

診療ガイドライン作成分科会  
Tyrosine kinase阻害薬による腎障害の臨床病理学的検討

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

研究協力者

鶴岡秀一 日本医科大学大学院 医学研究科 腎臓内科 教授

白井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：樋渡昭、加瀬田幸司、森山憲明、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯

同泌尿器科学：小島崇宏、西山博之

つくばメディカルセンター病院泌尿器科：及川剛宏

研究要旨

厚生労働省「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発に関する研究班」診療指針分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、診療指針作成のための基盤資料の一つとして、近年急速に普及しつつある抗癌化学療法の一つである分子標的治療薬 tyrosine kinase 阻害薬 {あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬} に伴う腎障害に関して、自験例の症例集積を行った。進行性腎細胞癌に VEGF 阻害薬を投与し、蛋白尿・高血圧症の出現を認めた症例を提示する。今後、症例集積を行い、臨床学的所見の特徴を示す予定である。

A. 研究目的

本分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、将来の診療指針作成のための基盤資料の一つとして、近年急速に普及しつつある抗癌化学療法の一つである分子標的治療薬 tyrosine kinase 阻害薬 {あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬} に伴う腎障害に関して、自験例を提示する。

B. 研究方法

筑波大学附属病院で診療を受けた腎細胞癌症例の中で VEGF 阻害薬による腎障害を呈した症例を提示する。

（倫理面への配慮）

今後の症例集積に向け、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会に研究計画を申請する予定である。

C. 研究結果

「症例提示」

症例：72歳男性。臨床経過：66歳時、左腎細胞癌（径8cm）に対して根治的左腎摘除術実施（病理：clear cell carcinoma、G2、pT3a、pN0）。術後 CCr 52→42ml/min と腎機能低下あり。術後サイトカイン療法（INF 投与）なし。手術から5ヶ月後、右肺転移出現し、手術から3年後、右肺S9/10切除術（病理：clear cell carcinoma）。手術から4年半後、蛋白定性陰性、尿潜血定性陰性。手術から5年後、多発性肺転移に対し、tyrosine kinase 阻害薬、sorafenib 800mg/day 投与開始（投与前 SCr 1.79mg/dl、eGFR 30.4ml/min、有害事象：アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、手足症候群のため2週間で休薬）。その後 sorafenib 400mg/day 減量再開し、CT 肺転移集縮小～同程度判定。治療開始5ヶ月後、UP3+、3.5g/day、SCr

1.87mg/dl、eGFR 28.9mg/dl と、蛋白尿出現。治療開始 9 ヶ月後、CT 肺転移巣増大に対し、sorafenib 800mg/day に増量（有害事象：手足症候群、歯肉出血のため 1 週間で休薬）、400mg/day 減量再開。治療開始 10 ヶ月後、CT 肺転移巣増大、腎機能障害は治療経過とともに悪化し、治療開始 1 年後には SCr 2.04mg/dl、sGFR 26.3ml/min に至る。また、蛋白尿は 2+~3+、2.17~7.75g/day で持続した。治療経過に伴い既往の高血圧症は悪化し、降圧療法の増量（2→4 剤）で対応した。治療開始 1 年半後、肺転移巣増大、脾臓右側に局所再発を認め sorafenib に抵抗性と判断し、tyrosine kinase 阻害薬、sunitinib 37.5mg/day に変更するも（SCr 2.53mg/dl、eGFR 20.7ml/min、UP 2+）、腎機能悪化（SCr 3.94mg/dl）のため 1 週間で休薬。mTOR 阻害薬、Everolimus 10mg/day に変更し（有害事象：血清 Cr 上昇、口腔粘膜炎）、蛋白尿、腎機能、高血圧症の推移をフォローしながら治療継続中である（SCr 3.71mg/dl、eGFR 13.6ml/min、UP 3+、7.75g/day）。治療経過中、典型的な血栓性微小血管障害を示唆する溶血性貧血や血小板減少は明らかではなかった。

#### D. 考察

今回、転移性腎細胞に対して 2 種類の tyrosine kinase 阻害薬投与し、薬剤性腎障害をきたした一例を報告した。両薬剤による腎障害は蛋白尿、腎機能低下、高血圧を呈していた。障害の程度は薬剤投与量に依存性であり、投与量の減量・休薬により障害は改善した。

Tyrosine kinase 阻害薬（あるいは VEGF 阻害薬）は、転移性腎細胞癌を始め、転移性大腸癌、転移性非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、消化管間質腫瘍（GIST）等の進行癌に対する抗癌化学療法として世界的に普及しつつある。腎細胞癌の多くで、von Hippel Lindau（VHL）遺伝子不活性化に伴う hypoxia-inducible factor（HIF）活性化のため、VEGF、platelet-derived growth factor（PDGF）、transforming growth factor- $\alpha$ （TGF- $\alpha$ ）の発現が亢進し、血管新生や腫瘍増殖に関与している。Tyrosine kinase 阻害薬による抗癌化学療法の作用メカニズムは、血管新生の促進による腫瘍の栄養血管の適正化による腫瘍縮小・転移抑制効果、腫瘍増殖抑制効果が主体と考えられている。Tyrosine kinase 阻害薬は分子標的薬の一つであり、従来の化学療法と比較し、同等の効果を持ち、副作用がより限定されるといった特徴を持つ。しかし、tyrosine kinase 阻

害薬の副作用として腎臓関連の副作用（高血圧症、蛋白尿）は比較的高頻度であることが知られ、稀に TMA を呈することが報告されている。インタビュー・フォームによると、sunitinib（商品名：スーテント）の腎細胞癌、GIST に対する国内臨床試験の結果、高血圧 59.1%、蛋白尿 20.4%、ネフローゼ症候群 3.2%、血清クレアチニン上昇 38.7%、と sorafenib（商品名：ネクサバル）の腎細胞癌に対する国内第 II 相臨床試験の結果、高血圧 27.5%、蛋白尿 7.6% と記載され、薬剤の中止に関わる重篤な副作用は少ないようであるが、決して稀ではないことがわかる。蛋白尿発症のメカニズムは、糸球体内皮細胞障害に伴う糸球体内皮 - 上皮細胞間の恒常性障害が主因とされており、障害の程度が高度な場合 TMA を呈するものと推察されている。わが国での発症頻度、腎症候・腎病理組織学的特徴は明らかにされておらず、抗癌化学療法に伴う腎障害の一つとして今後の重要な検討課題である。

#### E. 結論

わが国の抗癌化学療法の一つとして広く普及しつつある tyrosine kinase 阻害薬（VEGF 阻害薬）による腎障害の一例を提示した。今後、臨床学的特徴を症例集積により明らかにする予定である。臨床所見のみならず、病理組織所見の更なる理解が必要であり、より大規模な症例の集積が望まれる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文論文

1. Tsuruoka S, Yokota N, Hayasaka T, Saito T, Yamagata K. Dialyzability and pharmacokinetics of sitafloxacin following multiple oral dosing in infected hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 17(3):319-24, 2013.
2. Tsuruoka S, Kai H, Usui J, Morito N, Saito C, Yoh K, Yamagata K. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis. *Intern Med.* 52(3):303-8, 2013.

和文論文

1. 山縣邦弘. 2. 急速進行性糸球体腎炎症候群. 腎臓病薬物療法実践ガイド. 中山書店(東京). p203-214. 2013年10月

##### 2. 学会発表

1. 鶴岡秀一，横田徳継，早坂常江，斎藤鉄男，山縣邦弘. 維持透析患者におけるシタフロキサシンの透析性および薬物動態. 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 2013年6月20-23日，福岡

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

## 分担研究報告書

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発に関する研究

薬剤 (抗癌薬、抗菌薬) による腎尿細管障害研究報告

### 研究分担者

斎藤亮彦	新潟大学	機能分子医学寄附講座	教授
各務 博	新潟大学	呼吸器内科学	講師
田邊嘉也	新潟大学	感染管理部	准教授

### 研究要旨

メガリンは、近位尿細管細胞の管腔側膜に存在し多くの糸球体濾過物質の再吸収に関わるエンドサイトーシス受容体である。シスプラチン (CDDP)、バンコマイシン (VCM)、コリスチンは、それぞれ腫瘍疾患、MRSA 感染症、多剤耐性緑膿菌感染症における key drug であり、共通する用量規定毒性は近位尿細管障害に基づく腎障害である。これらの薬剤と同様な腎障害を来すアミノグリコシド系抗菌薬は、メガリンを介して再吸収され腎障害を惹起することが証明されている。一方、CDDP、VCM、コリスチンの腎障害にメガリンが果たす役割は明らかとされていない。

本研究は、薬剤性腎症の中で特に近位尿細管細胞障害を来すメカニズムにメガリンが果たす役割を、基礎的検討、臨床的検討において明らかとし、薬剤性腎障害の早期診断マーカー、予防法、予防薬を明らかにすることをその目的として行った。

基礎的検討として、水晶振動子マイクロバランス法により、CDDP、VCM、コリスチンがメガリンリガンドであることが明らかとした。ApoE-Cre システムにより近位尿細管細胞にモザイク状にメガリン発現がノックアウトされたマウスにコリスチンを投与したところ、尿細管細胞障害はメガリンを発現する細胞にのみに認められた。臨床的検討として CDDP 投与患者尿検体を経時的に解析したところ、CDDP 投与後約 10 日目に生じる血清クレアチニン上昇は、投与後 24-48 時間に見られる一過性尿中メガリン増加に相関していた。これに対して、N-gal、NAG、 $\beta$ 2-microglobulin では血清クレアチニン上昇を予測することはできなかった。これらの結果は、尿細管細胞への腎障害性薬剤取り込みにメガリンが大きな役割を果たしていることを強く示唆している。

今後、臨床的検討により尿中メガリンが薬剤性腎障害の早期診断マーカーとして有用であることをさらに証拠づける取り組みを進める。これとともに、メガリンに対して競合的結合阻害効果を有する化合物を用いて、薬剤性腎障害予防法の解明を進める。これら、薬剤性腎障害早期診断法、予防法は同じメカニズムを有する腎障害性薬剤に広く適応可能な新規治療となることが期待できる。

## A. 研究目的

平成 21-23 年度・厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究」(今井圓裕代表)において、CKD 増悪因子として薬剤性腎障害が注目された。この中で、原因薬剤の 25.1%が NSAIDs、18.0%が抗腫瘍薬、17.5%が抗菌薬と報告されている。抗腫瘍薬、抗菌薬による腎障害に有効な改善策を持たない現状は、CKD 患者に対して十分な薬物治療がなされないという不利益を生んでいる。

本研究では、腎障害性が用量規定毒性である抗腫瘍薬としてシスプラチン(CDDP)を、腎障害性抗菌薬としてバンコマイシン(VCM)、コリスチンを対象として、尿細管細胞障害のメカニズムを解明し、早期発見マーカー、腎障害予防策を明らかとすることを目的としている。

[背景]CDDP は、肺癌、胃癌、頭頸部癌、胚細胞腫瘍などにおいて今なお key drug である。VCM は MRSA 治療薬の中心的薬剤であり、コリスチンは多剤耐性緑膿菌に対する切り札と考えられている。

これらの薬剤に共通する性質として、①カチオン性水溶性薬剤である、②糸球体から濾過され近位尿細管細胞に高度に蓄積して腎障害を来す、③尿細管細胞障害とともに内耳障害を来す、などがある。同様な性質を持つアミノグリコシド系抗菌薬では、エンドサイトーシス受容体としてのメガリンが尿細管細胞障害、内耳細胞障害に関与していることが証明されている。一方、CDDP、VCM、コリスチンの腎障害にメガリンが果たす役割は明らかではない。

## B. 研究方法

### I. 水晶振動子マイクロバランス法 (QCM)による分子間結合性の検討

メガリン分子を結合させたセンサーを用いて、薬剤とメガリンとの結合性の有無を水晶振動子の周波数変化により検出した。

### II. メガリンノックアウトマウスを用いた尿細管細胞障害の検討

ApoE-Cre システムにより近位尿細管細胞のメガリン発現をモザイク状にノックアウトしたマウスを用い、薬剤性尿細管障害がメガリン発現と相関するかについて組織学的解析を行った。

### III. 波長分散型電子線マイクロアナライザー (EPMA)を用いた尿細管細胞内 CDDP 分子取り込みの検討

CDDP がプラチナ原子を持つことを利用し、プラチナ原子の有無を EPMA で解析後、組織マッピングした。この方法により、尿細管細胞内への CDDP 取り込みを可視化し、CDDP の尿細管細胞取り込みを半定量する。

### IV. CDDP 投与患者における尿中メガリン及び腎障害マーカー動態の検討

実地臨床として CDDP 投与を行っている肺癌患者に同意取得の上、観察研究として経時的に尿採取を行い、尿中のメガリン全長 (C-megalin)、メガリン細胞外ドメイン (A-megalin)、N-gal、NAG、 $\beta$ 2-microglobulin 等の解析を行う。

### V. CDDP 投与患者の腎障害に影響する CKD リスク因子の疫学的検討

CDDP により治療を受けた肺癌患者を対象として、後方視的に臨床検査データを解析した。臨床データ解析については、全患者より包括同意を取得済みである。

## (倫理面への配慮)

CDDP 投与患者における尿中メガリン及び腎障害マーカーの動態検討については、新潟大学医学部倫理委員会より承認を受けている。尿採取に先立って、説明と書面による同意を取得した。

## C. 研究結果

### I. 薬剤のメガリン結合能

メガリン分子結合センサーを用いて行った実験の結果、コリスチン添加による QCM 周波数低下が認められ、メガリンはコリスチン結合能を有していた (Fig. 1)。

CDDP 投与においても、用量依存性に QCM 周波数低下が認められ、メガリンは CDDP 結合能を有することも明らかとなった (Fig. 2)。

さらに、それらの薬剤がメガリンに結合することに拮抗する化合物の検討を行った。

### II. メガリン依存性コリスチン尿細管細胞障害

ApoE-Cre システムにより近位尿細管細胞にモザイク状にメガリン発現がノックアウトされたマウスに、腎障害性抗菌薬であるコリスチンを投与し、組織学的検討を行った。Fig. 3 に示すように、メガリン発現を残す尿細管細胞のみに空胞変性を認め、メガリン発現のない尿細管細胞にはこの変化を認めなかった。したがって、コリスチンによる尿細管細胞障害はメガリン依存性であることを明らかにした。

### III. EPMA による CDDP の尿細管細胞取り込みの可視化

尿細管細胞への CDDP 取り込みを可視化し、半定量を可能とすることは、

CDDP 腎症に至るメカニズム解明の端緒となる。CDDP7.5mg/kg 投与 4 時間後の尿細管細胞において赤色のドットで示すプラチナ原子を検出することができることが世界で初めて確認された (Fig. 4)。

### IV. CDDP 投与患者における尿中腎障害マーカーとメガリン

CDDP 投与を受けた 4 名の肺癌患者の eGFR 変化を Fig. 5 に示している。Case A, C では 30 ml/min を超える eGFR 低下を認められ、Case B, D ではわずかな eGFR 変化にとどまっていた。CDDP 投与後経時的尿検体中の A-megalin/ u-Cre は、eGFR 低下が大きく認められた Case A, C において投与後 24-48 時間後に 200  $\mu$ g/g Cre を超えていた (Fig. 6)。これに対して、eGFR の変化が少なかった Case B, D では A-megalin/ u-Cre の上昇は軽度にとどまった。acute kidney injury (AKI) マーカーの一つである尿中 N-gal の増加は、CDDP 投与による eGFR 変化と関連しなかった (Fig. 7)。尿細管細胞障害マーカーとしての NAG、 $\beta$ 2-microglobulin も eGFR 変化と良い相関を示さなかった (Fig. 8)。

### V. CDDP 腎症に影響する CKD リスク因子

CDDP 投与を受けた肺癌患者 84 症例 (Table 1) について後方視的に臨床検査データを単変量解析した結果、RIFLE criteria に合致する AKI を生じる危険因子として、脂質異常症 (Odds ratio 3.6,  $p = 0.0323$ ) と心疾患 (Odds ratio,  $p = 0.0162$ ) が検出された。

## D. 考察

腎障害を来す抗菌薬としてコリスチン、

抗腫瘍薬として CDDP を用いた。薬剤性腎障害発生における尿細管細胞エンドサイトーシス受容体であるメガリンの役割を明らかにすることを目的として基礎的検討の結果、コリスチン、CDDP とともにメガリンと結合することが明らかとなった。さらに、メガリンノックアウトマウスにコリスチンを投与して生じた尿細管細胞障害は、メガリン発現を残している尿細管細胞に限られており、コリスチン腎障害がメガリン依存性であることが示唆された。これは、管腔側からメガリンを介して再吸収される薬剤が尿細管細胞障害にきわめて重要であることを示している。これは、薬剤性尿細管細胞障害を予防するために、メガリンが標的分子となりうると考えられた。

CDDP の尿細管細胞への取り込みを EPMA により可視化することに成功しており、今後、CDDP の尿細管細胞再吸収、尿細管細胞障害におけるメガリンの役割を明らかにする。

CDDP 投与 10 日後に生じる血清 Cre 上昇、eGFR 低下は、尿中 NAG、 $\beta$ 2-microglobulin、N-gal とは相関を示さなかった。これに対して、CDDP 投与 24-48 時間後の尿中 A-megalin/u-Cre 上昇のみがこの eGFR 低下と関連していることが示され、CDDP による尿細管細胞障害にメガリンが関与することを強く示唆していた。

## E. 結論

腎障害を主な副作用としている抗菌薬、抗腫瘍薬に共通する尿細管細胞取り込み、障害メカニズムにメガリンが大きく関与していることが、基礎的検討、臨床的検討から示唆された。今後、薬剤性腎障害早期診断マーカーとしてのメガリンの有用性を証拠付ける臨床研究のさらなる推進とともに、メガリンを標的とした薬剤性腎障

害予防法、予防薬の解明を進めていく。メガリンを標的とした薬剤性腎障害早期診断、予防法は、同じメカニズムを有する腎障害性薬剤に広く適応可能な新規治療となることが期待できる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 桑原頌治, 細島康宏, 斎藤亮彦: メガリンと CKD. 腎と骨代謝 26: 217-222, 2013
2. 細島康宏, 桑原頌治, 斎藤亮彦: メガリンとその関連分子をめぐる最近の話題. In: Annual Review 腎臓 2014 (富野康日己, 柏原直樹, 成田一衛 編 中外医学社・東京): 175-181, 2014

### 2. 学会発表

1. 佐藤昂, 渡部聡, 田中知宏, 野寄幸一郎, 石川大輔, 才田優, 岡島正明, 三浦理, 田中純太, 各務博, 吉澤弘久, 成田一衛「合併症を有する胸部悪性腫瘍患者に対する、シスプラチン併用化学療法の腎障害リスク解析」第54回日本肺癌学会総会 (平成25年11月21日)
2. 保川亮太, 細島康宏, 保坂聖子, 矢田雄介, 青木弘行, 桑原頌治, 成田一衛, 黒澤寛之, 平山吉朗, 斎藤亮彦: 虚血・再環流モデルマウス腎におけるメガリン切断の検討 第56回日本腎臓学会学術総会 東京2013.5.10-
3. 細島康宏, 蒲澤秀門, 笹川泰司, 鈴木哲世, 青木弘行, 金子麗華, 桑原頌治, 鈴木芳樹, 成田一衛, 斎藤亮彦: 高脂肪食負荷モデルの腎障害機序におけるメガリンの役割第56回日本腎臓学会学術総会 東京 2013.5.10
4. Hosojima M, Kuwahara S, Aoki H, Sasagawa T, Kabasawa H, Kaneko R, Suzuki A, Narita I, Saito A: Megalin-mediated autophagolysosomal

dysfunction in proximal tubule cells is primarily associated with the development of high-fat diet-induced kidney WCN 2013 Satellite Symposium Kidney and Lipids. Fukuoka, Japan 2013.6.5

5. Hosojima M, KUwahara S, KAbasawa H, Aoki H, Kaneko R, Narita I, Saito A: Megalin mediated mechanisms of high fat diet-included kidney disease, 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology 2011. Atlanta USA, 2013.11.5-2013.11.10
6. 三浦理、佐藤昂、才田優、岡島正明、渡部 聡、田中純太、各務博、後藤眞、風間順一郎、吉澤弘久、成田一衛、「血液透析施行中の慢性腎不全患者に合併した肺癌症例の検討」第54回日本肺癌学会総会（平成25年11月21日）

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許出願

斎藤亮彦、青木信将、堀 好寿、桑原頌治、細島康宏、岩田博司、松田砂織：「メガリンリガンド拮抗薬」特願 2014-011530 (平成 26 年 1 月 24 日)

### 2. 実用新案登録 なし

### 3. その他 なし



厚生労働省科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の  
早期診断法と治療法の開発

## 班員名簿

## 慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発

( H25-難治等 (腎) - 一般-001 )

区分	氏名	所属等	職名
研究分担者	成田 一衛	新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学	教授
	横山 仁	金沢医科大学医学部 腎臓内科学	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
	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学	教授
	山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学	教授
	斎藤 亮彦	新潟大学医歯学総合研究科 機能分子医学寄附講座	教授
	田邊 嘉也	新潟大学医歯学総合病院 感染管理部	准教授
	各務 博	新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学	講師
	研究協力者	鶴岡 秀一	日本医科大学医学研究科 腎臓内科学
臼井 丈一		筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学	講師
坂井 宣彦		金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学	助教
河野恵美子		新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学	医員

厚生労働省科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の  
早期診断法と治療法の開発

## 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
細島康宏、桑原頌治、斎藤亮彦	メガリンとその関連分子をめぐる最近の話題	富野康日己、柏原直樹、成田一衛	Annual Review 腎臓 2014	中外出版社	東京	2014	175-181
田邊嘉也	多剤耐性菌	「腎と透析」編集委員会	腎疾患治療薬マニュアル 2013-14	東京医学社	東京	2013	598-601

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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; Japanese Society of Nephrology.	Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry:Committee Report for 2009 and 2010	Clin Exp Nephrol	17	155-173	2013
横山 仁	高齢者ネフローゼ症候群	日本内科学会雑誌	102 (5)	1172-1179	2013

Hara A, Sakai N, Furuichi K, Sakai Y, Takeya M, Bucala R, Mukaida N, Takuwa Y, Matsushima K, Kaneko S, Wada T.	CCL2/CCR2 augments the production of transforming growth factor-beta1, type 1 collagen and CCL2 by human CD45+/collagen 1-positive cells under high glucose concentrations	Clin Exp Nephrol	17(6)	793-804	2013
Ishihara M, Urushido M, Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujieda M, Fujimoto S, Terada Y.	Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury	Am J Physiol Renal Physiol	305	F495-F509	2013
Terada Y, Inoue K, Matsumoto T, Ishihara M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Karashima T, Tamura K, Fukuhara H, Fujimoto S, Tsuda M, Shuin T.	5-Aminolevulinic Acid Protects against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity without Compromising the Anticancer Efficiency of Cisplatin in Rats In Vitro and In Vivo	PLOS ONE	8(12)	e80850	2013
Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y.	Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease	Clin Exp Nephrol	17	848-856	2013
桑原頌治、細島康宏、斎藤亮彦	メガリンとCKD	腎と骨代謝	26 (3)	217-222	2013

## Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010

Hitoshi Sugiyama · Hitoshi Yokoyama · Hiroshi Sato · Takao Saito · Yukimasa Kohda · Shinichi Nishi · Kazuhiko Tsuruya · Hideyasu Kiyomoto · Hiroyuki Iida · Tamaki Sasaki · Makoto Higuchi · Motoshi Hattori · Kazumasa Oka · Shoji Kagami · Tetsuya Kawamura · Tetsuro Takeda · Hiroshi Hataya · Yuichiro Fukasawa · Atsushi Fukatsu · Kunio Morozumi · Norishige Yoshikawa · Akira Shimizu · Hiroshi Kitamura · Yukio Yuzawa · Seiichi Matsuo · Yutaka Kiyohara · Kensuke Joh · Michio Nagata · Takashi Taguchi · Hirofumi Makino · Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Committee for Kidney Disease Registry, Japanese Society of Nephrology, Japan

Received: 30 July 2012 / Accepted: 18 November 2012 / Published online: 6 February 2013  
© Japanese Society of Nephrology 2013

**Abstract** The Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) was started in 2007 and the Japan Kidney Disease Registry (J-KDR) was then started in 2009 by the Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and the Committee for the Kidney Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology. The purpose of this report is to describe and summarize the registered data from 2009 and 2010. For the J-KDR, data were collected from 4,016 cases,

including 3,336 (83.1 %) by the J-RBR and 680 (16.9 %) other cases from 59 centers in 2009, and from 4,681 cases including 4,106 J-RBR cases (87.7 %) and 575 other cases (12.3 %) from 94 centers in 2010, including the affiliate hospitals. In the J-RBR, 3,165 native kidneys (94.9 %) and 171 renal grafts (5.1 %) and 3,869 native kidneys (94.2 %) and 237 renal grafts (5.8 %) were registered in 2009 and 2010, respectively. Patients younger than 20 years of age comprised 12.1 % of the registered cases, and those 65 years and over comprised 24.5 % of the cases with native kidneys in 2009 and 2010. The most common clinical diagnosis was chronic

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s10157-012-0746-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

H. Sugiyama · H. Makino  
Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

H. Yokoyama (✉)  
Division of Nephrology, Kanazawa Medical University School of Medicine, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan  
e-mail: h-yoko@kanazawa-med.ac.jp

H. Sato  
Division of Nephrology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

T. Saito  
Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Y. Kohda  
Department of Nephrology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

*Present Address:*

Y. Kohda  
Hikarinomori Clinic, Kumamoto, Japan

S. Nishi  
Division of Nephrology and Kidney Center, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan

K. Tsuruya  
Department of Integrated Therapy for Chronic Kidney Disease, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

H. Kiyomoto  
Division of Integrated Nephrology and Telemedicine, Department of Community Medical Supports, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Japan

H. Iida  
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital, Toyama, Japan

T. Sasaki  
Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

M. Higuchi  
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

nephritic syndrome (55.4 % and 50.0 % in 2009 and 2010, respectively), followed by nephrotic syndrome (22.4 % and 27.0 %); the most frequent pathological diagnosis as classified by the pathogenesis was IgA nephropathy (31.6 % and 30.4 %), followed by primary glomerular diseases (except IgA nephropathy) (27.2 % and 28.1 %). Among the primary glomerular diseases (except IgA nephropathy) in the patients with nephrotic syndrome, membranous nephropathy was the most common histopathology in 2009 (40.3 %) and minor glomerular abnormalities (50.0 %) were the most common in 2010 in native kidneys in the J-RBR. Five new secondary and longitudinal research studies by the J-KDR were started in 2009 and one was started in 2010.

**Keywords** Native kidney biopsy · Primary glomerulonephritis · IgA nephropathy · Membranous nephropathy · Renal grafts · National registry

## Introduction

The Japanese Society of Nephrology (JSN) established the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) in 2007, and it conducted analyses for 2007 and 2008 [1]. In 2009, the JSN started the Japan Kidney Disease Registry (J-KDR) to record clinically-diagnosed cases in addition to the J-RBR. Participation in the J-KDR, including the J-RBR, was

requested from appointed clinical training hospitals of the JSN and the Japanese Society for Dialysis Therapy in an attempt to extend the registry nationwide. In this report, the detailed data of the J-RBR and the frequencies of the different clinical diagnoses in the J-KDR registered from January to December of 2009 and 2010 are summarized.

## Subjects and methods

### Registry system and patients

This report includes the data from patients included in the J-RBR and J-KDR (J-RBR/J-KDR), registered prospectively from January 2009 to December 2010. The patients' data, including age, gender, laboratory data, and the clinical and pathological diagnoses, were recorded at each institution and registered on the web page of the J-RBR/J-KDR utilizing the Internet Data and Information Center for Medical Research (INDICE) system of the University Hospital Medical Information Network (UMIN), as described previously [1]. The ethics committee of the JSN and that of Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences comprehensively approved the study, and a local committee of participating centers and their affiliate hospitals individually approved the study. Written informed consent was

M. Hattori

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan

K. Oka

Department of Pathology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Hyogo, Japan

S. Kagami

Department of Pediatrics, The Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

T. Kawamura

Department of Medicine, Division of Kidney and Hypertension, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

T. Takeda

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

*Present Address:*

T. Takeda

Department of Nephrology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Koshigaya, Japan

H. Hataya

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

Y. Fukasawa

Department of Pathology, KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Japan

A. Fukatsu

Department of Nephrology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

*Present Address:*

A. Fukatsu

Department of Nephrology, Yachiyo Hospital, Anjo, Japan

K. Morozumi

Kidney Center, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Nagoya, Japan

N. Yoshikawa

Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, School of Medicine, Wakayama, Japan

A. Shimizu

Department of Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

H. Kitamura

Department of Pathology, Clinical Research Center, National Hospital Organization Chiba East National Hospital, Chiba, Japan

obtained from the patients at the time of biopsy or at the time they were registered to participate in the study. The J-RBR/J-KDR is registered in the Clinical Trial Registry of UMIN (Registered Number UMIN000000618).

#### Clinical or renal histopathological diagnosis and laboratory data

Three classifications, including the clinical diagnosis, histological diagnosis based on the pathogenesis, and histological diagnosis based on a histopathological examination, were made for each case included in the J-RBR, as described previously [1]. Of these classifications, the clinical diagnosis alone was selected for the J-KDR. The definition of each diagnosis was based on the clinical syndromes and renal histopathology, as described previously [2]. IgA nephropathy (IgAN) (Berger disease) was separated from primary glomerular diseases on the basis of basic glomerular alterations in the classification of glomerular diseases by the World Health Organization [2]. In 2010, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP), congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and polycystic kidney disease (PKD) were added to the classification of the clinical diagnosis on the case record (Table S1). The clinical data, including the results of the urinalysis, daily proteinuria, serum creatinine concentrations, total protein,

albumin, and the total cholesterol values, were always recorded, while the systolic and diastolic blood pressure, prescription use of anti-hypertensive agents, hemoglobin A1c, and presence of diabetes mellitus were optionally recorded. The estimated glomerular filtration rate was calculated as described previously [3]. The frequency of the diseases are here described in general, but the clinical data were also analyzed separately for cases of IgAN, which is the most common renal disease in Japan [1, 4, 5].

#### Statistical analyses

Data are expressed as the mean  $\pm$  SD for continuous parametric data, medians and interquartile ranges for continuous non-parametric data, and frequencies for categorical data. The statistical analyses were performed using the JMP software program, version 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

#### Results

##### Baseline characteristics of the J-RBR/J-KDR participants in 2009 and 2010

The numbers of participating facilities and registered renal biopsies or cases without renal biopsies in the registry in 2009 and 2010 are shown in Table 1. The J-KDR was started in 2009 and the number of participating facilities increased by 34 compared to 2008, reaching a total of 57 facilities in the J-RBR and 59 facilities in the J-KDR. The number of total renal biopsies increased to 3,336 in 2009, which was 1,754 more biopsies than in the previous year [1], and in 2010 it further increased to 4,106 in the J-RBR. The number of other cases (not in the J-RBR), which corresponds to the cases without renal biopsies but diagnosed by clinical findings, was 680 and 575 in 2009 and 2010, respectively. The average age of this cohort was more than 10 years higher than that of the J-RBR in each year (Table 1).

The number of native kidney biopsies increased; however, that of renal graft biopsies registered in 2009 slightly decreased compared to 2008 (Table 2). The distribution of age ranges showed a peak distribution in the seventh decade in both genders for native kidneys (Table 3). Patients younger than 20 years of age comprised 12.1 % and 10.3 % of the cases, and those 65 years of age and over comprised 24.5 % and 4.7 % of the native kidney and renal grafts, respectively, during the 2-year period (2009 and 2010). In the patients who underwent renal grafts, both the average age and the peak distribution of age ranges were younger than those of patients who underwent native kidney biopsies (Tables 2, 3).

Y. Yuzawa

Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

S. Matsuo

Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Y. Kiyohara

Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

K. Joh

Division of Pathology, Sendai Shakai Hoken Hospital, Sendai, Japan

M. Nagata

Molecular Pathology, Biomolecular and Integrated Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

T. Taguchi

Department of Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan

#### Present Address:

T. Taguchi (✉)

Department of Pathology, Nagasaki Municipal Hospital, Nagasaki, Japan

e-mail: taguchi@nagasaki-u.ac.jp



**Table 1** The number of participated renal centers and registered renal biopsies or other cases without renal biopsies in J-RBR/J-KDR 2009 and 2010

	2009 J-KDR			2010 J-KDR		
	J-RBR	Other cases <sup>a</sup>	Total	J-RBR	Other cases <sup>a</sup>	Total
Renal centers ( <i>n</i> ) <sup>b</sup>	57 <sup>c</sup>	–	59	83	–	94
Total biopsies or cases ( <i>n</i> )	3,336 <sup>d</sup> (83.1 %)	680 (16.9 %)	4,016 (100.0 %)	4,106 (87.7 %)	575 (12.3 %)	4,681 (100.0 %)
Average age (years)	46.7 ± 19.9	58.1 ± 17.8	48.7 ± 20.0	46.7 ± 20.6	56.8 ± 21.1	47.9 ± 20.9
Male ( <i>n</i> )	1,787 (53.6 %)	418 (61.5 %)	2,205 (54.9 %)	2,183 (53.2 %)	335 <sup>e</sup> (58.3 %)	2,518 <sup>e</sup> (53.8 %)
Female ( <i>n</i> )	1,549 (46.4 %)	262 (38.5 %)	1,811 (45.1 %)	1,923 (46.8 %)	238 <sup>e</sup> (41.4 %)	2,161 <sup>e</sup> (46.2 %)

J-RBR Japan Renal Biopsy Registry, J-KDR Japan Kidney Disease Registry

Note that J-RBR started in 2007 and J-KDR started in 2009

<sup>a</sup> Other cases include patients diagnosed by clinical findings without renal biopsies

<sup>b</sup> The number represents principal institutions having affiliate hospitals. All of the participated institutions and hospitals in the J-RBR and J-KDR in 2009 and 2010 are shown in the “Appendix”. The number of renal centers in total is based on the registration of cases without renal biopsies but diagnosed by clinical findings in addition to that of data with renal biopsy in J-RBR

<sup>c</sup> Increase of 34 when compared to the number in J-RBR 2008

<sup>d</sup> Increase of 1,754 when compared to the number in J-RBR 2008

<sup>e</sup> No registered data for gender in 2 cases

#### The frequency of clinical diagnoses in the J-RBR

Three classifications, the clinical diagnosis, histological diagnosis based on the pathogenesis, and the histological diagnosis based on a histopathological examination, were included in the J-RBR database, while the clinical diagnosis alone was registered for the other cases. In the J-RBR, a clinical diagnosis of chronic nephritic syndrome was the most common, followed by nephrotic syndrome, in both total biopsies and native kidneys in 2009 and 2010, which was similar to the findings in 2007 and 2008 (Table 4) [1]. In native kidneys, more than half of the cases that were registered had chronic nephritic syndrome. The age distribution according to the classification of clinical diagnoses in native kidneys in the J-RBR in 2009 and 2010 was analyzed, and cases with rapidly progressive nephritic syndrome exhibited the highest mean age while cases with inherited renal diseases showed the youngest mean age (Table 5).

#### The frequency of pathological diagnoses in the J-RBR

The pathological diagnoses were classified based on the pathogenesis (Table 6) and histopathology (Table 7). In the classification of the pathogenesis, IgAN was diagnosed most frequently (31.6 %), followed by primary glomerular disease other than IgAN (27.2 %) in native kidneys in both 2009 and 2010 (Table 6). Similar frequencies of IgAN, primary glomerular disease other than IgAN and diabetic nephropathy were observed in the combined data for 2007 and 2008 [1]. In the pathological diagnosis classified based on the histopathology in native kidney biopsies, mesangial

**Table 2** The number of registered renal biopsies in J-RBR 2009 and 2010

Years	2009	2010	Total
Native kidneys, <i>n</i> (%)	3,165 <sup>a</sup> (94.9)	3,869 (94.2)	7,034 (94.5)
Average age (years)	47.0 ± 20.1	47.1 ± 20.8	47.1 ± 20.5
Median age (years)	50 (30–64)	49 (31–65)	49 (30–64)
Male, <i>n</i> (%)	1,671 (52.8)	2,035 (52.6)	3,706 (52.7)
Female, <i>n</i> (%)	1,494 (47.2)	1,834 (47.4)	3,328 (47.3)
Renal grafts, <i>n</i> (%)	171 <sup>b</sup> (5.1)	237 (5.8)	408 (5.5)
Average age (years)	40.9 ± 15.0	41.3 ± 15.4	41.1 ± 15.2
Median age (years)	43 (31–52)	41 (33–54)	42 (32–53)
Male, <i>n</i> (%)	116 (67.8)	148 (62.4)	264 (64.7)
Female, <i>n</i> (%)	55 (32.2)	89 (37.6)	144 (35.3)

<sup>a</sup> Increase of 1,765 when compared to the number in J-RBR 2008

<sup>b</sup> Decrease of 11 when compared to the number in J-RBR 2008

proliferative glomerulonephritis was the most frequently observed disease, representing 42.5 % and 35.8 % of the cases in 2009 and 2010 (Table 7).

#### Primary glomerular disease (except IgAN) and nephrotic syndrome in the J-RBR

In the cohort of primary glomerular diseases (except IgA nephropathy) as classified based on the pathogenesis, membranous nephropathy (MN) was predominant in 2009, followed by minor glomerular abnormalities, while minor glomerular abnormalities were the most common diagnosis in 2010, followed by MN (Table 8).

**Table 3** Distribution of age ranges and gender in J-RBR 2009 and 2010

Age (years)	2009									2010								
	Total biopsies ( <i>n</i> = 3,336)			Native kidneys ( <i>n</i> = 3,165)			Renal grafts ( <i>n</i> = 171)			Total biopsies ( <i>n</i> = 4,106)			Native kidneys ( <i>n</i> = 3,869)			Renal grafts ( <i>n</i> = 237)		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
0–9	60	33	27	57	32	25	3	1	2	121	94	27	136	87	49	7	7	0
10–19	318	169	149	304	160	144	14	9	5	352	203	149	354	193	161	18	10	8
20–29	413	194	219	392	180	212	21	14	7	406	187	219	429	167	262	22	20	2
30–39	476	221	255	438	193	245	38	28	10	533	278	255	549	248	301	62	30	32
40–49	434	222	212	391	197	194	43	25	18	489	277	212	489	251	238	50	26	24
50–59	545	317	228	509	291	218	36	26	10	575	347	228	541	311	230	49	36	13
60–69	645	382	263	631	371	260	14	11	3	733	470	263	756	452	304	28	18	10
70–79	372	213	159	370	211	159	2	2	0	437	278	159	515	277	238	1	1	0
80+	73	36	37	73	36	37	0	0	0	86	49	37	100	49	51	0	0	0
Total	3,336	1,787	1,549	3,165	1,671	1,494	171	116	55	3,732	2,183	1,549	3,869	2,035	1,834	237	148	89
Under 20 (%)	11.3	11.3	11.4	11.4	11.5	11.3	9.9	8.6	12.7	12.5	13.6	11.4	12.7	13.8	11.5	10.5	11.5	9.0
65 and over (%)	22.4	23.9	20.1	23.4	25.3	21.3	4.7	4.3	5.5	24.2	25.4	20.7	25.4	26.9	23.7	4.6	5.4	3.4
Age (years)	Total																	
	Total biopsies ( <i>n</i> = 7,442)			Native kidneys ( <i>n</i> = 7,034)			Renal grafts ( <i>n</i> = 408)											
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female						
0–9	203	127	76	193	119	74	10	8	2									
10–19	690	372	318	658	353	305	32	19	13									
20–29	864	381	483	821	347	474	43	34	9									
30–39	1,087	499	588	987	441	546	100	58	42									
40–49	973	499	474	880	448	432	93	51	42									
50–59	1,135	664	471	1,050	602	448	85	62	23									
60–69	1,429	852	577	1,387	823	564	42	29	13									
70–79	888	491	397	885	488	397	3	3	0									
80+	173	85	88	173	85	88	0	0	0									
Total	7,442	3,970	3,472	7,034	3,706	3,328	408	264	144									
Under 20 (%)	12.0	12.6	11.3	12.1	12.7	11.4	10.3	10.2	10.4									
65 and over (%)	23.4	24.7	21.8	24.5	26.1	22.6	4.7	4.9	4.2									

**Table 4** The frequency of classification of clinical diagnoses in J-RBR 2009 and 2010

Classification	2009			2010			Total		
	Total biopsies ( <i>n</i> = 3,336)		Native kidneys ( <i>n</i> = 3,165)	Total biopsies ( <i>n</i> = 4,106)		Native kidneys ( <i>n</i> = 3,869)	Total biopsies ( <i>n</i> = 7,442)		Native kidneys ( <i>n</i> = 7,034)
	<i>n</i>	%	% <sup>a</sup>	<i>n</i>	%	% <sup>a</sup>	<i>n</i>	%	% <sup>a</sup>
Chronic nephritic syndrome	1,759	52.7	55.4	1,944	47.3	50.0	3,703	49.8	52.5
Nephrotic syndrome	711	21.3	22.4	1,044	25.4	27.0	1,755	23.6	24.9
Rapidly progressive nephritic syndrome	200	6.0	6.3	292	7.1	7.5	492	6.6	7.0
Renal transplantation	160	4.8	–	227	5.5	–	387	5.2	–
Renal disorder with collagen disease or vasculitis	116	3.5	3.7	144	3.5	3.7	260	3.5	3.7
Recurrent or persistent hematuria	97	2.9	3.0	111	2.7	2.9	208	2.8	2.9
Renal disorder with metabolic disease	63	1.9	2.0	61	1.5	1.6	124	1.7	1.8
Acute nephritic syndrome	54	1.6	1.6	58	1.4	1.5	112	1.5	1.6
Hypertensive nephropathy	39	1.2	1.2	54	1.3	1.4	93	1.3	1.3
Acute renal failure	36	1.1	1.1	35	0.9	0.9	71	1.0	1.0
Drug-induced nephropathy	13	0.4	0.4	26	0.6	0.6	39	0.5	0.5
Inherited renal disease	6	0.2	0.2	15	0.4	0.4	21	0.3	0.3
HUS/TTP	–	–	–	3	0.1	0.1	3	0.0	0.0
Others	82	2.5	2.6	92	2.2	2.4	174	2.4	2.5
Total	3,336	100.0	100.0	4,106	100.0	100.0	7,442	100.0	100.0

<sup>a</sup> Patients classified as either “Renal graft” or “Renal transplantation” in other categories were also excluded

In the patients with nephrotic syndrome as classified by the clinical diagnosis, primary glomerular disease other than IgAN was the predominant diagnosis in both 2009 and 2010, followed by diabetic nephropathy, which was the same order as in 2007 and 2008 (Table 9). Among the patients with primary glomerular diseases (except IgA nephropathy) who had nephrotic syndrome, MN was dominant, followed by minor glomerular abnormalities, viz., minimal change nephrotic syndrome (MCNS), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) (types I and III) in 2009. In 2010, minor glomerular abnormalities were the leading diagnosis, followed by MN, FSGS, and MPGN (types I and III) (Table 10).

Clinical diagnosis of membranous nephropathy, minor glomerular abnormalities, and focal segmental glomerulosclerosis in patients with primary glomerular diseases (except IgA nephropathy) in the J-RBR

A subanalysis of the subjects with a clinical diagnosis of MN, minor glomerular abnormalities, and FSGS who had primary glomerular diseases (except IgA nephropathy) was also performed, since these were the most common forms of such diseases. Nephrotic syndrome was the most common clinical diagnosis in cases with primary MN and

primary minor glomerular abnormalities (MCNS) (Tables 11, 12), whereas chronic nephritic syndrome and nephrotic syndrome were the most common in cases with primary FSGS in 2009 and 2010, respectively (Table 13).

Subanalysis of cases of IgA nephropathy in the J-RBR

The profile, distribution of age ranges, classification of the clinical diagnosis, and the pathological diagnosis of IgAN, the most common glomerulonephritis reported in the J-RBR, were further analyzed (Tables 14, 15, 16, 17, 18, S2, S3). The average age of the overall subjects was in the fourth decade. There were no differences in the proportion of patients based on gender, but the age was significantly higher in males than in females in 2009 (Table 14). In terms of the distribution of age ranges, the peak distribution was in the twenties individually in both genders and in the overall cases in 2009, while it was in the thirties in both genders and overall in 2010, as well as in the combined data from 2009 and 2010 (Table 15). Patients younger than 20 years of age comprised 14.4 % of the cases and those 65 years and over comprised 7.9 % of the cases in the combined data from 2009 and 2010 (Table 15). The majority of the clinical and pathological diagnoses were chronic nephritic syndrome (Table 16) and mesangial proliferative glomerulonephritis (Table 17), respectively,

**Table 5** The age distribution of classification of clinical diagnoses in native kidneys in J-RBR 2009 and 2010

Classification	2009			2010			Total		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Chronic nephritic syndrome	44.4 ± 18.8	41.2 ± 17.8	42.8 ± 18.4	43.5 ± 19.3	41.0 ± 18.2	42.2 ± 18.8	43.9 ± 19.1	41.0 ± 18.0	42.5 ± 18.6
Nephrotic syndrome	52.6 ± 21.6	54.7 ± 21.1	53.5 ± 21.4	49.5 ± 23.4	50.9 ± 22.6	50.1 ± 23.0	50.8 ± 22.7	52.5 ± 22.0	51.5 ± 22.4
Rapidly progressive nephritic syndrome	64.5 ± 13.0	61.2 ± 17.4	63.0 ± 15.1	65.4 ± 11.5	65.3 ± 15.3	65.4 ± 13.3	65.1 ± 12.1	63.6 ± 16.3	64.4 ± 14.1
Renal disorder with collagen disease or vasculitis	48.0 ± 21.5	46.2 ± 20.1	46.7 ± 20.4	54.3 ± 19.5	46.3 ± 19.6	48.7 ± 19.9	51.6 ± 20.5	46.2 ± 19.8	47.8 ± 20.1
Recurrent or persistent hematuria	33.4 ± 17.4	33.8 ± 16.9	33.6 ± 17.0	49.5 ± 19.0	38.0 ± 17.1	42.6 ± 18.6	41.8 ± 19.9	36.1 ± 17.0	38.4 ± 18.4
Renal disorder with metabolic disease	56.9 ± 12.3	57.9 ± 8.9	57.2 ± 11.5	56.8 ± 14.8	54.8 ± 14.1	56.2 ± 14.5	56.9 ± 13.5	56.2 ± 11.9	56.7 ± 13.0
Acute nephritic syndrome	42.8 ± 19.2	36.0 ± 22.5	39.9 ± 20.7	49.6 ± 17.5	46.6 ± 21.1	48.1 ± 19.3	46.1 ± 18.5	42.0 ± 22.1	44.2 ± 20.3
Hypertensive nephropathy	56.2 ± 13.5	51.0 ± 15.3	55.2 ± 13.8	54.5 ± 15.9	54.7 ± 17.0	54.6 ± 16.0	55.3 ± 14.8	53.3 ± 16.1	54.8 ± 15.1
Acute renal failure	56.0 ± 19.3	56.4 ± 26.2	56.1 ± 21.2	55.2 ± 17.6	58.0 ± 20.6	56.0 ± 18.2	55.6 ± 18.3	57.1 ± 23.1	56.0 ± 19.7
Drug-induced nephropathy	53.6 ± 11.9	35.2 ± 21.6	45.1 ± 18.9	47.3 ± 20.0	60.4 ± 17.6	51.5 ± 19.9	49.1 ± 18.0	49.6 ± 22.7	49.3 ± 19.5
Inherited renal disease	25.0 ± 23.8	40.7 ± 24.1	32.8 ± 23.1	15.0 ± 17.1	24.3 ± 25.3	19.3 ± 21.1	17.7 ± 18.5	29.2 ± 24.9	23.2 ± 22.0
HUS/TTP	–	–	–	10, 69	49	42.6 ± 30.0	10, 69	49	42.6 ± 30.0
Others	50.6 ± 18.2	48.4 ± 19.5	49.6 ± 18.7	48.6 ± 20.9	53.3 ± 18.1	50.5 ± 19.8	49.4 ± 19.6	50.9 ± 18.9	50.0 ± 19.2
Total	48.4 ± 20.0	45.5 ± 20.0	47.0 ± 20.1	48.2 ± 21.0	46.0 ± 20.5	47.1 ± 20.8	48.3 ± 20.6	45.8 ± 20.3	47.1 ± 20.5

in 2009 and 2010. The distribution of chronic kidney disease (CKD) stages, degree of proteinuria and clinical parameters in IgAN were analyzed in the combined data from 2009 and 2010 (Tables 18, S2, S3).

With regard to the stages of CKD in patients with IgAN, stage 2 was predominant in the combined data from 2009 and 2010 (Table 18) and in both genders (Tables S2 and S3). The degree of proteinuria in the 24-h urine or spot urine samples increased with the progression of CKD stages in the combined data from 2009 and 2010 (Table 18) and in both genders (Tables S2 and S3). The systolic and diastolic blood pressure also increased with the progression of the CKD stage (Tables 18, S2, S3). Overall, 37.0 % of IgAN cases were being treated with anti-hypertensive agents and 4.6 % had diabetes mellitus (Table 18).

Cases in the J-KDR not reported in the J-RBR

In cases in the J-KDR not reported in the J-RBR, a clinical diagnosis of chronic nephritic syndrome was predominant in 2009, followed by hypertensive nephropathy, and a clinical diagnosis of renal disorder with metabolic disease (diabetic nephropathy) was predominant in 2010, followed

by nephrotic syndrome (Table 19). Polycystic kidney disease was detected in 2010 as a result of the secondary research studies performed on the basis of the J-KDR as described in the “Subjects and methods” section.

Secondary and longitudinal research by the J-RBR/J-KDR

Five of the secondary and longitudinal research studies, viz., the JNSCS, J-IDCS, J-IGACS, JRPNG-CS, and JDNCS, were started in 2009, and the J-PKD was started in 2010 in association with the J-RBR/J-KDR.

## Discussion and comments

In 2009, the J-KDR started to register clinically-diagnosed cases without renal biopsies, in addition to cases with renal biopsies included in the J-RBR, which had been started in 2007. More than 80 % of the registered cases were in the J-RBR in 2009 and 2010, and thus the detailed data from the J-RBR and the clinical diagnosis alone for the J-KDR are described in this report.