

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児特発性ネフローゼ症候群，日本腎臓学会と小児腎臓病学会との連携に関する研究

研究分担者 丸山 彰一 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 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。特に19歳未満の小児例に限定して、新システムのと旧システムの合計約15年分のデータを解析した。

【方法】

・J-RBR データベースに2023年3月31日までに登録されている症例データを抽出し、19歳未満の移植腎を除いた初回腎生検症例を調査した。

【結果と考察】

・2018年1月15日までに登録された41,010例のうち、19歳未満の初回自己腎生検症例は3,523例であった。また、2018年1月16日から2023年3月31日までに登録された23,415例のうち、19歳未満の初回自己腎生検症例は1,639例であった。

・疾患内訳はMCNS、FSGSは年少群で多く登録されていたが、IgA腎症は年長群で多く登録されており、15-18歳で最多(46.7%)であった。一方で、IgA血管炎は5-9歳で最多(22.0%)であった。

0-4歳ではMCNSが最多であるが、巣状糸球体硬化症も9.4%と他の年齢より高頻度に登録されていた。

Aloprt症候群は0-4歳が最多で、菲薄基底膜病は10-14歳が最多であった。ループス腎炎は10-14歳で最多(9.8%)であった。

・年次推移は、微小変化群や巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎は減少傾向でループス腎炎は増加傾向であった。

【まとめ】

・約15年分の登録データを用いて、生検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。

A. 研究背景・目的

J-RBR を用いてわが国における小児ネフローゼ症候群の実態調査について、2023年3月までに登録された約16年分のデータをシステム変更前後で区切ったものをそれぞれ集計した。

B. 研究方法

J-RBR データベースに2023年3月31日までに登録されている症例データを抽出し、移植腎を除いた初回腎生検症例を調査した。小児の年齢区分として、19歳未満とした。

疾患内訳は5歳毎の年齢層に分けて各年齢層の比較を行なった。疾患名に関しては、新システムでは主病名のみから抽出したが、旧システムでは病型分類と病因分類を組み合わせで抽出した。

C. 研究結果

旧システムに2018年1月15日までに登録された41,010例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例は32,225例であった。新システムに2018年1月16日から2023年3月31日までに登録された23,415例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例は20,373例であった。表1に年齢カテゴリー毎の患者特性および表2に腎生検による診断病名を示す。

2023年3月31日までに登録された64,425例のうち、19歳未満の初回自己腎生検症例は5,162例であった。表3に19歳未満の小児に限定した場合の疾患割合を年齢ごとに示した。表4に3年毎の診断割合を示した。

表1：年齢カテゴリー毎の患者特性

	0-18 years (N = 5,162)	19-64 years (N = 31,145)	65- years (N = 16,291)
年齢, years	13.0 ± 4.3	44.3 ± 13.2	73.1 ± 5.9
性別 (male / %)	53.7%	49.5%	57.5%
血清Cre, mg/dl	0.7 ± 0.8	1.3 ± 1.3	1.7 ± 1.6
血清総蛋白, g/dl	6.4 ± 1.1	6.4 ± 1.1	6.1 ± 1.1
血清Alb, g/dl	3.7 ± 1.0	3.4 ± 0.9	2.9 ± 0.9
eGFR	91.9 ± 28.8	65.2 ± 29.7	43.5 ± 23.6
0-14 ml/min/1.73m ²	1.5%	4.8%	12.5%
15-29 ml/min/1.73m ²	1.7%	8.1%	19.8%
30-44 ml/min/1.73m ²	2.8%	12.9%	21.9%
45-59 ml/min/1.73m ²	5.7%	17.7%	21.3%
60-89 ml/min/1.73m ²	34.4%	36.7%	21.6%
≥ 90 ml/min/1.73m ²	53.9%	19.9%	2.9%
尿蛋白, g/gCr	1.8 ± 3.4	2.4 ± 3.5	4.0 ± 4.6
血尿 (% / 定性(+))以上)	64.7%	70.5%	70.6%

Data are expressed mean ± SD or %. eGFR, estimated glomerular filtration rate

表2：年齢カテゴリー毎の腎生検診断名

診断	Child (0-18 years)	Younger adult (19-64 years)	Older adult (≥ 65 years)
微小変化群	1,256 (24.3)	2,790 (9.0)	1,260 (7.7)
巣状糸球体硬化症	217 (4.2)	1,505 (4.8)	776 (4.8)
膜性腎症	135 (2.6)	2,098 (6.7)	2,851 (17.5)
膜性増殖性糸球体腎炎	96 (1.9)	371 (1.2)	371 (2.3)
IgA腎症	1,801 (34.9)	11,811 (37.9)	2,030 (29.7)
IgA血管炎	432 (8.4)	834 (2.7)	390 (2.4)
血管炎症候群	44 (0.9)	804 (2.6)	2,290 (14.1)
ループス腎炎	210 (4.1)	1,627 (5.2)	235 (1.4)
糖尿病性腎症	3 (0.1)	1,547 (5.0)	1,172 (7.2)
腎硬化症	6 (0.1)	1,515 (4.9)	1,111 (6.8)
Alport症候群	86 (1.7)	118 (0.4)	5 (0.0)
感染症関連腎炎	51 (1.0)	277 (0.9)	235 (1.4)
血栓性微小血管障害症	22 (0.43)	175 (0.6)	118 (0.7)
菲薄基底膜病	68 (1.3)	463 (1.5)	53 (0.3)
アミロイドーシス	3 (0.0)	236 (0.8)	450 (2.8)
その他	732 (14.2)	4,974 (16.0)	2,944 (18.1)
total	5,162 (100.0)	31,145 (100.0)	16,291 (100.0)

表 3：19 歳未満に限定した年齢カテゴリー毎の腎生検診断名

診断	0-4 years	5-9 years	10-14 years	15-18 years
微小変化群	263 (48.5)	252 (23.7)	318 (23.9)	423 (19.0)
巣状糸球体硬化症	51 (9.4)	37 (3.5)	54 (4.1)	75 (3.4)
膜性腎症	17 (3.1)	40 (3.8)	30 (2.3)	48 (2.2)
膜性増殖性糸球体腎炎	10 (1.9)	19 (1.8)	39 (2.9)	28 (1.3)
IgA腎症	36 (6.6)	272 (25.6)	455 (34.1)	1,038 (46.7)
IgA血管炎	46 (8.5)	234 (22.0)	94 (7.1)	58 (2.6)
血管炎症候群	1 (0.2)	15 (1.4)	16 (1.2)	12 (0.5)
ループス腎炎	2 (0.4)	16 (1.5)	86 (6.5)	106 (4.8)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
腎硬化症	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.1)
Alport症候群	30 (5.5)	24 (2.3)	15 (1.1)	17 (0.8)
感染症関連腎炎	9 (1.7)	19 (1.8)	11 (0.8)	12 (0.5)
血栓性微小血管障害症	7 (1.3)	5 (0.5)	4 (0.3)	6 (0.3)
菲薄基底膜病	1 (0.2)	12 (1.1)	21 (1.6)	34 (1.5)
アミロイドーシス	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
その他	67 (12.4)	118 (11.1)	186 (14.0)	361 (16.2)
total	542 (100.0)	1,064 (100.0)	1,333 (100.0)	2,223 (100.0)

表 4：診断の年次推移

diagnosis	2007-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	2020-2023	P for trend
	N=995	N=1,184	N=1,113	N=1,050	N=765	
微小変化群	285(28.6)	329(27.8)	263(23.6)	235(22.4)	136(17.8)	<0.01
巣状糸球体硬化症	58(5.8)	51(4.3)	50(4.5)	34(3.2)	24(3.1)	<0.01
膜性腎症	21(2.1)	38(3.2)	27(2.4)	27(2.6)	21(2.8)	NS
膜性増殖性糸球体腎炎	26(2.6)	26(2.2)	21(1.9)	16(1.5)	7(0.9)	<0.01
IgA腎症	355(35.7)	409(34.5)	400(35.9)	332(31.6)	286(37.4)	NS
IgA血管炎	57(5.7)	98(8.3)	109(9.8)	117(11.1)	48(6.3)	0.04
血管炎症候群	9(0.9)	8(0.7)	11(1.0)	7(0.7)	8(1.1)	NS
ループス腎炎	27(2.7)	44(3.7)	43(3.9)	42(4.0)	48(6.3)	<0.01
糖尿病性腎症	2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	NS
腎硬化症	22(2.2)	35(3.0)	36(3.2)	32(3.1)	16(2.1)	NS
Alport症候群	14(1.4)	27(2.3)	17(1.5)	17(1.6)	10(1.3)	NS
感染症関連腎炎	5(0.5)	8(0.7)	17(1.5)	14(1.3)	6(0.8)	NS
血栓性微小血管障害症	1(0.1)	6(0.5)	3(0.3)	9(0.9)	3(0.4)	NS
菲薄基底膜病	16(1.6)	16(1.4)	16(1.4)	9(0.9)	11(1.4)	NS
アミロイドーシス	0(0.0)	0(0.0)	2(0.2)	0(0.0)	1(0.1)	NS
その他	116(11.7)	124(10.5)	132(11.9)	189(18.0)	156(20.4)	<0.01

Note: data are expressed n (%). NS, not significant

D. 考察

年齢別の臨床特性では年齢が上がるにつれて尿蛋白がより高度で腎機能障害が進行している傾向が見られた。病理診断では19歳未満の小児ではIgA血管炎が8.4%であったが、19歳以上の群では約2.5%程であった。IgA腎症や微小変化群は19-64歳の群で最も多かった。65歳以上の群ではネフローゼ症候群の原疾患として膜性腎症が最多であった。

19歳未満の小児に疾患内訳はMCNS、FSGSは年少群で多く登録されていたが、IgA腎症は年長群で多く登録されており、15-18歳で最多(46.7%)であった。一方で、IgA血管炎は5-9歳で最多(22.0%)であった。

0-4歳ではMCNSが最多であるが、巣状糸球体硬化症も9.4%と他の年齢より高頻度に登録されていた。Alport症候群は0-4歳が最多で、菲薄基底膜病は10-14歳が最多であった。ループス腎炎は10-14歳で最多(9.8%)であった。

年次推移をみると、微小変化群や巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎は減少傾向でループス腎炎は増加傾向であった。

E. 結論

システム変更以前の約10年間のデータと変更後の約5年間データを用いて、生検診断名の内訳を

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kimura T, Yamamoto R, Yoshino M, Sakate R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Nagai K, Yamagata K, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Nishino T, Sobajima H, Akahori T, Ito T, Terada Y, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Kitagawa K, Fujita Y, Mizutani M, Kashihara N, Sato H, Narita I, Isaka Y. Deep learning analysis of clinical course of primary nephrotic syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). Clin Exp Nephrol. 26(12): 1170-1179, 2022
- Ikeuchi H, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H, Maruyama S, Mukoyama M, Hayashi H, Tsukamoto T, Fukuda M, Yamagata K, Ishikawa E, Uchida K, Kamijo Y, Nakagawa N, Tsuruya K, Nojima Y, Hiromura K. A nationwide analysis of renal and patient outcomes for adults with lupus nephritis in Japan. Clin Exp Nephrol. 26(9):898-908, 2022
- Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Takeda A,

Tsukamoto T, Uchida S, Tsuruya K, Shoji T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Konta T, Nishio S, Goto S, Tamai H, Nagai K, Katafuchi R, Masutani K, Wada T, Nishino T, Shirasaki A, Sobajima H, Nitta K, Yamagata K, Kazama JJ, Hiromura K, Yasuda H, Mizutani M, Akahori T, Naruse T, Hiramatsu T, Morozumi K, Mimura T, Saka Y, Ishimura E, Hasegawa H, Ichikawa D, Shigematsu T, Sato H, Narita I, Isaka Y; Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study investigators. Time to remission of proteinuria and incidence of relapse in patients with steroid-sensitive minimal

change disease and focal segmental glomerulosclerosis: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study. *J Nephrol.* 35(4):1135-1144, 2022

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし