

特集 : CKD Big Data

腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) の経緯と展望

The present status and prospects of J-RBR (Japan Renal Biopsy Registry)
and J-KDR (Japan Kidney Disease Registry)

横山 仁*¹ 杉山 斉*² 佐藤 博*³

Hitoshi YOKOYAMA, Hitoshi SUGIYAMA, and Hiroshi SATO

要 旨

日本腎臓学会は、2007年より University Hospital Medical Information Network (UMIN) を活用した腎生検症例登録 (Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) を開始し、2009年からネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、多発性嚢胞腎などの非腎生検例を含む腎臓病総合レジストリー (Japan Kidney Disease Registry : J-KDR) へと発展させて10年が経過した。これに基づく厚生労働省班研究などにおける臨床的・疫学的・病理学的研究の成果と今後の課題と展望、ならびに国際連携を紹介する。

はじめに

本稿においては、日本腎臓学会が University Hospital Medical Information Network (UMIN) を活用して、2007年より開始した腎生検症例登録 (Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) と、これを基礎に2009年よりネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、多発性嚢胞腎などを含んだ非腎生検例や将来の二次研究を想定した慢性腎臓病・慢性腎不全、糖尿病性腎症、急性腎障害 (AKI)、あるいはバイオマーカー検体も登録可能とした腎臓病総合レジストリー (Japan Kidney Disease Registry : J-KDR) のこれまでの成果と今後の課題と展望に関して概説する^{1,2)}。

データベース構築の背景と J-RBR/J-KDR の構築、ならびに課題

1. データベース構築の背景

2007年当時、海外では国家プロジェクトとして腎臓領域のレジストリーの作成・運営が行われており、実際にオーストラリア・ニュージーランド (ANZDATA)、カナダ、米国 (USRDS) など北米、オランダなど欧州、香港 (Hong-Kong Registry)、マレーシアなどアジア諸国においてすでに腎臓病に関する総合登録システムが構築されていた。しかし、わが国の公的機関によるレジストリーはなく、腎臓病患者の実態を総合的に明らかにするシステムの確立が必要と考えられた。さらに、このデータを基に日本腎臓学会が企画している多くの臨床的・疫学的・病理学的研究ならびに厚生労働省班研究などで活用し、わが国の腎臓病の診療・研究を推進する目的があった (図1)。

2. J-RBR/J-KDR の構築と見えてきた課題

腎生検病理組織診断の標準化を進めるうえで「腎生検病理診断標準化への指針」(東京医学社) が出版された³⁾。これを基礎に臨床診断、病理組織診断に加えて、基本データとして、年齢、性別、身長、体重、尿検査所見、血液検査・腎機能検査所見 (血清クレアチニン、総蛋白、アルブミン、コレステロール) を Web 上に登録した。さらに2009年1月より UMIN 登録画面の更新に伴い、血圧 (収縮期、拡張期)、降圧薬の服用、HbA1c、糖尿病診断の有無の追記が可能となった。このなかで病型分類は病因分類と組織型に基づき、臨床診断分類と合わせてそれぞれの関連が解析できるようになった^{1,2,4,5)}。しかし、登録症例の解析を進めるなかで、この分類による登録の問題点も明らかとなってきた。例えば、臨床的な微小変化型ネフローゼ症候群と診断する

*¹ 金沢医科大学医学部腎臓内科学, *² 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学, *³ 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

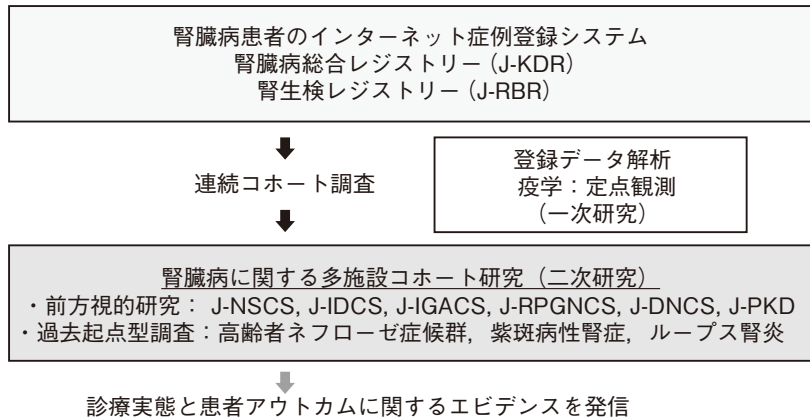


図1 腎臓病総合レジストリー構築と応用の流れ

場合、対応アルゴリズムを用いても病的には微小糸球体変化のみならずメサンギウム増殖型など異なる診断が付与されることにより、その全体数の把握が困難となる側面があった。一方、病理診断における微小糸球体変化を解析すると臨床的にはネフローゼ症候群から血尿のみの症例も含まれることになった。これらを踏まえて、2018年からの新たな登録案の検討が進められている。

データベース構築の背景と J-RBR/J-KDR の構築、ならびに課題

J-RBR/J-KDR では、重点7疾患(難治性ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群(RPGN)、IgA 腎症、多発性嚢胞腎(PKD)、血管炎症候群、慢性腎臓病/保存期腎不全および糖尿病性腎症、小児腎臓病)の登録用フォルダによる疾患別の課題策定が可能になっており、9研究課題の登録が進んでいる^{6,7)}。レジストリーを用いた研究として、初期の各年レポート^{1,2)}に加えて、膜性腎症⁴⁾、高齢者腎臓病⁵⁾、BMI⁸⁾、IgA 血管炎⁹⁾、薬剤性腎障害¹⁰⁾、IgG4 関連腎臓病¹¹⁾、小児から成人に至る eGFR 推算式の検討¹²⁾、ループス腎炎¹³⁾、アミロイドーシス¹⁴⁾、膠原病関連腎症¹⁵⁾などが報告された。以下に重点疾患の解析結果を中心に紹介する。

1. 登録症例の背景因子と疾患

腎臓病総合レジストリーに2007年7月より2016年6月までに登録された33,960件の内訳は、J-RBR 31,409件：J-KDR 1,711例：糖尿病性腎症 535例：慢性腎臓病/保存期腎不全 304例であり、登録年齢のピークは60歳代であった。さらに、重点疾患(特定難病)であるIgA 腎症および紫斑病性腎症は、それぞれ9,454件(J-RBRの30.1%)、951件

表 腎臓病総合レジストリー登録疾病(2016年6月末現在)

一次性疾患	原発性糸球体疾患(IgA腎症を除く)	7,702	24.5%	
	IgA 腎症*	9,454	30.1%	
二次性疾患	MPO-ANCA 陽性腎炎*	1,332	4.2%	} RPGN* 4.9%
	PR3-ANCA 陽性腎炎*	92	0.3%	
	抗 GBM 抗体型腎炎*	116	0.4%	
	ループス腎炎*	1,517	4.8%	
	紫斑病性腎症*	951	3.0%	
	高血圧性腎硬化症	1,283	4.1%	
	糖尿病性腎症	1,517	4.8%	
	アミロイド腎症*	386	1.2%	
	感染症関連腎症	305	1.0%	
	血栓性微小血管症*	105	0.3%	
遺伝性疾患	アルポート症候群*	117	0.4%	
	菲薄基底膜病	294	0.9%	
その他	その他(備考入力)	4,172	13.3%	
	移植腎	2,066	6.6%	
合計		31,409	100%	

*特定難病, RPGN：急速進行性腎炎症候群

(IgA 腎症の約 1/10)が登録されていた(表)。ネフローゼ症候群は臨床診断および検査成績より7,728件が抽出され、うち7,340件(95.0%)に腎生検が施行されていた。また、RPGNは1,927例(腎生検施行1,863例, 96.2%)であり、PKDは409例であった。この比率は10年間ほぼ同じ推移であった。

2. 重点疾患(特定難病)の動向

非高齢者では、慢性腎炎症候群が腎生検例の約55%を占

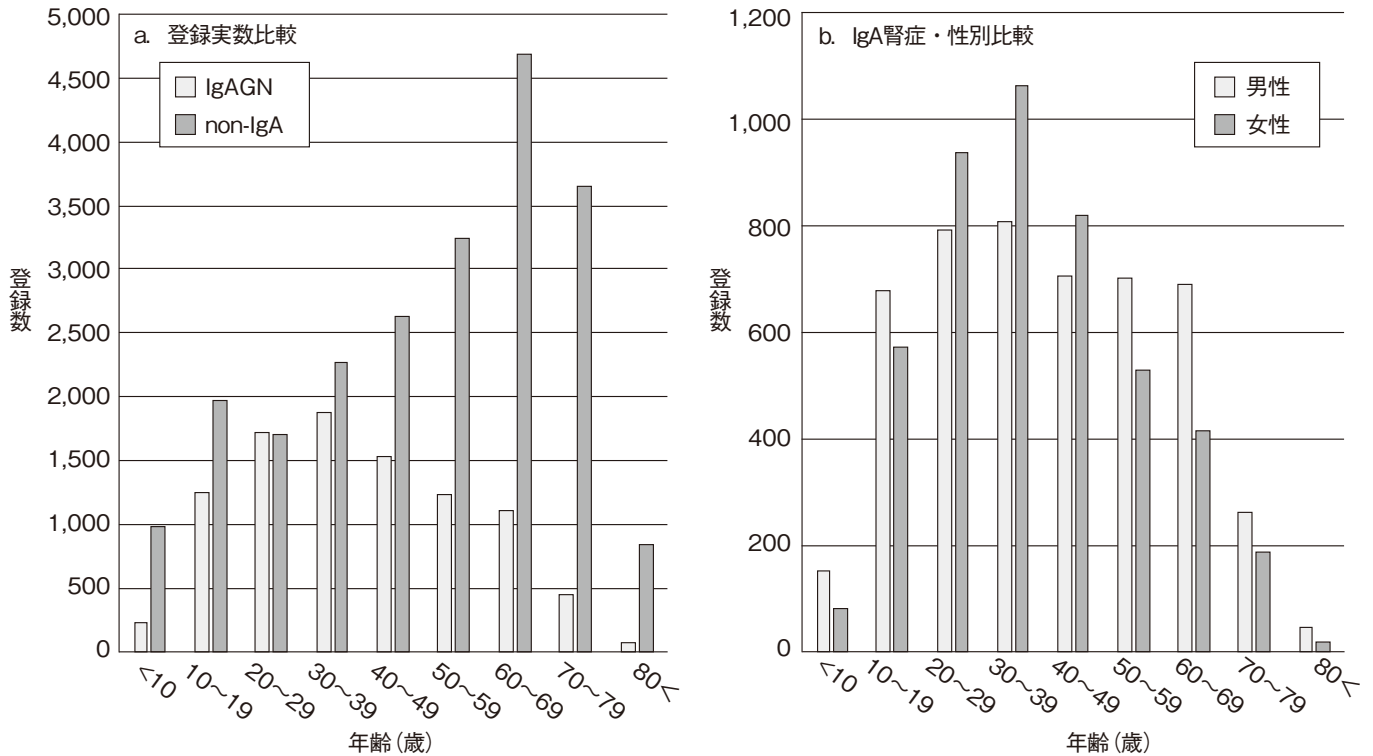


図2 腎生検レジストリー登録：IgA腎症(2007～2016年)

め、次いでネフローゼ症候群が18.2%であった。一方、高齢者では、慢性腎炎症候群の比率が11.2%へ低下するとともにネフローゼ症候群とRPGNが腎生検例でもそれぞれ34.2%、14.5%を占めている。以下に、IgA腎症、RPGN、およびネフローゼ症候群について述べる。

1) IgA腎症

わが国の腎生検で確定診断される単一疾患で最も頻度が高く、その推移を見ても腎生検例の約1/3を占める(図2a)。性別では、男性4,834例(51.1%)、女性4,620例(48.9%)と男女比1.05であり、女性では30歳代にピークを認め、年齢層により直線的に減少するが、男性においては10～60歳代にかけて均等に分布していることが示された(図2b)。これを年齢層別の男女比でみると、20歳未満(男性比率1.87～1.19)と50歳以上(男性比率2.30～1.33)で男性の比率が高かった。これらの背景にある年齢層を解析すると、2010～2014年における20～49歳の人口第1ピークに一致していた。

2) RPGN

解析を行った1,176例のうち、高齢者が709例(60.3%)であった。また、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)陽性腎炎、特にMPO-ANCA陽性腎炎

が大多数を占めており、PR3-ANCA陽性腎炎および抗糸球体基底膜抗体型腎炎の頻度は少なかった。なお、非腎生検例では、腎機能低下例、特にG5ステージが63%を占めるとともに、血清アルブミン・コレステロール低値を示し、臨床的により進行した状態であった。この成績ならびに疫学調査から、レジストリーに登録されない、より進行したRPGNの増加が推測された^{1,2,5,16)}。

3) ネフローゼ症候群

2015年6月までに登録された29,495例より、臨床診断および検査成績より7,480例(25.4%)が抽出された。このうち、腎生検により臨床病理学的に診断が確定した6,857例の解析では、一次性としては原発性糸球体疾患(58.3%)とIgA腎症(5.3%)であり、男女差はなかった。二次性は糖尿病性腎症、ループス腎炎、アミロイド腎症が主体であり、糖尿病性腎症が男性の11%、ループス腎炎が女性の11%を占めた。一次性ネフローゼ症候群の病型分類とその年齢別分布では、微小変換型ネフローゼ症候群が41%と最多で、次いで膜性腎症(33%)、巣状分節性糸球体硬化症(11%)、メサンギウム増殖性糸球体腎炎(8%)、膜性増殖性糸球体腎炎(4%)であった(図3)。この分布は年齢層により異なり、微小変換型ネフローゼ症候群は若年層、膜性腎症は30

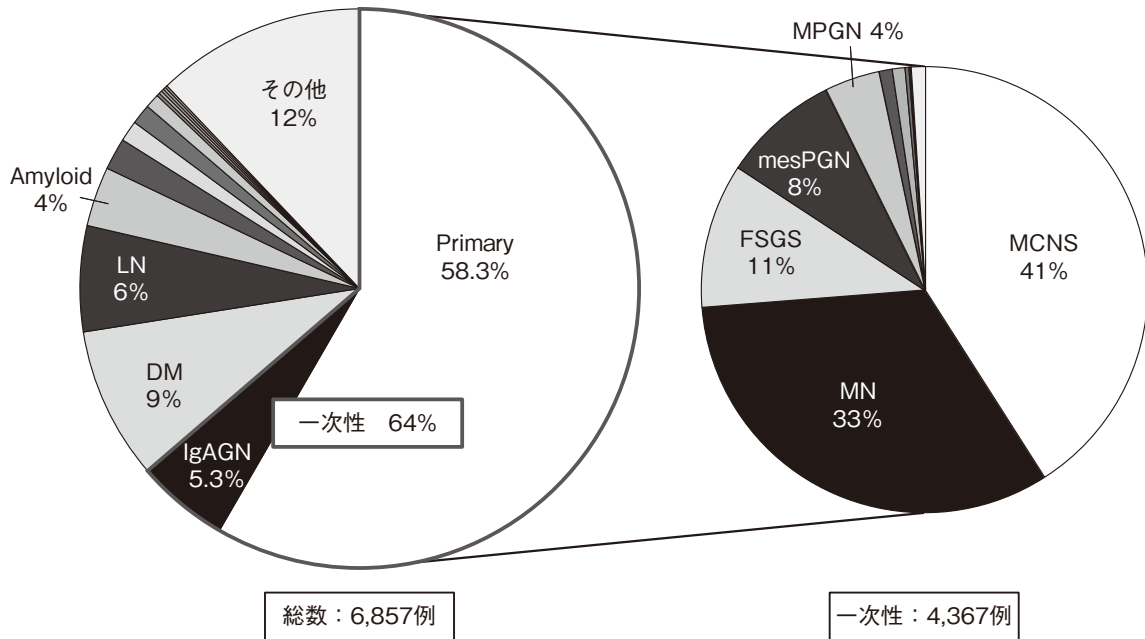


図3 ネフローゼ症候群の基礎疾患と病型(2007～2015年6月)

Primary：原発性糸球体疾患，IgAGN：IgA腎症，DM：糖尿病性腎症，LN：ループス腎炎，Amyloid：アミロイド腎症，MCNS：微小変化型ネフローゼ症候群，MN：膜性腎症，FSGS：巣状分節性糸球体硬化症，mesPGN：メサンギウム増殖性糸球体腎炎，MPGN：膜性増殖性糸球体腎炎

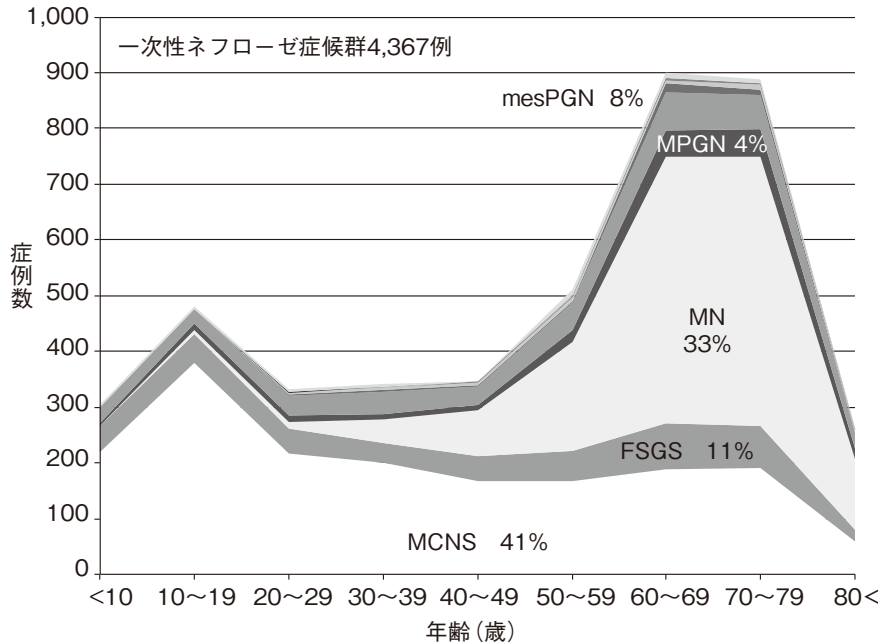


図4 一次性ネフローゼ症候群の病理診断・年齢層分布(2007～2015年)

略字：図3参照

歳以降に増加し、60～70歳代をピークに中高年者の約60%を占めた(図4)。一方、巣状分節性糸球体硬化症およびメ

サンギウム増殖性糸球体腎炎は年齢によらず約8～10%程度であった。

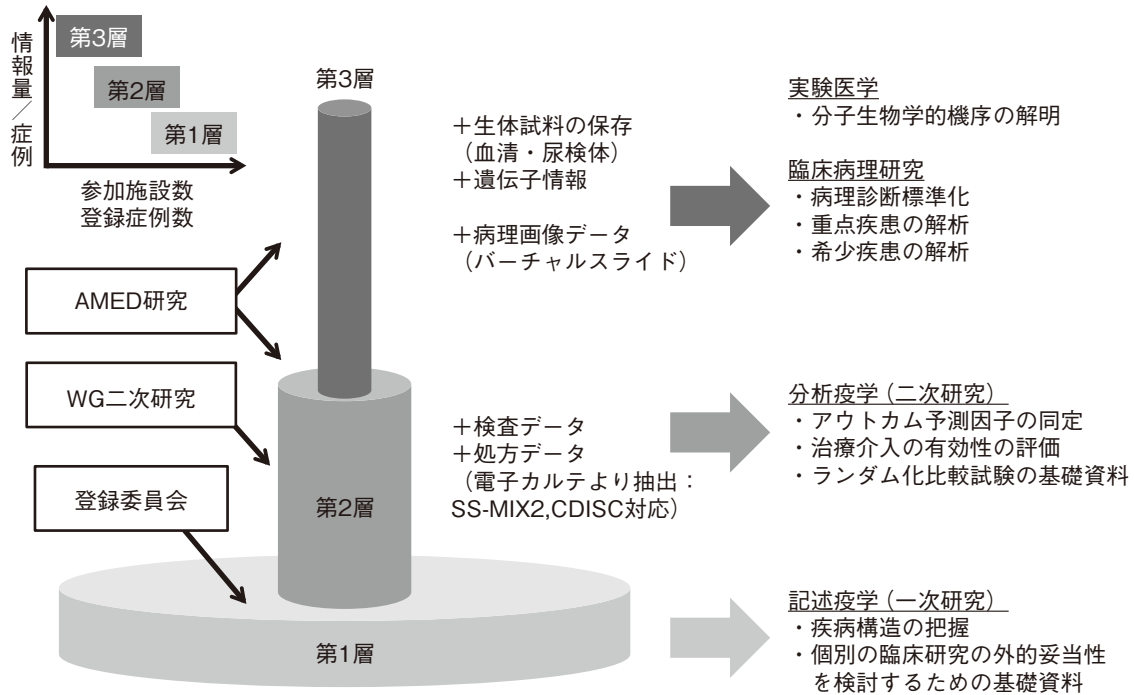


図5 次世代データベースとの連携：目的に応じた疾患別多層構造コホート
(山本陵平委員より提供、改変)

3. 高齢者・超高齢者腎臓病の実態と高齢者ネフローゼ症候群

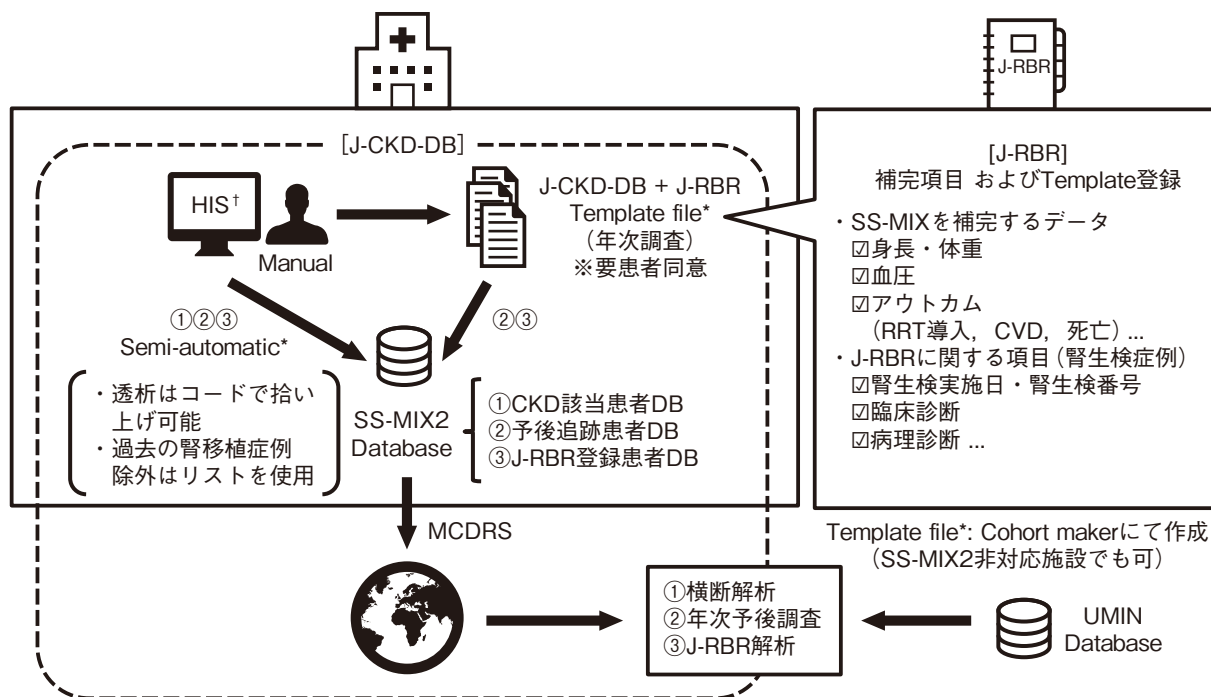
1) 高齢者(65歳以上)および超高齢者(80歳以上)の腎臓病病因分類では、高齢者においてはIgA腎症を除く原発性糸球体疾患(34.5%)、ANCA陽性腎炎(11.7%)、糖尿病性腎症(7.7%)、高血圧性腎症(6.2%)、アミロイド腎症(3.9%)の比率が高く、IgA腎症(10.5%)およびループス腎炎(1.6%)の比率は低かった。重点疾患では、高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例(42.1%)、RPGN732例中432例(59.0%)、IgA腎症3,109例中293例(9.4%)を占めていた。また、高齢者ネフローゼ症候群では、IgA腎症を含む一次性が61.9%(膜性腎症36.5%、微小変化型13.4%)であり、次いで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎症(7.6%)と難治性疾患の比率が高かった⁵⁾。臨床的には、非高齢成人と比較して尿蛋白/クレアチニン比(g/gCr)と収縮期血圧が高かった⁵⁾。

さらに、超高齢者409例(2.8%：うち男性206例、50.4%)のうち腎生検実施277例(67.7%)の臨床診断は、ネフローゼ症候群164例(40.1%)、RPGN71例(17.3%)、慢性腎炎症候群58例(14.1%)、高血圧に伴う腎障害29例(7.1%)であり、ネフローゼ症候群とRPGNの比率がより高かった。その病因は、IgA腎症を除く原発性糸球体疾患105例

(37.9%)、ANCA陽性腎炎34例(12.3%)、アミロイド腎症20例(7.2%)、IgA腎症19例(6.9%)であった。さらに、超高齢者腎臓病の臨床的背景をみると、ステージG3b以上が65.2%、尿蛋白1g/日もしくは1g/gCr以上が、それぞれ79.8%、80.7%、尿潜血1+以上は59.4%であった。また、超高齢者ネフローゼ症候群196例のうち、腎生検で組織診断が確定した160例では、膜性腎症28.1%、微小変化型11.9%、アミロイド腎症11.9%とこの3疾患で半数を占めた⁵⁾。

2) 高齢者ネフローゼ症候群の予後：後ろ向き調査結果より

2007～2009年に登録された65歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群61例の後ろ向き調査により、主要3疾患54例(膜性腎症29例、微小変化型ネフローゼ症候群19例、巣状分節性糸球体硬化症6例)についての解析結果を報告した⁷⁾。その予後は、完全寛解39例(72.2%)、不完全寛解I型42例(77.8%)と良好であった。特に微小変化型ネフローゼ症候群では全例が完全寛解し、巣状分節性糸球体硬化症5例(83.3%)が不完全寛解I型へと改善した。一方、微小変化型において75歳以上の後期高齢者における寛解までの期間の延長を認めるとともに、死亡2例(3.7%)、入院を必要とする感染症4例(7.4%)、新規糖尿病10例



CKD該当患者のみ抽出(①), J-CKD-DB + J-RBR Templateが入力された対象患者のデータを自動抽出(②③)。透析症例はコードでも抽出可能(①), 当初よりCKD患者をフォローすれば手作業の除外フラグ立ては不要(②③)。

図6 SS-MIX2データおよび未実装病院を補完しJ-CKD-DBとJ-RBRを合わせて運用する方法(案)
HIS[†]: Hospital Information System

(18.5%), 悪性腫瘍2例(3.7%)を認めた⁷⁾。

謝辞

腎臓病総合レジストリーの構築と登録にご協力いただきました施設と先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

今後の展望と国際協力

現在, 次世代データベース(目的に応じた疾患別多層構造コホート, 図5)への移行による臨床・疫学研究への応用促進, ならびに本特集でも取り上げられているJ-CKD-DBとJ-RBRとをSS-MIX2データあるいは未実装病院を補完することによるデータベース連携が検討されている(図6)。これらの連携により, 腎臓病の予後調査や臨床の実際(クリニカル・プラクティス)がより明らかとなり, わが国における腎臓病対策がより効果的に行えるものと期待される。また, バーチャルスライド登録による病理標準化ならびに希少疾患などの病理診断および研究の促進も検討されている。さらに, ERA/EDTAとの腎生検レジストリー関連の共同研究や, 米国を中心に行われているNEPTUNE digital pathology: The International digital nephropathology network(INTEGRATE)研究への応用も可能となり, 国際連携がより促進されることが期待される。

文献

1. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 493-503.
2. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M,

- Taguchi T, Makino H ; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis. Committee for Kidney Disease Registry. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry : Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 155–173.
3. 日本腎臓学会・腎病理標準化委員会(編). 腎生検病理診断標準化への指針. 東京:東京医学社, 2005.
 4. Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, Sato H. Membranous nephropathy in Japan : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557–563.
 5. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H. Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive : Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 903–920.
 6. Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, et al. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 819–826.
 7. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 496–505.
 8. Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 359–370.
 9. Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, Kitamura H, Sugiyama H, Yokoyama H. Clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 552–560.
 10. Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, Matsuo S. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 720–730.
 11. Nakashima H, Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Hisano S, Nagata M, Zen Y, Yanagita M, Yamaguchi Y, Nishi S, Saito T. Estimation of the number of histological diagnosis for IgG4-related kidney disease referred to the data obtained from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) questionnaire and cases reported in the Japanese Society of Nephrology Meetings. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 : 97–103.
 12. Uemura O, Yokoyama H, Ishikura K, Gotoh Y, Sato H, Sugiyama H, Honda M, Matsuo S. Performance in adolescents of the two Japanese serum creatinine based estimated glomerular filtration rate equations, for adults and paediatric patients: A study of the Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry from 2007 to 2013. *Nephrology (Carlton)* 2017 ; 22 : 494–497.
 13. Hiromura K, Ikeuchi H, Kayakabe K, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Yokoyama H, Nojima Y. Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: a cross-sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jul 26. doi : 10.1111/nep.12863. [Epub ahead of print].
 14. Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H. A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan Renal Biopsy Registry : a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Aug 25. doi : 10.1007/s10157-016-1326-0 [Epub ahead of print].
 15. Ichikawa K, Konta T, Sato H, Ueda Y, Yokoyama H. The clinical and pathological characteristics of nephropathies in connective tissue diseases in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2017 Mar 2. doi: 10.1007/s10157-017-1398-5. [Epub ahead of print].
 16. Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633–650.