビデンスが少ない

成人ネフローゼ症候群に関するわが国のエビデンス論文は海外と比較して少なく、またわが国の小児ネフローゼ症候群のエビデンス論文と比較しても少ない。したがって、ステートメントには欧米のエビデンス、小児ネフローゼ症候群のエビデンスの影響が強くていいる。欧米での臨床研究の成果がそのま

まわが国にあてはまるかどうかは、慎重な判断を要する点である。本ガイドライン作成にあたっては、わが国の臨床と大きく乖離しないよう配慮した。現在、少しずつわが国の成人ネフローゼ症候群に関する観察研究、介入研究が始まっているが、今後積極的に臨床研究を推進しエビデンスを集積する必要がある。

(2) CKD 診療ガイドラインや既報のネフローゼ症候群の診療指針との整合性

「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」の第 11 章、ネフローゼ症候群の内容との整合性については十分に配慮されている。既報のネフローゼ症候群診療指針である、「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」、「ネフローゼ症候群診療指針」の内容との整合性については、多くの点で齟齬がないように配慮はした。しかし、本ガイドラインは新たに日本医療機能評価機構による Minds のガイドライン作成方針に従って作成しているため、以前のガイドライン作成時にはこの方法はとられていない。したがって、治療方針において異なる考え方が本ガイドラインに記載されている部分もある。今回の CQ に関するステートメント、治療アルゴリズムなどは、本ガイドラインの作成委員会のメンバーによる意見交換により決定されたものである。

(3) 医療経済上の問題

一般に、診療ガイドラインでは、推奨の適用に伴う医療資源の問題が十分に考慮されるべきである。しかし、本ガイドラインでは医療経済上の問題の検討は行っていない。したがって、本ガイドライン作成や推奨度決定過程には医療経済上の問題は影響を与えていない。次回の改訂時には、医療経済にかかわる情報を考慮して診療ガイドラインを作成する必要がある。

(4) 患者の意見を反映させたガイドライン

診療ガイドラインの作成の段階では、患者の意見を反映させるべきである。しかし、本ガイドラインの作成段階では、患者の意見をとり入れる仕組みを構築することができなかった。患者向けの内容が盛り込まれたガイドラインの作成の場合はもとよりであるが、今後は患者の意見を反映させる仕組みを構築する必要がある。将来は患者向けの「ガイドライ

ン」作りも考慮する必要がある。

8. 資金源と利益相反

本ガイドラインの作成のための資金はすべて日本腎臓学会が負担した。この資金は、会合のための交通費、会場費、弁当代、茶菓代に使用された。本ガイドラインの作成委員には全く報酬は支払われていない。

作成にかかわったメンバー全員(査読委員も含む)から学会規定に則った利益相反に関する申告書を提出してもらい、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに、学会員に公開しそのパブリック・コメントを参考にして推敲を進めた。

9. 今後の予定

(1) 本ガイドラインの広報

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。英訳の簡略版も作成し、日本腎臓学会英文誌(Clinical and Experimental Nephrology : CEN)に掲載する予定である。また、Minds での Web 公開も念頭に入れている。また、実地医家や医師以外の医療者にネフローゼ症候群の診療のあり方を広く啓発するために、本ガイドラインの内容に関する情報発信を、講演会などを通して行っていく予定である。

(2) 本診療ガイドラインの実践・遵守状況の評価

今後、「推奨グレード B」の項目がどの程度行われているかを調査することにより、ガイドラインの実践・遵守状況を評価することを検討する。

(3) 今後必要となる臨床研究のテーマの策定

推奨グレード C1 のステートメントから、research questions を導き、今後、CKD 診療領域で必要となる研究テーマを策定する予定である。これは、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会のなかの臨床研究推進小委員会でも検討される予定である。特に、治療法の決定に関する臨床研究は、わが国で使用できる免疫抑制薬の種類が海外と比較すると限定されている状況があり、わが国で使用可能な薬剤を用いた日本人を対象とした、薬剤効果と安全性の比較を目的とした前向き介入試験を積極的に行う必要がある。

(4) 改訂の予定

現在も少しずつネフローゼ症候群に関するエビデンスが集積されつつあり，また，新たな免疫抑制薬の保険適用も期待されるため，3～5年後の改訂が必

要と考えられる．改訂にあたっては，本ガイドラインでは実現できなかった患者の視点と医療経済情報に配慮した内容も記載することを検討する．