

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）
分担研究報告書

責任研究分担者

丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学・教授

研究分担者

旭 浩一 岩手医科大学 医学部内科学講座 腎・高血圧内科分野・教授
清水 章 日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学・教授
安藤昌彦 名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部 臨床疫学・病院教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学域 血液浄化療法人材育成システム開発学・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 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

研究協力者

佐藤 博 JR 仙台病院・院長
二宮利治 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授
西 慎一 神戸大学大学院腎臓内科 腎・血液浄化センター・教授
川端雅彦 富山県立中央病院内科（腎臓・高血圧）・院長
武田朝美 名古屋第二赤十字病院 腎臓内科・部長
佐々木環 川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学・教授
鶴屋和彦 奈良県立医科大学腎臓内科学・教授
安達政隆 熊本大学病院 腎臓内科・助教
上條祐司 信州大学医学部附属院 血液浄化療法部・腎臓内科・診療教授
香美祥二 徳島大学病院・病院長
幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 総合診療科・部長
吉川徳茂 社会医療法人愛仁会 高槻病院 臨床研究センター・臨床研究センター長
深澤雄一郎 市立札幌病院 病理診断科・部長
岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・部長
上田善彦 獨協医科大学埼玉医療センター 病理診断科・名誉教授
北村博司 国立病院機構千葉東病院 臨床病理診断部・部長
後藤 眞 新潟大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科学分野・准教授
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
伊藤孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科・診療教授
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・教授
古市賢吾 金沢医科大学医学部腎臓内科学・教授
中屋来哉 岩手県立中央病院 腎センター腎臓リウマチ科・科長
池内秀和 群馬大学大学院医学系研究科 腎臓・リウマチ内科学・病院講師
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・高血圧内科・准教授
重松 隆 地方独立行政法人 りんくう総合医療センター 腎臓内科・主任部長

深川雅史 東海大学医学部腎内分泌代謝内科・教授
田村功一 横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学・主任教授
荻野大助 山形大学医学部 小児科・助教
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・兼任講師/副センター長
森 泰清 大阪府済生会泉尾病院 腎臓内科・副院長
中野敏昭 九州大学大学院総合コホートセンター・准教授
寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学・教授
伊藤恭彦 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科・教授
石倉健司 北里大学医学部 小児科学・教授
後藤芳充 名古屋第二赤十字病院 小児腎臓科・部長
藤田直也 あいち小児保健医療総合センター 腎臓科・副センター長
渡辺 毅 独立行政法人労働者健康福祉機構 福島労災病院・名誉院長・顧問
井関邦敏 名嘉村クリニック 臨床研究支援センター・センター長
宮崎真理子 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌分野・准教授
塚本達雄 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科・主任部長
正木崇生 広島大学病院 腎臓内科・教授
片山 鑑 三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部・部長
鈴木祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学・教授
柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科・教授
西野友哉 長崎大学病院腎臓内科・教授
坪井直毅 藤田医科大学医学部腎臓内科学・教授

研究要旨

【背景・目的】

・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。新システムの登録状況確認のため、約4年分のデータを解析した。また、約10年間の旧システム登録症例に対する追加解析を行った。

【方法】

・J-RBR/J-KDRに2018年1月16日から2021年12月31日までに登録された17,697例から非腎生検例、腎移植および腎生検実施回数不明例を除く15,362例を初回腎生検確定例として解析した。また、2018年1月15日までに旧システムに登録された41,040例のうち、移植腎を除いた初回腎生検例として32,254例を初回腎生検確定例として解析した。

【結果と考察】

・新システム全体では、IgA腎症が4,344例(28.3%)と最多であった。次いで、血管炎症候群は1,603例(10.4%)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10.9%と、65歳以上よりも腎生検の診断割合は多かった。

・旧システム全体の年齢毎の疾患内訳は、60歳未満の年齢群ではIgA腎症が最多であり、60歳以上ではMNが最多であった。IgA血管炎は小児で多く診断されていた。特に、臨床診断がネフローゼ症候群のうち、5-9歳の10%程度がIgA血管炎であったがその他の年齢層では1%程度であった。

【まとめ】

・新システムでの約4年間のデータと旧システムでの約10年間のデータを用いて、診断名の内訳をネフローゼ症候群の有無や年齢、腎生検施行年別に集計した。

1-I. 腎臓病総合レジストリー(J-KDR/J-RBR) 新システム登録の中間集計

A. 研究目的

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。新システムへの登録状況を確認するため、4年間のデータを用いて preliminary な解析を行った。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

J-RBR/J-KDRの延長・改訂に関しては、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。

C. 研究結果

全登録数 17,697 例のうち、移植腎を除いた初回腎生検例として 15,362 例が解析対象となった。

年齢層毎の主病名の内訳は表 1 に、臨床診断ネフローゼ症候群「あり」の登録のみに限定した 3,620 例の主病名の内訳を表 2 に示した。さらに、一次性ネフローゼ症候群 4 疾患の年齢層毎の割合を表 3 に示した。

表 1. 全登録の主病名内訳

主病名	18歳以下	19-64歳	65歳以上	Total
IgA腎症	444(33.4)	3,195(36.7)	705(13.2)	4,344(28.3)
血管炎症候群	140(10.5)	460(5.3)	1,003(18.8)	1,603(10.4)
MCNS	242(18.2)	611(7)	387(7.3)	1,240(8.1)
膜性腎症	28(2.1)	448(5.2)	784(14.7)	1,260(8.2)
FSGS	42(3.2)	365(4.2)	228(4.3)	635(4.1)
MPGN	18(1.4)	50(0.6)	88(1.7)	156(1.0)
高血圧性腎硬化症	1(0.1)	594(6.83)	426(8.0)	1,021(6.7)
糖尿病性腎症	1(0.1)	436(5)	382(7.2)	819(5.3)
膠原病関連腎症	78(5.9)	626(7.2)	125(2.3)	829(5.4)
尿細管間質性腎炎	50(3.8)	379(4.4)	331(6.2)	760(5.0)
先天性腎疾患	66(5)	229(2.6)	28(0.5)	323(2.1)
感染関連腎炎	19(1.4)	89(1.0)	84(1.6)	192(1.3)
アミロイドーシス	1(0.1)	71(0.8)	145(2.7)	217(1.4)
TMA	11(0.8)	68(0.8)	57(1.1)	136(0.9)
C1q腎症	4(0.3)	14(0.2)	3(0.1)	21(0.1)
C3腎症	19(1.4)	15(0.2)	11(0.2)	45(0.3)
IgM腎症	3(0.2)	14(0.2)	5(0.1)	22(0.1)
クリオグロブリン	0(0.0)	6(0.1)	18(0.3)	24(0.2)
パラプロテイン	0(0.0)	39(0.5)	59(1.1)	98(0.6)
構造物のある沈着	2(0.2)	8(0.1)	9(0.2)	19(0.1)
脂質関連腎症	0(0.0)	5(0.1)	1(0.0)	6(0.0)
診断不能	6(0.5)	42(0.5)	30(0.6)	78(0.5)
その他	154(11.6)	943(10.7)	426(8.0)	1,514(9.9)
Total	1,329(100.0)	8,698(100.0)	5,335(100.0)	15,362(100.0)

表 2. 臨床診断ネフローゼ症候群「あり」の主病名内訳

主病名	18歳以下	19-64歳	65歳以上	Total
IgA腎症	11(3.7)	125(7.9)	97(5.6)	233(6.4)
血管炎症候群	15(5.0)	34(2.1)	96(5.5)	145(4.0)
MCNS	208(69.1)	536(33.8)	335(19.3)	1,079(29.8)
膜性腎症	8(2.7)	263(16.6)	568(32.8)	839(23.2)
FSGS	19(6.3)	89(5.6)	109(6.3)	217(6.0)
MPGN	4(1.3)	20(1.3)	57(3.3)	81(2.2)
高血圧性腎硬化症	0(0.0)	19(1.2)	25(1.4)	44(1.2)
糖尿病性腎症	0(0.0)	173(10.9)	140(8.1)	313(8.7)
膠原病関連腎症	12(4.0)	167(10.5)	32(1.9)	211(5.8)
尿細管間質性腎炎	1(0.3)	8(0.5)	15(0.9)	24(0.7)
先天性腎疾患	2(0.7)	4(0.3)	1(0.1)	7(0.2)
感染関連腎炎	5(1.7)	26(1.6)	34(2.0)	65(1.8)
アミロイドーシス	0(0.0)	39(2.5)	98(5.7)	137(3.8)
TMA	2(0.7)	14(0.9)	26(1.5)	42(1.2)
C1q腎症	2(0.7)	1(0.1)	2(0.1)	5(0.1)
C3腎症	1(0.3)	3(0.2)	4(0.2)	8(0.2)
IgM腎症	0(0.0)	8(0.5)	3(0.2)	11(0.3)
クリオグロブリン	0(0.0)	3(0.2)	4(0.2)	7(0.2)
パラプロテイン	0(0.0)	10(0.6)	18(1.0)	28(0.8)
構造物のある沈着	0(0.0)	1(0.1)	3(0.2)	4(0.1)
脂質関連腎症	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
診断不能	0(0.0)	5(0.3)	7(0.4)	12(0.3)
その他	11(3.7)	37(2.3)	58(3.4)	106(2.9)
Total	301(100.0)	1,586(100.0)	1,733(100.0)	3,620(100.0)

表 3. 一次性ネフローゼ症候群 4 疾患の内訳

	18歳以下	19-64歳	65歳以上	Total
MCNS	208(87.0)	536(59.0)	335(31.3)	1,079(48.7)
MN	8(3.4)	263(29.0)	568(53.1)	839(37.9)
FSGS	19(8.0)	89(9.8)	109(10.2)	217(9.8)
MPGN	4(1.7)	20(2.2)	57(5.3)	81(3.7)
Total	239(100.0)	908(100.0)	1,069(100.0)	2,216(100.0)

D 考察

全体では IgA 腎症が 4,344 例(28.3%)と最多であった。次いで、血管炎症候群は 1,603 例(10.4%)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 10.9%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 87%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 53%の症例が診断されていた。MPGN は 65 歳以上において約 5.3%の登録がみられ、18 歳以下よりも多くみられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hamano T, Imaizumi T, Hasegawa T, Fujii N, Komaba H, Ando M, Nangaku M, Nitta K, Hirakata H, Isaka Y, Wada T, **Maruyama S**, Fukagawa M. Biopsy-proven CKD etiology and outcomes: Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Mar 22;gfac134.
2. Saito R, Hirayama A, Akiba A, Kamei Y, Kato Y, Ikeda S, Kwan B, Pu M, Natarajan L, Shinjo H, Akiyama S, Tomita M, Soga T, **Maruyama S**. Urinary Metabolome Analyses of Patients with Acute Kidney Injury Using Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry. *Metabolites.* 2021 Sep 30;11(10):671.
3. Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, **Maruyama S**, Narita I. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Mar;26(3):234-246.
4. Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, **Maruyama S**, Sato H, Nakaya I, Sugiyama H, Fujimoto S, Miura K, Matsumura C, Gotoh Y, Suzuki H, Kuroki A, Yoshino A, Nakatani S, Hiromura K, Yamamoto R, Yokoyama H, Narita I, Isaka Y. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. *PLoS One.* 2021 Sep 14;16(9):e0257397.
5. Kawaguchi T, Imasawa T, Kadomura M, Kitamura H, **Maruyama S**, Ozeki T, Katafuchi R, Oka K, Isaka Y, Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H. Focal segmental glomerulosclerosis histologic variants and renal outcomes based on nephrotic syndrome, immunosuppression, and proteinuria remission. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Sep 9;gfab267.
6. Ubara Y, Kawaguchi T, Nagasawa T,

Miura K, Katsuno T, Morikawa T, Ishikawa E, Ogura M, Matsumura H, Kurayama R, Matsumoto S, Marui Y, Hara S, **Maruyama S**, Narita I, Okada H, Tsuruya K; Committee of Practical Guide for Kidney Biopsy 2020. Kidney biopsy guidebook 2020 in Japan. Clin Exp Nephrol. 2021 Oct;25(10):1161. doi: 10.1007/s10157-021-02120-w. Erratum for: Clin Exp Nephrol. 2021 Apr;25(4):325-364.

7. Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Hedde PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, **Maruyama S**, Suganami T. Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. Front Immunol. 2021 Jun 15;12:650856.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし