

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「難治性腎疾患に関する調査研究」

班長 成田一衛

「進行性腎障害嚢胞腎分科会」分科会

分科会長 武藤 智

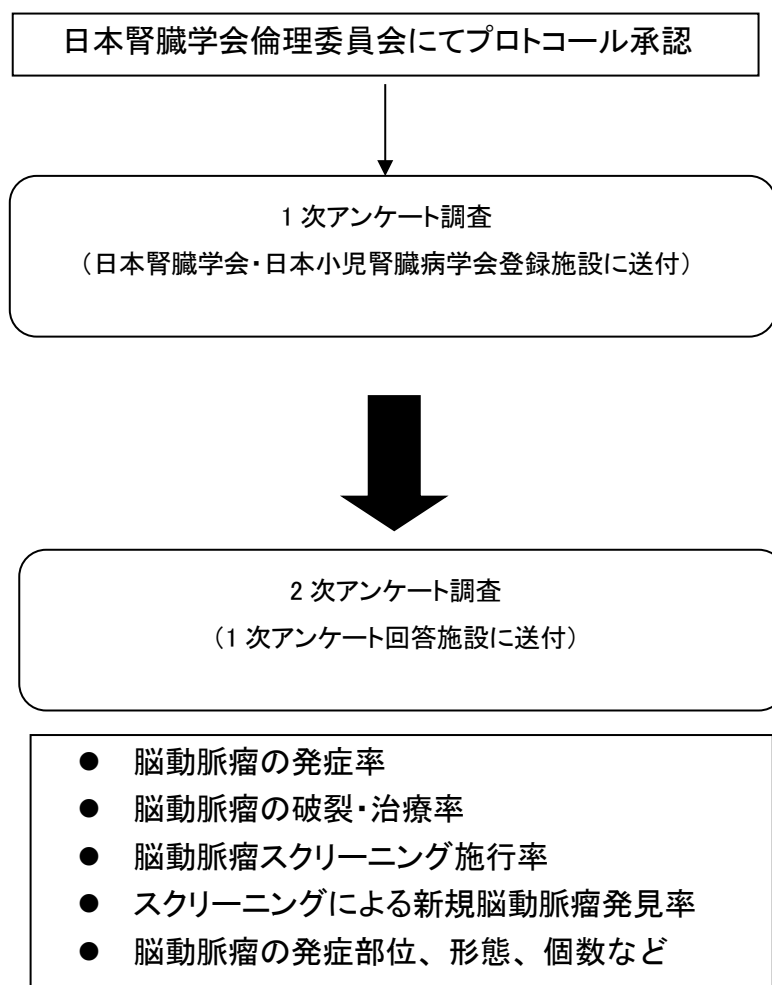
「本邦の多発性嚢胞腎患者における脳動脈瘤の発症とスクリーニングの
実態調査」研究実施計画書

研究名称

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

本邦の ADPKD 患者を対象とした発症率、予後に関するアンケートを実施する研究

全体スキーム



1. 概要

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は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班、日本腎臓学会・日本小児腎臓病学会の協力のもとに行うものである。日本腎臓学会および日本小児腎臓病学会の専門医の存在する施設に ADPKD 患者の脳動脈瘤に関する 1 次アンケートを送付し、回答が得られた施設にさらに詳細な 2 次アンケートを送付することで調査を行う。（1）脳動脈瘤の発症率、（2）脳動脈瘤の破裂・治療率、（3）脳動脈瘤スクリーニング施行率、（4）スクリーニングによる新規脳動脈瘤発見率、（5）脳動脈瘤の発症部位、形態、個数などの解析を行う。

1.1 目的

本邦の 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を調査する。

1.2 研究デザイン

アンケート調査による疫学研究

1.3 対象

日本腎臓学会研修施設

1.4 調査項目

- 1) 脳動脈瘤の発症率
- 2) 脳動脈瘤の破裂・治療率
- 3) 脳動脈瘤スクリーニング施行率
- 4) スクリーニングによる新規脳動脈瘤発見率
- 5) 脳動脈瘤の発症部位、形態、個数など

1.5 研究期間

承認日から 2019 年 3 月まで

1.6 研究の実施および結果の公開

本研究が行われていることは腎臓学会のホームページにて公表する。
また、結果も論文として発表し、学会発表も行う。

1.9 問い合わせ先

研究事務局：順天堂大学医学部 遺伝子疾患先端情報学講座 武藤 智

〒113-8421 文京区本郷 2-1-1

電話 03-5802-1227 FAX 03-5802-1227

E-mail: s-muto@juntendo.ac.jp

目次

本研究のスキーム	
0. 概要	
0.1 目的	
0.2 研究デザイン	
0.3 対象	
0.4 除外基準	
0.5 標的イベント	
0.6 調査項目	
0.7 目標症例数	
0.8 問い合わせ先	
1. 目的	
2. 背景と試験計画の根拠	
2.1 ADPKD の脳動脈瘤破裂の予後	
2.2 ADPKD の脳動脈瘤破裂のスクリーニング	
2.3 本研究の必要性	
2.4 患者の利益と不利益	
3. 試験デザイン・エンドポイント	
4. 研究方法	
4.1 概要	
4.2 アンケートの手順	
5. 統計学的考察	
5.1 症例数の算定	
5.2 最終解析	
6. 症例集積見込み	
7. 倫理的事項・プライバシーの保護	
7.1 倫理委員会（機関審査委員会）での承認	
7.2 個人情報の取り扱いについて	
8. 本研究の実施および結果の公表（論文化、学会発表等）について	
9. 研究組織	
9.1 研究代表医師	
9.2 研究運営委員会	
16. 文献	

1. 目的

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）において脳動脈瘤は腎外病変として広く知られており、多数の報告がある。ADPKDにおいて、脳動脈瘤による死亡率は4～7%であり、脳動脈瘤が破裂した場合の3 カ月以内の死亡率は46%、半年以内での死亡率は55%であるとされ、脳動脈瘤の破裂は生命予後に大きく影響する^{1,2)}。多発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン2017ではADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングの実施を推奨する（推奨グレード1C）とされている³⁾。しかしながら、脳動脈瘤のスクリーニングによる全死亡率の低下、脳動脈瘤破裂の予防の効果を示すエビデンスは十分ではなく、他国のガイドラインでは「推奨なし」としている⁴⁾。

本研究では本邦の 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を調査する事を目的とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 ADPKD の脳動脈瘤破裂の予後

脳動脈瘤はADPKDの腎外病変として広く知られており、多数の研究発表がなされてきた。ADPKDにおいて、脳動脈瘤による死亡率は4～7%であり、脳動脈瘤が破裂した場合の3 カ月以内の死亡率は46%、半年以内での死亡率は55%であるとされ、脳動脈瘤の破裂は生命予後に大きく影響する^{1,2)}。ADPKD の脳動脈瘤のスクリーニングは生命予後を改善するかについて検討を行った結果、全体の未破裂脳動脈瘤の罹病率は約3.2%（95%CI, 1.9-5.2）であるのに対し、ADPKD では6.9%（95%CI, 3.5-14）と有意に高い。ADPKD のなかでも特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある場合の罹病率は家族歴がない場合に比較し有意に高くなっている^{1,2)}。2003 年の53 件の研究をまとめたメタ解析では⁵⁾、脳動脈瘤をもつADPKD の40%の症例に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴を認め、くも膜下出血を起こした患者の43%は死亡している。

2.2 ADPKD の脳動脈瘤破裂のスクリーニング

わが国では、ADPKD に対する脳動脈瘤のスクリーニングは発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン 2017 にてADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングの実施を推奨する（推奨グレード1C）とされている³⁾。しかしながら、脳動脈瘤のスクリーニングによる全死亡率の低下、脳動脈瘤破裂の予防の効果を示すエビデンスは十分ではなく、他国のガイドラインでは「推奨なし」としている⁴⁾。

2.3 本研究の必要性

ADPKD における脳動脈瘤は生命予後に大きく影響することから、本邦の脳動脈瘤の発症率やスクリーニングによる発見率などの調査を行い、その実態を明らかにすることが必要である。

2.4 患者の利益と不利益

この試験では治療介入を行わない。本研究は施設に対するアンケート調査であり、本試験に参加することによる患者の利益、不利益はとみにない。

3. 試験デザイン・エンドポイント

試験デザインはアンケート調査による疫学調査

エンドポイントは

- (1) 脳動脈瘤の発症率
- (2) 脳動脈瘤の破裂・治療率
- (3) 脳動脈瘤スクリーニング施行率
- (4) スクリーニングによる新規脳動脈瘤発見率
- (5) 脳動脈瘤の発症部位、形態、個数など

試験期間：承認日から 2019 年 3 月まで

4. 研究方法

4.1 概要

日本腎臓学会および日本小児腎臓病学会の専門医の存在する施設に ADPKD 患者の脳動脈瘤に関する 1 次アンケートを送付し、回答が得られた施設にさらに詳細な 2 次アンケートを送付することで調査を行う。

4.2 アンケートの手順

- (1) 日本腎臓学会の倫理委員会にて、この研究計画実施の承認を得る。
- (2) 日本腎臓学会および日本小児腎臓病学会の専門医の存在する施設に ADPKD 患者の脳動脈瘤に関する 1 次アンケートを送付する。
- (3) 1 次アンケートの回答施設の中で、さらに詳細な 2 次アンケートの回答に同意いただいた施設に 2 次アンケートを送付し解析を行う。

5. 統計学的考察

5.1 症例数の算定

日本における ADPKD の患者数は約 31,000 例とされている。日本腎臓学会および日本小児腎臓病学会の専門医の存在する施設で調査を行うが、今回は透析施設にはアンケートを送付しないことから約 11,000 例は対象とならない可能性がある。本研究では回収できたすべてのアンケートから不適切であると判断したものを除いたすべてを解析に用いる。

5.2 最終解析

試験が終了し、データが確定した時点で最終解析を行う。その際にはエンドポイントとしてあげた全ての項目に関してデータを算出する。

6. 症例集積見込み

希少疾患であることも勘案し、アンケート回収率 50%以上、総症例数 1,000 例を目標とする。

7. 倫理的事項・プライバシーの保護

7.1 倫理委員会（機関審査委員会）での承認

本研究はアンケート調査による疫学調査に当たるが、日本腎臓学会の倫理委員会による承認を得る。本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言(2013 年 10 月修正)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)を遵守して実施する。

7.2 個人情報の取り扱いについて

調査票への記入は、集計された数値のみであり、個々の ADPKD 患者のプライバシーが侵害されることはない。

8. 本研究終了後の公表（論文化、学会発表等）について

本研究の結果は試験終了後に論文として発表する。論文著者は原則として、運営委員会で決定する。学会発表についても同様とする。

9. 研究組織

本研究は脳動脈瘤調査として運営委員会を設ける。

9.1 研究代表医師、事務局

研究代表者：武藤 智（遺伝子疾患先端情報学講座/泌尿器科）

事務局：順天堂大学泌尿器科

〒113-8421 文京区本郷 2-1-1

TEL 03-5802-1227 FAX 03- -

9.2 研究運営委員会

順天堂大学医学部 遺伝子疾患先端情報学講座

順天堂大学医学部泌尿器外科学講座

東京女子医科大学 腎臓内科

東京女子医科大学血液浄化療法科

京都医療センター 腎臓内科

慈恵医科大学附属第三病院 総合診療部

竹田総合病院腎臓内科

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

北海道大学病院 内科Ⅱ

三重大学医学部附属病院 総合内科・腎臓内科

武藤 智

河野春奈、堀江重郎

望月俊雄、片岡浩史

土谷健

瀬田公一

花岡一成

三戸部 倫大

金子佳賢

西尾妙織

石川英二

琉球大学医学研究科育成医学（小児科）講座
和歌山県立医科大学 小児科

中西浩一
浜 武継

9. 文献

- 1) Chauveau D, et al. Kidney Int 1994 ; 45 : 1140-6
- 2) Schievink WI, et al. J Am Soc Nephrol 1992 ; 3 : 88-95
- 3) 多発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン2017 東京医学社
- 4) Lee VW, et al. Semin Nephrol 2015 ; 35 : 612-7
- 5) Gieteling EW, et al. J Neurol 2006 ; 250 : 418-23