

J-RBR を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に 関する観察研究(コホート研究):追加解析

研究責任医師
群馬大学大学院医学系研究科内科学講座
腎臓・リウマチ内科学
廣村桂樹

作成年月日 2023年9月11日 第1版

文書履歴

文書タイプ	発行日	変更内容の概略
研究計画書 (初版)	2023年9月11日	該当せず

目次

略語及び用語の定義	5
(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性	6
(2) 研究の目的	6
(3) 本研究で用いる基準・定義	6
(4) 研究計画・研究デザイン	6
4-1 デザイン名	6
4-2 観察・検査等の概要	6
(5) 研究対象者適格基準	6
5-1 選択基準	6
5-2 除外基準	6
(6) 観察・検査・調査項目と方法	7
6-1 ケース群・コントロール群の設定(ケース・コントロール研究の場合)	7
6-2 観察・検査・調査項目	7
6-3 観察・検査・調査方法	9
6-4 観察・検査・調査スケジュール(観察・検査・調査項目の時系列一覧)	9
(7) 副作用、不具合等の報告について	9
7-1 医薬品又は医療機器を用いる研究において、当該医薬品等の副作用、不具合等によるものと疑われる症例等の発生を知った場合の研究責任者等の対応	9
7-2 有害事象及び副作用	9
(8) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約	9
8-1 予測される利益	9
8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	9
(9) 研究の中止基準	9
9-1 研究対象者ごとの中止基準	9
9-2 研究全体の中止基準	9
(10) 研究対象者の登録方法	9
(11) 研究実施期間	10
(12) 統計学的事項	10
12-1 評価項目	10
12-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)	10
12-1-2 予定症例数	10
12-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)	10
12-2 解析方法	11
12-3 中間解析と研究の早期中止	11
(13) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法	11
(14) 症例報告書(CRF)の取り扱い	11
(15) 倫理的事項	11
15-1 遵守すべき諸規則	11
15-2 インフォームド・コンセントの手順	12
15-3 同意説明文書の内容	12
15-4 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護	12
15-5 研究内容の公開	12
(16) 研究に関する登録	12
(17) 健康被害に対する補償・賠償	12
(18) 予測される医療費(研究対象者の負担)	13
(19) 研究対象者に対する金銭の支払	13
(20) 研究資金の拠出元	13

(21)利益相反.....	13
(22)研究計画書の改訂	13
(23)研究に係る試料及び情報等の保管	13
23-1 研究に係る試料及び情報等の保管	13
23-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について	13
23-3 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管について.....	13
(24)研究により得られた結果等の取扱い.....	13
(25)研究成果の帰属と結果の公表、研究の終了	13
25-1 研究成果の帰属.....	13
25-2 結果の公表	14
25-3 研究の終了	14
(26)研究の外部委託について	14
(27)研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	14
(28)研究組織及び連絡先	14
28-1 研究責任医師.....	14
28-2 研究分担医師.....	14
28-3 個人情報管理者.....	14
(29)参考資料、文献リスト	15
(30)付録	15

略語及び用語の定義

本研究計画書に使用する略語及び用語を下記に示す。

略語・専門用語	用語の説明
SLE	Systemic Lupus Erythematosus; 全身性エリテマトーデス
J-RBR	Japan Kidney Disease Registry; 日本腎生検レジストリー
BMI	Body Mass Index ボディマス指数
ISN/RPS	International Society of Nephrology/. Renal Pathology Society 国際腎臓学会/ 腎病理学会

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

SLE は 20～40 歳代の女性に好発する自己免疫性炎症性疾患である。令和 2 年度の特定医療費(指定難病)受給者証の所持者は 64,468 人で、全 333 疾患中 3 番目に多い¹⁾。SLE は腎臓を重要な標的臓器とし、SLE 患者の 40～80%が疾患経過中にループス腎炎を発症する。

我々は J-RBR の二次研究として、「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」を実施した。この研究では 2007 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に腎生検を受け、ループス腎炎と診断され J-RBR に登録された 498 例を対象に、腎生検時の臨床・組織所見と腎予後を検討した²⁾。そして腎予後と生命予後不良のリスク因子を明らかにした²⁾。

ループス腎炎は多様な組織型を持ち、治療反応性も異なるなど多彩な病態を呈する。また、若年者から高齢者まで幅広い年齢層が罹患する。以前に収集した患者データを利用して、より詳細な解析を行うことは、わが国のループス腎炎の診療方針を考える上で重要である。

(2) 研究の目的

本研究の目的は先の研究で収集したループス腎炎患者のデータを用いて、膜性ループス腎炎(V 型)、治療反応性と腎予後、および高齢ループス腎炎についてそれぞれ詳細な解析を行うことである。

(3) 本研究で用いる基準・定義

SLE の診断は、米国リウマチ学会の SLE 分類基準(1997 年)に基づき、11 項目中 4 項目以上を満たすものと定義する。その他の定義については、「(6) 観察・検査・調査項目と方法」において記述する。

(4) 研究計画・研究デザイン

4-1 デザイン名

後方視的観察研究(コホート研究)の追加解析

4-2 観察・検査等の概要

「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」で収集され保管中の患者データを利用して、追加解析を行う。

(5) 研究対象者適格基準

本研究の対象は、「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」(群馬大学人を対象とする医学系研究倫理審査 150048 番、2016 年 4 月 13 日認可、日本腎臓学会倫理委員会 43(32-4)番、2017 年 3 月 1 日認可)においてデータ収集された 498 例とする。これらの患者は以下の基準を満たすものである。

5-1 選択基準

- 1) 2013 年 9 月 17 日の時点で J-RBR に登録済み
- 2) 2007 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に腎生検を施行
- 3) 生検時の年齢が 18 歳以上
- 4) 米国リウマチ学会 SLE 分類基準(1997 年)の 11 項目中 4 項目以上を満たす
- 5) 病理組織診断がループス腎炎

5-2 除外基準

- 1) 腎生検 6 ヶ月後以降の診療記録がない患者。ただし、6 ヶ月以内に Cr 1.5 倍化あるいは末期腎不全(腎代替療法への移行)、または死亡した患者は除外しない

- 2) 腎生検組織が不十分で ISN/RPS 分類の判定ができない場合
- 3) 日本人以外の人種
- 4) 医師が不適切と判断した症例
- 5) 被験者が公示の説明ポスター等で本研究の実施を知り、研究参加の辞退の申し出があった場合

(6) 観察・検査・調査項目と方法

6-1 ケース群・コントロール群の設定(ケース・コントロール研究の場合)

該当なし。

6-2 観察・検査・調査項目

「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」で収集し保管中の以下のデータを用いる。

【J-RBR への診断時登録データ】

- 1) 患者基本情報:年齢、性別、腎生検実施日、腎生検回数
- 2) 一般所見:身長、体重、血圧(収縮期/拡張期)、降圧薬内服の有無、糖尿病診断の有無
尿所見:尿定性試験(尿潜血、尿蛋白)、尿沈渣(尿中赤血球数)、尿生化学(尿蛋白定量 g/日、g/gCr)
- 3) 血液検査:血清クレアチニン(Cr)、血清総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、HbA1c
- 4) 腎生検:病理組織診断名(ループス腎炎)、組織型(ISN/RPS 分類 2003)

【診断時の追加調査データ】

- 1) 患者基本情報:SLE 発症日、ループス腎炎発症日*1
- 2) 臨床病型:ネフローゼ症候群*2、急速進行性腎炎症候群(RPGN)*3の有無
- 3) 血液検査:抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体 IgG、抗カルジオリピン抗体 IgM、抗カルジオリピン β 2-GPI 複合体抗体のいずれかが陽性の有無)、抗 DNA 抗体(有無)、抗 Sm 抗体(有無)、血清補体価(CH50)、C3、C4
- 4) 腎生検:理由*4(初発、再発、難治、軽快、その他[記載])
- 5) 今回が 2 回目以降の腎生検の場合:以前の腎生検の施行日、組織型(ISN/RPS 分類 2003 または WHO 分類)

*1 SLE によるものと考えられる、0.5g/日以上(あるいはそれに準じる)の持続性蛋白尿があるいは細胞性円柱が確認された日

*2 ネフローゼ症候群の定義:

- a. 尿蛋白定量 ≥ 3.5 g/日または 3.5g/gCr が持続
 - b. 血清アルブミン ≤ 3.0 g/dl
- 「a かつ b」をネフローゼ症候群とする

*3 急速進行性糸球体腎炎症候群(RPGN)の定義:

- a. 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。
(3ヶ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする)。
- b. 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
「a かつ b」を急速進行性糸球体腎炎症候群とする。

*4 腎生検の理由:

ループス腎炎としての腎生検時の状況を以下より選択する。

初発:ループス腎炎を初めて発症し、その診断治療のための腎生検

再発:ループス腎炎が再発、再燃し、その診断治療のための腎生検

難治:初発または再発のループス腎炎の初期治療を 3 ヶ月以上施行しても軽快しないことより、治療

方針変更等のための腎生検

軽快:ループス腎炎が軽快し、ステロイドや免疫抑制薬の減量、中止を検討するための腎生検
その他:上記にあてはまらない場合(理由を記載)

【初期治療内容】

- 1) 今回の腎生検前後 1 ヶ月での治療開始または強化の有無、有の場合はその年月日
- 2) 治療開始または強化後(無の場合は腎生検後)6 ヶ月間の治療内容^{*1}、ステロイドパルス療法(有無、回数^{*2})、パルス療法以外のステロイド(有無、初期量^{*3})、レニン・アンジオテンシン系阻害薬(有無)、免疫抑制薬の有無(シクロホスファミド間欠静注療法、経口シクロホスファミド、タクロリムス、シクロスポリン、ミゾリビン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、タクロリムス+ミコフェノール酸モフェチル^{*4}、タクロリムス+ミゾリビン^{*4}、タクロリムス+アザチオプリン^{*4})、血漿交換(有無)、免疫吸着療法(有無)、その他(記載)

*1 ステロイドパルス、シクロホスファミド間欠静注療法、リツキシマブは 1 回以上、その他は 2 週間以上使用した場合、有とする。血漿交換、免疫吸着療法も 1 回以上施行した場合、有とする。

*2 ステロイドパルスは、1 クールを 1 回とカウントする。

*3 プレドニゾロン換算、mg/日。

*4 併用療法の場合、各薬剤使用も有と記載 例:タクロリムス+ミコフェノール酸モフェチル併用の場合、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、それぞれの薬剤使用も有とする。

【フォローアップ(治療開始/強化[無の場合は腎生検]6ヶ月後^{*1})のデータ】

- 1) 観察日:年月日
- 2) 尿所見:尿定性試験(尿潜血)、尿沈渣(尿中赤血球数)、尿生化学(尿蛋白定量 g/日、g/gCr)
- 3) 血液検査:血清クレアチニン(Cr)、血清アルブミン

*1 前後1ヶ月の猶予期間を認める。

【フォローアップ(2017年3月31日時点)のデータ】

- 1) 観察日:年月日
- 2) 尿所見:尿定性試験(尿潜血)、尿沈渣(尿中赤血球数)、尿生化学(尿蛋白定量 g/日、g/gCr)
- 3) 血液検査:血清クレアチニン(Cr)、血清アルブミン

【フォローアップ(経過中のイベント)の事項】

以下の事項の有無、有の場合は年月日

- 1) 腎機能:血清 Cr 1.5 倍化^{*1}、血清 Cr 2 倍化^{*1}、末期腎不全(腎代替療法への移行)
- 2) 死亡:死亡、死因(脳疾患、心疾患、悪性腫瘍、感染症、その他)、死因病名記載
- 3) 新規合併症:脳・心血管疾患(脳梗塞^{*2}、脳出血、クモ膜下出血、急性冠症候群^{*3}、急性心筋梗塞)、悪性腫瘍(腫瘍病名も記載)
- 4) 腎再生検:腎再生検の有無

再生検ありの場合は以下の情報

生検理由^{*4}(再発、難治、軽快、その他(記載))

ISN/RPS 2003 分類、腎生検日時、腎生検時の年齢、尿定性試験(尿潜血、尿蛋白)、尿沈渣(尿中赤血球数)、尿生化学(尿蛋白定量 g/日、g/gCr)、血清 Cr、血清アルブミン

*1 Cr 1.5 倍化、Cr 2 倍化、腎生検時の Cr と比較して、2 回連続の初回の検査日とする。また脱水、感染などループス腎炎以外の要因による一時的な上昇は除外する。

*2 無症候性ラクナ梗塞は除く。

*3 不安定狭心症、急性心筋梗塞、虚血性心臓性突然死

- *4 再発:ループス腎炎が再発、再燃し、その診断治療のための腎生検
- 難治:治療後も腎炎が軽快しないことより、治療方針変更等のための腎生検
- 軽快:ループス腎炎が軽快し、ステロイドや免疫抑制薬の減量、中止を検討するための腎生検
- その他:上記にあてはまらない場合(理由を記載)

6-3 観察・検査・調査方法

保管中の患者データを用いて追加解析を行う。

6-4 観察・検査・調査スケジュール(観察・検査・調査項目の時系列一覧)

群馬大学医学部附属病院長の許可後に、群馬大学腎臓・リウマチ内科にて保管中のデータを用いて解析する。

(7)副作用、不具合等の報告について

7-1 医薬品又は医療機器を用いる研究において、当該医薬品等の副作用、不具合等によるものと疑われる症例等の発生を知った場合の研究責任者等の対応

本研究では医薬品又は医療機器は用いられないため、該当なし。

7-2 有害事象及び副作用

本研究では医薬品又は医療機器は用いられないため、該当なし。

(8)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

8-1 予測される利益

本研究は既存の情報を用いた研究であるため、研究対象者に直接的な利益は生じない。

8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

本研究は既存の情報を用いた研究であり、研究対象者に対して介入を伴うことがする介入はないため、直接的な不利益は生じない。情報の漏えい洩のリスクは存在する。そのリスクを最小化するために、個人情報管理者を置き、情報の管理に関し細心の注意を払う。

(9)研究の中止基準

9-1 研究対象者ごとの中止基準

- 1) 研究対象者又は代諾者から研究参加取りやめの申し出があった場合
- 2) 研究計画書違反があった場合
- 3) その他、研究責任医師又は研究分担医師が研究を中止すべきであると判断した場合

9-2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1) 臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実や情報が得られた場合
- 3) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

(10)研究対象者の登録方法

「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」で収集保管中のデータを使用することより、新たな登録はなし。

(11) 研究実施期間

研究対象とする期間 2007年1月1日～2012年12月31日の腎生検施行者

研究期間 群馬大学医学部附属病院長の許可後～2027年12月31日
データの利用開始日は2023年12月1日以降

(12) 統計学的事項

12-1 評価項目

12-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

各検討課題に対し、以下の項目を解析する。

【膜性ループス腎炎】

- ・腎予後不良(Cr 1.5倍化)に関する腎生検時のリスク因子

【治療反応性と腎予後】

治療半年後、1年後の治療反応性(寛解、蛋白尿改善)と腎予後(Cr 1.5倍化)の関連性

【高齢者(50歳以上)】

- ・腎予後不良(Cr 1.5倍化)に関する腎生検時のリスク因子

12-1-2 予定症例数

データ収集された498例

12-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

【膜性ループス腎炎】

- ・腎予後(Cr 1.5倍化、Cr 2倍化 or ESRD)、生命予後、重篤合併症の発生頻度
- ・治療内容と腎予後(Cr 1.5倍化、Cr 2倍化 or ESRD)ならびに死亡の関連性
- ・膜性ループス腎炎と増殖性ループス腎炎の腎生検時臨床所見の比較
- ・膜性ループス腎炎と増殖性ループス腎炎の腎予後不良(Cr 1.5倍化、Cr 2倍化 or ESRD)、死亡、重篤合併症の発生頻度の比較

【治療反応性と腎予後】

- ・治療半年後、1年後の治療反応性(寛解、蛋白尿改善)
- ・治療半年後、1年後の治療反応性(寛解、蛋白尿改善)に関する腎生検時の予測因子
- ・治療半年後、1年後の治療反応性(寛解、蛋白尿改善)と腎予後(Cr 2倍化)の関連性
- ・治療内容と治療半年後、1年後の治療反応性(寛解、蛋白尿改善)の関連性
- ・治療内容と腎予後(Cr 1.5倍化、Cr 2倍化)、死亡の関連性

【高齢者(50歳以上)】

- ・腎予後不良(Cr 2倍化 or ESRD)に関する腎生検時のリスク因子
- ・死亡に関する腎生検時のリスク因子
- ・腎予後(Cr 1.5倍化、Cr 2倍化 or ESRD)、死亡と治療内容の関連
- ・高齢者と非高齢者の腎生検時臨床所見の比較
- ・高齢者と非高齢者の腎予後不良(Cr 1.5倍化、Cr 2倍化 or ESRD)、死亡、重篤合併症の発生頻度の比較

12-2 解析方法

- 1) 各パラメーターの集計と群間比較:
連続変数は平均値、標準偏差または中央値、四分位範囲 (IQR) で示し、群間比較は t 検定 (2 群間)、ANOVA 検定/Tukey-Kramer 法 (3 群以上)あるいは Mann-Whitney 検定、Wilcoxon 符号付順位和検定 (2 群間)、Kruskal-Wallis 検定/Steel-Dwass 法 (3 群以上)。カテゴリ変数は、頻度、割合で示し、群間比較する場合は、Fisher 直接法 (2 群間)、Fisher 直接法を Holm 法で補正 (3 群以上)
- 2) 腎予後、生命予後の解析:
生存解析には Kaplan-Meier 法
各グループでの比較は log-rank test による検定を行い、3 群以上は Holm 法で補正
- 3) 腎予後、生命予後に寄与する因子の解析:
Cox 比例ハザードモデルによる単変量、多変量解析 (ハザード比、95%信頼区間の解析)
- 4) 合併症、寛解に寄与する因子の解析:
ロジスティック回帰分析による単変量、多変量解析 (オッズ比、95%信頼区間の解析)

12-3 中間解析と研究の早期中止

本試験では中間解析を実施しない。

(13) 病院長 (研究機関の長) への報告内容及びその方法

研究責任医師は、以下の項目に該当する場合には、文書により病院長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- ② 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- ③ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- ④ 「重篤な有害事象」が発生した場合
- ⑤ 研究計画書を変更する場合
- ⑥ 研究を終了 (中止の場合を含む。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく病院長及び臨床研究審査委員会に報告する
- ⑦ 研究責任医師、研究分担医師の変更を行う場合
- ⑧ 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う「有害事象」の発生状況を年 1 回病院長及び臨床研究審査委員会に報告する
- ⑨ その他

病院長は①、②若しくは③の報告を受けた場合には、必要に応じて、臨床研究審査委員会の意見を聴き、速やかに研究の中止、原因究明等の適切な対応を取る。この場合、臨床研究審査委員会が意見を述べる前においては、必要に応じ、研究責任医師に対し、研究の停止又は暫定的な措置を講じるよう指示する

(14) 症例報告書 (CRF) の取り扱い

今回の調査では新たな CRF は使用しない。

(15) 倫理的事項

15-1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、研究の科学的な質及び結果の信頼性並び

に倫理的妥当性を確保する。

15-2 インフォームド・コンセントの手順

「適切な同意を受けることを省略し、当該研究の実施についての情報を研究対象者等に通知又は容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)」による。研究内容の情報は、日本腎臓学会および群馬大学のホームページへの掲載により、研究対象者が容易に知りうる状況に置く。

15-3 同意説明文書の内容

「適切な同意を受けることを省略し、当該研究の実施についての情報を研究対象者等に通知又は容易に知り得る状態に置き、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)」によるため、同意説明文書は作成しない。

15-4 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護

個人情報の保護に関する法律、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス(個人情報保護委員会 厚生労働省 平成 29 年 4 月 14 日制定)、国立大学法人群馬大学個人情報保護規則、国立大学法人群馬大学保有個人情報管理規定、群馬大学医学部附属病院診療情報管理規定、群馬大学医学部附属病院の保有する診療関連個人情報管理規定の関連規則を遵守し、個人情報とプライバシーを保護する。

群馬大学医学部附属病院の個人情報管理者は、個人情報の加工のほか、加工に当たって作成した対応表等の管理、廃棄を適切に行い、個人情報が含まれている情報が漏えいしないよう厳重に管理する。

15-5 研究内容の公開

研究対象者等が容易に知り得る状態に置く事項

- 1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧(又は入手)ならびにその方法
※他の研究対象者(患者)の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限る。
- 2) 研究対象者(患者)の個人情報についての開示およびその手続
- 3) 研究対象者(患者)の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- 4) 研究対象者(患者)から提供された試料・情報の利用に関する事項
 - ① 試料・情報の利用目的および利用方法
 - ② 利用し、または提供する試料・情報の項目
 - ③ 利用する者の範囲
 - ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 - ⑤ 研究対象者(患者)またはその代理人の求めに応じて、研究対象者(患者)が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

(16) 研究に関する登録

「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」は、UMIN に既に登録されている(ID 000024090)。本研究は介入を伴わないものであり、追加の解析に関する新たな登録は予定していない。

(17) 健康被害に対する補償・賠償

該当事項はない。

(18) 予測される医療費(研究対象者の負担)

本研究は通常健康保険の範囲内で行われた観察・検査、使用薬剤等のデータを収集したものである。研究対象者(患者)の健康保険はすでに適用されており、新たな医療費は発生しない。

(19) 研究対象者に対する金銭の支払

研究対象者への謝礼の支払いはない。

(20) 研究資金の拠出元

研究責任医師廣村桂樹の教室運営費にて行う。

(21) 利益相反

本研究の利害関係については、群馬大学については群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得て行う。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つ。研究代表者の廣村桂樹は、SLEの治療薬を販売する旭化成株式会社から講演料、グラクソスミスクライン株式会社から講演料、コンサルト料を受けている。

(22) 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂にあたっては、臨床研究審査委員会で改訂内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。

(23) 研究に係る試料及び情報等の保管

23-1 研究に係る試料及び情報等の保管

本研究に関する情報の保管期限は研究終了報告書提出日から10年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から10年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管する。

23-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

本研究で使用する「成人ループス腎炎の予後に関する観察研究(コホート研究)」のデータは本研究にのみ使用し、将来さらにその先の研究に使用する際には、J-RBRの二次研究にあらためて申請する。

23-3 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管について

本研究に関する各施設からの登録患者情報は、J-RBRの患者登録情報として各施設で対照表を使用して管理をする。対照表の保管期間は、J-RBR研究の指針に従う。

(24) 研究により得られた結果等の取扱い

研究で得られる結果は、研究対象者の健康等にとって重要な事実となるものではないと考えられ、研究対象者に知らせることは行わない。

(25) 研究成果の帰属と結果の公表、研究の終了

25-1 研究成果の帰属

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者及び日本腎臓学会に帰属する。

25-2 結果の公表

研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表する。結果は日本腎臓学会や米国腎臓学会等への学会発表と、英文誌への論文発表を行う。

25-3 研究の終了

研究責任医師は、研究を終了(中止の場合を含む。以下同じ。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。

(26)研究の外部委託について

研究に関する業務の外部委託は行わない。

(27)研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

研究分担医師：池内秀和（職名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科部内講師）

連絡先

群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科科

住所：群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号：平日（外来） 027-220-8172

夜間・休日（北7階病棟） 027-220-8170

(28)研究組織及び連絡先

28-1 研究責任医師

氏名：廣村桂樹

所属機関名：群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

職名：教授

28-2 研究分担医師

氏名：池内秀和

所属機関名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科

職名：病院講師

氏名：今井陽一

所属機関名：群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

職名：大学院生

28-3 個人情報管理者

氏名：小板橋るみ子

所属機関名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科

職名：技官

(29) 参考資料、文献リスト

- 1) 令和 2 年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数. 難病情報センターホームページ
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>
- 2) Hidekazu Ikeuchi, Hitoshi Sugiyama, Hiroshi Sato, Hitoshi Yokoyama, Shoichi Maruyama, Masashi Mukoyama, Hiroki Hayashi, Tatsuo Tsukamoto, Michio Fukuda, Kunihiro Yamagata, Eiji Ishikawa 11, Keiko Uchida, Yuji Kamijo, Naoki Nakagawa, Kazuhiko Tsuruya, Yoshihisa Nojima, Keiju Hiramura. A nationwide analysis of renal and patient outcomes for adults with lupus nephritis in Japan. Clin Exp Nephrol. 2022; 26(9):898-908.

(30) 付録

該当なし

「人を対象とする生命科学・医学系研究についての情報公開文書」

研究課題名：J-RBR を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に関する観察研究（コホート研究）：追加解析

・はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）は、本来、病原体から体を守る免疫に異常が生じ、全身の臓器が障害を受ける病気です。発熱、倦怠感、関節痛、赤い発疹（顔面など）などの症状とともに、腎臓、肺、中枢神経などの内臓にも障害が生じます。

特に腎臓が障害されることが多く、SLEによる腎障害はループス腎炎と呼ばれます。初期にはたんぱく尿や尿潜血が出現し、進行すると高度のたんぱく尿が出て全身がむくんだり、腎機能が悪化して透析が必要になったりすることもあります。

ループス腎炎にはさまざまな組織障害のタイプがあり、各タイプによって腎炎の進行の仕方や治療薬への反応が異なることが海外の研究で明らかになってきました。しかし、日本人のデータはまだ十分ではありません。

そこで私たちは「J-RBR* を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に関する観察研究」を行いました。この研究では日本腎生検レジストリーに登録されているループス腎炎の患者さんを対象に、腎生検時の臨床所見や組織所見と治療後の腎機能の状態や死亡・合併症の有無などの関係を調査し、学会や論文等に解析結果を発表しております。

今回は前回の研究で収集した情報を利用し、より詳細な解析を行います。

* J-RBR（Japan Renal Biopsy Registry、日本腎生検レジストリー）：腎生検を実施した患者さんのデータを登録する、日本腎臓学会が管理するデータベース

・研究に用いる情報の利用目的と利用方法について

研究を行う際には、診断や治療の過程で記録された病名、投薬内容、検査結果など健康に関する情報（以下、「情報」と呼びます）を用います。ここでは、今回の研究で利用する情報についてご説明します。

前回の研究では、各医療機関の電子カルテから、年齢、性別、腎生検所見、検査結果などの情報を収集しました。電子カルテから抽出した情報は、匿名化（どの研究対象者の試料であるか直ちに判別できないよう、加工あるいは管理され

たもの)され、各施設の研究担当者が大学病院医療情報ネットワークセンター (UMIN) の運営する症例登録システムを通じて群馬大学腎臓・リウマチ内科研究室に提供しました。これらの情報をもとにループス腎炎の臨床所見や組織所見、そして治療後の腎機能の状態や死亡・合併症の有無について解析を行い、論文を公表しました。収集した情報は群馬大学腎臓・リウマチ内科で電子データとして保管されています。今回の研究では、わが国のループス腎炎の特徴をより詳しく調査するため、追加の解析を行います。

・研究の対象となられる方

2007年1月1日から2012年12月31日に腎生検を受けループス腎炎と診断され、日本腎生検レジストリーに登録され方のうち、「J-RBR を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に関する観察研究 (コホート研究)」に参加した全国のお患者さん498名が対象となります。

研究対象となることを希望されない方は、相談窓口(連絡先)へお知らせください。希望されなかった方の情報は研究には使用いたしません。ただし、対象となることを希望されないとのことご連絡が、学会・論文等に公表されることになった後になった場合、ご希望に添えない可能性があることをご理解いただきますようお願いいたします。

・研究期間

研究期間は群馬大学医学部附属病院長の許可日から2027年12月31日までです。データの利用開始日は2023年12月1日以降とします。

・研究に用いる情報の項目

対象者の診療録より年齢、性別、身体所見、検査結果(血液検査、臨床検査画像、病理組織検査結果)、治療内容が既に収集してあります。これらは匿名化された情報として保管されており、今回の研究に使用します。

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

今回利用する情報は既に登録・収集されたものであり、この研究を行うことで患者さんに余分な負担が生じることはありません。経済的負担や謝礼もありません。

・個人情報の管理について

個人情報の漏洩防止のため、群馬大学病院の患者さんの情報は、群馬大学大学院腎臓・リウマチ内科学研究室で個人を特定できる情報を削除し、データの数字化やデータファイルの暗号化といった厳格な対策を実施しています。これにより第三者が個人情報を閲覧できないようにしています。群馬大学以外の患者さんの情報は、各施設で個人情報を削除した上で、UMINが運営する症例登録システム内にある日本腎生検レジストリーのデータベースに登録されています。そこから収集した匿名化された情報は群馬大学腎臓・リウマチ内科に保管されており、その情報を用いて解析します。

本研究の実施過程及びその結果の公表（学会・論文等）においては、患者さんを特定できる情報は含まれません。

・情報の保管及び廃棄

この研究で用いる情報は、群馬大学大学院腎臓・リウマチ内科学研究室（臨床研究棟2階集会室、ネットワークから分離されたコンピュータ内、管理責任者：小板橋るみ子）で保管します。保存期間は研究終了後10年、あるいは、本研究に関連した論文の公表日から10年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管します。情報を廃棄する際は、データ削除ソフトを使用して削除します。

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合でも、特許権等は日本腎臓学会に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

この研究は、群馬大学医学腎臓・リウマチ内科学教室の運営費によってまかなわれます。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われたいのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。群馬大学では研究代表者の廣村桂樹は、全身性エリテマトーデスの治療薬を販売する旭化成株式会社から講演料、グラクソスミスクライン

株式会社から講演料とコンサルト料を受けています。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会を設置しており、この委員会において、科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、各実施機関の管理者の許可を得ています。

・研究組織について

この研究は以下のように体制で実施します。

研究責任医師

氏名：廣村桂樹

所属機関名：群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

職名：教授

研究分担医師

氏名：池内秀和

所属機関名：群馬大学大学院医学部附属病院腎臓・リウマチ内科

職名：病院講師

氏名：今井陽一

所属機関名：群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

職名：大学院生

・研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

診療情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じ

ることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

職名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科病院講師

氏名：池内秀和

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel：027-220-8166

上記の窓口では、問合せ・苦情等の他、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 ※他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
 - ①試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 - ②利用し、または提供する試料・情報の項目
 - ③利用する者の範囲
 - ④試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
 - ⑤研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

研究課題名「J-RBR を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に関する観察研究（コホート研究）：追加解析」に関する情報公開

1. 研究の対象

本件の対象者は、2007年1月1日から2012年12月31日に腎生検を受けループス腎炎と診断され、日本腎生検レジストリー（J-RBR）に登録された方です。

2. 研究目的・方法・研究期間

研究目的：

ループス腎炎にはさまざまな組織障害のタイプがあり、各タイプによって腎炎の進行の仕方や治療薬への反応が異なることが海外の研究で明らかになってきました。しかし、日本人のデータはまだ十分ではありません。

そこで私たちは「J-RBR を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に関する観察研究」を行いました。この研究では日本腎生検レジストリーに登録されているループス腎炎の患者さんを対象に、腎生検時の臨床所見や組織所見と治療後の腎機能の状態や死亡・合併症の有無などの関係を調査し、学会や論文等に解析結果を発表しております。今回は前回の研究で収集した情報を利用し、より詳細な解析を行うことを目的とします。

研究方法：

前回の研究で収集し群馬大学腎臓・リウマチ内科で電子データとして保管されている患者さんの情報を利用して、追加解析を行います。

研究期間：実施承認日 ～ （西暦）2027年12月31日

データ利用開始日：（西暦）2023年12月1日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

前回の研究では、各施設の診療録より、年齢、性別、身体所見、検査結果（血液検査、臨床検査画像、病理組織検査結果）、治療内容などの情報を抽出しました。これらの情報は、匿名化（どの研究対象者の試料であるか直ちに判別できないよう、加工あるいは管理されたもの）され、各施設の研究担当者より大学病院医療情報ネットワークセンター（UMIN）の運営する症例登録システムを通じて群馬大学腎臓・リウマチ内科研究室に提供されました。今回はこれらの既に提供され、群馬大学に保管された情報を使用します。

4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

職名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科病院講師

氏名：池内秀和

連絡先：〒371—8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel：027-220-8166

研究責任者：

職名：群馬大学医学部附属病院腎臓・リウマチ内科病院教授

氏名：廣村桂樹

連絡先：〒371—8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel：027-220-8166

西暦2023年09月28日

医師主導臨床研究に関する指示・決定通知書

研究責任医師
廣村 桂樹 殿群馬大学医学部附属病院長
齋藤 繁

西暦2023年09月15日に申請のあった医師主導臨床研究について、下記のとおり決定したので通知します。

記


1. 臨床研究課題名	J-RBR を利用したわが国の成人ループス腎炎の予後に関する観察研究（コホート研究）：追加解析			
2. 研究実施体制	研究責任 医師	氏名： 廣村 桂樹	所属部局・診療科名： 大学院医学系研究科 腎臓・リウマチ 内科学	職名： 教授
	研究分担 医師	氏名： 池内 秀和	所属部局・診療科名： 医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科	職名： 病院講師
		氏名： 今井 陽一	所属部局・診療科名： 医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科	職名： 大学院 生
3. 臨床研究期間	病院長許可日 ～ 西暦2027年12月31日			
4. 予定研究対象者数	研究全体 研究機関において	498名 38名		
5. 保険外併用療養費 制度及び規制上の取 扱い	保険外併用療養費制度における区分 <input type="checkbox"/> 先進医療A <input type="checkbox"/> 先進医療B <input type="checkbox"/> 患者申出療養 <input checked="" type="checkbox"/> 保険診療 <input type="checkbox"/> その他 規制上の取扱い区分 <input type="checkbox"/> 臨床研究法第2条に定める臨床研究 認定臨床研究審査委員会名： <input type="checkbox"/> 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究（臨床研究法第2条第2項に定める特定臨床研究） <input type="checkbox"/> 製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究（臨床研究法第2条第2項に定める特定臨床研究） <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究（努力義務）（臨床研究法第2条第1項に定める臨床研究） <input checked="" type="checkbox"/> 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 <input type="checkbox"/> その他			

6. 許可事項	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床臨床研究実施の適否 <input type="checkbox"/> 臨床臨床研究継続の適否 <input type="checkbox"/> 研究計画書の変更 <input type="checkbox"/> 重篤な有害事象の発生 <input type="checkbox"/> 新たな安全性に関する情報の入手 <input type="checkbox"/> 逸脱に対する承認 <input type="checkbox"/> その他
7. 許可日	西暦2023年09月28日
8. 指示・決定事項	<input checked="" type="checkbox"/> 許可する <input type="checkbox"/> 許可しない <input type="checkbox"/> 保留
9. 備考	

なお、本決定通知書に対して異議がある場合は、7日以内に事務局に文書でご連絡ください。



A nationwide analysis of renal and patient outcomes for adults with lupus nephritis in Japan

Hidekazu Ikeuchi¹ · Hitoshi Sugiyama² · Hiroshi Sato³ · Hitoshi Yokoyama⁴ · Shoichi Maruyama⁵ · Masashi Mukoyama⁶ · Hiroki Hayashi⁷ · Tatsuo Tsukamoto⁸ · Michio Fukuda⁹ · Kunihiro Yamagata¹⁰ · Eiji Ishikawa¹¹ · Keiko Uchida¹² · Yuji Kamijo¹³ · Naoki Nakagawa¹⁴ · Kazuhiko Tsuruya¹⁵ · Yoshihisa Nojima¹ · Keiju Hiromura¹ 

Received: 9 November 2021 / Accepted: 21 April 2022 / Published online: 12 May 2022
© The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Nephrology 2022

Abstract

Background The prognosis of lupus nephritis (LN) has improved following the introduction of effective immunosuppressive therapy and progress in supportive care. This study examined recent renal and patient prognosis for adults with LN in Japan.

Methods We conducted a nationwide retrospective cohort study of LN patients who received a renal biopsy between 2007 and 2012 that were registered in the Japan Renal Biopsy Registry. Of 623 registered adults with LN from 25 institutions and their affiliated or community hospitals, 489 were eligible for this study.

Results The median age at renal biopsy was 39 years, and 82.2% of patients were female. Renal biopsies were performed in 348 patients with new-onset LN, 106 with relapse LN, and 35 with refractory LN. The distribution of ISN/RPS 2003 Classes was as follows: I 1.6%; II 5.3%; III (\pm V) 27.0%; IV (\pm V) 47.0%; V 18.4%; VI 0.6%. During the median observation period of 63.8 months, 36 patients (7.3%) reached a doubling of serum creatinine or end-stage kidney disease (ESKD), and 28 patients (5.7%) died. The 5 year renal and patient survival rates were 93.9% and 94.7%, respectively. Multivariate analysis revealed body mass index (BMI) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were independent risk factors for a doubling of serum creatinine in ESKD. Age and eGFR were independent risk factors for death.

Conclusion Recent prognosis for adults with LN are relatively good in Japan. Risk factors for impaired renal function are BMI and eGFR at renal biopsy, while age and eGFR are risk factors for death.

Keywords Systemic lupus erythematosus · Renal prognosis · End-stage kidney disease · Patient prognosis

✉ Keiju Hiromura
hiromura@gunma-u.ac.jp

¹ Department of Nephrology and Rheumatology, Gunma Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

² Department of Medicine and Clinical Science, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama, Japan

³ Clinical Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

⁴ Department of Nephrology, Kanazawa Medical University School of Medicine, Uchinada, Japan

⁵ Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁶ Department of Nephrology, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto, Japan

⁷ Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

⁸ Division of Nephrology and Dialysis, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital, Osaka, Japan

⁹ Department of Cardio-Renal Medicine and Hypertension, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

¹⁰ Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

¹¹ Department of Cardiology and Nephrology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

¹² Department of Nephrology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

¹³ Department of Nephrology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

¹⁴ Division of Cardiology, Nephrology, Pulmonology and Neurology, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

¹⁵ Department of Integrated Therapy for Chronic Kidney Disease, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Introduction

Lupus nephritis (LN) is one of the most critical complications of systemic lupus erythematosus (SLE). Over half a century ago, patients with severe LN often developed end-stage kidney disease (ESKD) and died [1]. Since then, the therapeutic management of LN has advanced considerably with the introduction of effective immunosuppressive treatments to active LN and progress in supportive care [2–4]. These changes have improved renal and patient survival in LN [3, 4].

Although several reports describe renal and patient prognosis of LN from a single center or a single center and its affiliated or community hospitals, there has been no nationwide study of LN prognosis in Japan [5–10]. We previously reported the relationship between the clinical features of LN and renal histology according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification using the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) [11]. We showed that Class IV-G (\pm V) was the most prevalent form of LN in Japan and that it was associated with a severe clinical renal presentation at renal biopsy [11]. However, only clinical findings at the time of renal biopsy were registered in the J-RBR. Therefore, we attempted to conduct a retrospective cohort study examining renal and patient prognosis in Japan by obtaining clinical data from patients with LN who were registered in the J-RBR.

Materials and methods

Study design and patient selection

We conducted a nationwide retrospective cohort study to examine the prognosis of LN in Japan (UMIN 000,024,090). The patient selection process is shown in Fig. 1. Between January 1, 2007, and December 31, 2012, 18,463 patients were registered in J-RBR. Among 18,463 patients, 887 patients were registered as LN from 69 institutions and their affiliated or community hospitals [11]. Among the 69 institutions, 25 institutions and their affiliated or community hospitals participated in this study, accounting for 623 registered LN patients. Application of the inclusion and exclusion criteria (outlined below) removed 125 patients, leaving 498 patients eligible for this study. Nine patients were further excluded due to the timing of their biopsy, which was not any of the following: new-onset LN, relapse LN, or refractory LN. Refractory LN was defined as a renal biopsy performed three months after treatment initiation because of an insufficient

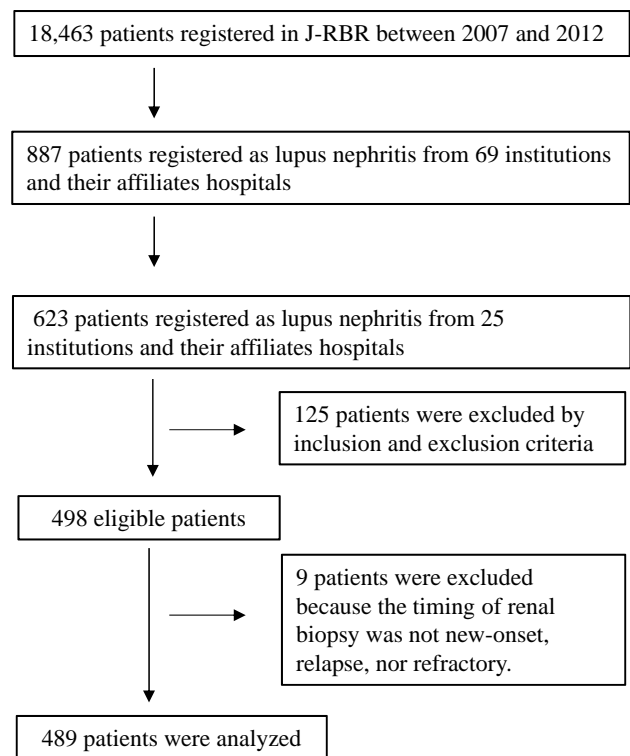


Fig. 1 Flow chart showing the selection of 489 lupus nephritis patients. J-RBR, Japan Renal Biopsy Registry

response to the treatment. Finally, 489 patients were included in the analysis of this study.

The patient inclusion criteria were as follows: (1) registered in the J-RBR before September 17, 2013, with a histological diagnosis of LN; (2) received a renal biopsy between January 1, 2007, and December 31, 2012; (3) 18 years of age or older at the time of the biopsy; (4) fulfilled four or more of the 1997 American College of Rheumatology (ACR) criteria for the classification of SLE [12]; (5) were Japanese. Patient exclusion criteria were as follows: (1) no medical records at six months or later after the renal biopsy, except for patients who had a 50% increase in serum creatinine (S-Cr), developed ESKD requiring renal replacement therapy, or died within six months; (2) insufficient biopsy sample for diagnosis with the ISN/RPS classification; (3) patients who were inappropriate for the study as determined by the investigator; (4) patients who declined to participate in the study.

Data collection

All data were collected between October 1, 2016, and July 31, 2017. Renal biopsy tissues were evaluated at each institution according to the ISN/RPS 2003 criteria for LN [13]. Urinary red blood cell (RBC) scores were determined using urinary sediment as previously reported, and included: 0, 0

cells/hpf; 1, more than 0 but less than five cells/hpf; 2, equal to or more than five but less than 10 cells/hpf; 3, equal to or more than 10 but less than 30 cells/hpf; 4, equal to or more than 30 cells/hpf. In the absence of urinary sediment data, the hematuria score was determined by dipstick testing and scored as follows: 0 (-); 1 (\pm); 2 (1+); 3 (2+); 4 (3+) [11]. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the estimation equation for Japanese adults [14]. Body mass index (BMI) was calculated as weight/height². Nephrotic syndrome was defined as a) urinary protein ≥ 3.5 g/day or 3.5 g/gCr and b) serum albumin ≤ 3.0 g/dL. Rapidly progressive glomerulonephritis syndrome (RPGN) was defined when there was rapidly progressing

renal failure from several weeks to several months (approximately > 30% decline in eGFR within three months) and urinary findings of nephritis, such as hematuria, proteinuria, and casts.

Evaluation of primary and secondary outcomes

The primary outcome was impaired renal function, as indicated by a doubling of S-Cr from baseline levels or ESKD. Among several prespecified secondary outcomes (UMIN 000,024,090), the following were examined in this study: (1) ESKD requiring renal replacement therapy, (2) a 50% increase in S-Cr, (3) death, (4) cardiovascular diseases, and

Table 1 Clinical findings at renal biopsy

	All (n = 489)	New-onset (n = 348)	Relapse (n = 106)	Refractory (n = 35)	P Value
Age (years)	39 [30, 52]	40 [29, 55]	40 [30, 51]	37 [32, 47]	0.618
Gender (Female)	402/498 (82.2%)	280/348 (80.5%)	93/106 (87.7%)	29/35 (82.9%)	0.229
Duration between onset of SLE and renal biopsy (months)	38.2 [3.2, 130.4]	6.5 [2.1, 64.6]	150.8 [99.3, 233.9] ^{#1}	107.2 [66.1, 219.3] ^{#1}	<0.001
Duration between onset of LN and renal biopsy (months)	4.0 [1.3, 45.4]	2.1 [1.1, 4.8]	126.5 [69.2, 182.3] ^{#1}	68.7 [32.7, 142.7] ^{#1,3}	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	22.2 [19.7, 24.4]	22.0 [19.7, 24.5]	22.2 [20.1, 23.7]	21.3 [18.9, 23.8]	0.606
Systolic BP (mmHg)	124 [113, 141]	123 [111, 140]	128 [116, 143]	121 [114, 130]	0.113
Diastolic BP (mmHg)	77 [68, 86]	75 [66, 86]	80 [73, 87] ^{#1}	75 [67, 86]	0.008
Serum creatinine (mg/dL)	0.70 [0.55, 0.96]	0.70 [0.53, 0.95]	0.76 [0.57, 0.96]	0.70 [0.60, 1.20]	0.411
eGFR (mL/min/1.73m ²)	77.4 [54.4, 100.8]	79.1 [54.7, 102.0]	73.0 [55.2, 99.2]	82.1 [46.0, 103.2]	0.543
CKD Stage					
G1	177 (36.2)	130 (37.4)	35 (33.0)	12 (34.3)	0.493
G2	156 (31.9)	113 (32.5)	34 (32.1)	9 (25.7)	
G3a	78 (16.0)	53 (15.2)	20 (18.9)	5 (14.3)	
G3b	42 (8.6)	27 (7.8)	11 (10.4)	4 (11.4)	
G4	27 (5.5)	17 (4.9)	5 (4.7)	5 (14.3)	
G5	9 (1.8)	8 (2.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	
Serum albumin (g/dL)	2.9 [2.3, 3.4]	2.8 [2.2, 3.3]	2.9 [2.4, 3.5]	3.2 [3.0, 3.8] ^{#1,4}	0.001
Serum total cholesterol	215 [174, 263]	200 [164, 259]	235 [208, 269] ^{#1}	225 [197, 254]	<0.001
Urinary protein (g/gCr or g/day)	2.1 [0.90, 4.3]	2.0 [0.9, 4.3]	2.3 [1.2, 4.6]	1.8 [0.6, 3.4]	0.110
Urinary RBC score	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3] ^{#2}	2 [1, 3]	0.015
Anti-phospholipid antibody (pts)	120/393 (30.5%)	93/289 (32.2%)	24/80 (30.0%)	3/24 (12.5%)	0.131
Serum CH50 (U/mL)	20.3 [10.0, 32.1]	16.4 [8.0, 30.0]	24.4 [15.8, 32.6] ^{#1}	36.5 [25.7, 43.3] ^{#1,3}	<0.001
Anti-DNA antibody (pts)	367/461 (79.6%)	264/324 (81.5%)	79/103 (76.7%)	24/34 (70.6%)	0.230
Anti-Sm antibody (pts)	152/385 (39.5%)	119/287 (41.5%)	23/77 (29.9%)	10/21 (47.6%)	0.133
Nephrotic syndrome (pts)	198/489 (40.5%)	138/348 (39.7%)	49/106 (46.2%)	11/35 (31.4%)	0.254
RPGN (pts)	61/489 (12.5%)	51/348 (14.7%)	9/106 (8.5%)	1/35 (2.9%)	0.049
Diabetes mellitus (pts)	36/460 (7.8%)	22/329 (6.7%)	10/100 (10.0%)	4/31 (12.9%)	0.308

SLE systemic lupus erythematosus, LN lupus nephritis, BP blood pressure, eGFR estimated glomerular filtration rate, CKD chronic kidney disease, RBC red blood cell, RPGN rapidly progressive glomerulonephritis syndrome

Data are expressed as median (interquartile range) or number (percentage)

^{#1}P < 0.01 vs New-onset

^{#2}P < 0.05 vs New-onset

^{#3}P < 0.01 vs Relapse

^{#4}P < 0.05 vs Relapse

(5) malignancy. The doubling S-Cr or a 50% increase in S-Cr was determined when observed in two consecutive tests, except when there was a transient increase in S-Cr due to dehydration or infection. The first of the two consecutive tests indicated the day when the doubling of S-Cr or a 50% increase in S-Cr was observed.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR) or mean \pm standard deviation. The median and IQR were used for statistical comparisons because almost all the data had non-normal distributions. Clinical parameters of the two groups were compared using the Mann–Whitney *U*-test for continuous variables, while differences between more than two groups were examined using the Kruskal–Wallis test, followed by *post-hoc* Steel–Dwass tests. Categorical variables were analyzed using Fisher's exact test, and a *post-hoc* Holm's correction was applied for multiple comparisons. Renal and patient survival were analyzed using the Kaplan–Meier method, and differences in the survival curves were compared using a log-rank test. Risk factors for impaired renal function (doubling S-Cr or ESKD) and death were identified using univariate and multivariate Cox proportional hazards models and expressed as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). We selected the clinically important parameters from the clinical experience and past studies for univariate and multivariate analysis because of a limited number of events. Only the variables significantly associated with the outcome ($P < 0.05$) in univariate analysis were included in multivariate analysis. All statistical analyses were considered significant if $P < 0.05$. All statistical analyses were performed using EZR Version 1.53 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), which is a graphical user interface for R (version 3.5.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [15].

Results

Clinical features at the time of renal biopsy and histological findings

The clinical features of all patients at the time of renal biopsy are shown in Table 1, Supplemental Table 1, and Supplemental Table 2a and 2b. Across all patients, the median age at renal biopsy was 39 years old. Median eGFR and urinary protein were 77.4 mL/min/1.73m² and 2.1 g/gCr or g/day, respectively. Nephrotic syndrome was observed in 40.5% of patients, and 12.5% had RPGN. There were 348

patients with new-onset LN, 106 with relapse LN, and 35 with refractory LN. Among these groups, there were significant differences in the duration between the onset of SLE and renal biopsy, the duration between the onset of LN and renal biopsy, diastolic blood pressure, serum albumin, total serum cholesterol, urinary RBC score, serum CH50, and the frequency of RPGN. The histological diagnosis according to the ISN/RPS 2003 classification are shown in Table 2. About half of all patients were ISN/RPS Class IV (\pm V) (47.0%), followed by Class III (\pm V) (27.0%), Class V (18.4%), Class II (5.3%), Class I (1.6%), and Class VI (0.6%).

Treatments received within six months of renal biopsy

The glucocorticoid and immunosuppressants used within the first six months following renal biopsy are summarized in Supplemental Table 3. Most patients (93.6%) received an initiation or intensification of treatment. Glucocorticoid therapy was used in 97.3% of patients, with a median initial dose of 40 mg/day (prednisolone equivalent). Glucocorticoid pulse therapy was performed in 43.6% of patients. The most frequently used immunosuppressant was tacrolimus (42.3%), followed by intravenous cyclophosphamide pulse therapy (21.7%). Of note, more than half of the patients with relapse LN were treated with tacrolimus, which was significantly higher than patients with new-onset LN.

Renal and patient outcomes

Renal and patient outcomes are summarized in Table 3. The median observation period was 63.8 months, during which time 7.3% of all patients showed impaired renal function (a doubling of S-Cr or ESKD). A 50% increase

Table 2 Histological diagnosis according to the ISN/RPS 2003 classification

	All (n = 489)	New-onset (n = 348)	Relapse (n = 106)	Refractory (n = 35)
Class I	8 (1.6%)	7 (2.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Class II	26 (5.3%)	23 (6.6%)	2 (1.9%)	1 (2.9%)
Class III (\pm V)	132 (27.0%)	91 (26.1%)	31 (29.2%)	10 (28.6%)
A	46 (34.8%)	39 (42.9%)	4 (12.9%)	3 (30.0%)
A/C	76 (57.6%)	47 (51.6%)	23 (74.2%)	6 (60.0%)
C	10 (7.6%)	5 (5.5%)	4 (12.9%)	1 (10.0%)
Class IV (\pm V)	230 (47.0%)	162 (46.6%)	55 (51.9%)	13 (37.1%)
A	96 (41.7%)	91 (56.2%)	5 (9.1%)	0 (0%)
A/C	127 (55.2%)	70 (43.2%)	46 (83.6%)	11 (84.6%)
C	7 (3.0%)	1 (0.6%)	4 (7.3%)	2 (15.4%)
Class V	90 (18.4%)	64 (18.4%)	17 (16.0%)	9 (25.7%)
Class VI	3 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0%)	2 (5.7%)

Data are expressed as number (percentage)

in S-Cr was observed in 15.3% of all patients, and 2.9% developed ESKD. Twenty-eight patients (5.7%) died from several causes, including infection ($n = 13$: pneumonia in 8 patients and sepsis in 5 patients), cardiovascular disease ($n = 6$), malignancy ($n = 4$), or other reasons ($n = 5$). Among all patients, there were 24 cardiovascular disease events in 21 patients (4.3%) and 19 cases of malignancy (3.9%).

The Kaplan–Meier survival curves for the doubling of S-Cr or ESKD, ESKD, a 50% increase in S-Cr, and death among the timing of renal biopsy groups are shown in Fig. 2. There were no significant differences in these outcomes between the groups, except for ESKD ($P = 0.005$). Kaplan–Meier curves by renal histology are shown in Fig. 3. There was also no significant difference in these outcomes among the ISN/RPS Classes, except for ESKD ($P = 0.012$). Among all patients, the 5 year survival rates for the doubling

of S-Cr or ESKD, ESKD, a 50% increase in S-Cr, and death were 93.9%, 97.1%, 87.0%, and 94.7%, respectively. The 5-year survival rates in each patient group are shown in Supplemental Table 4.

Risk factors for the deterioration of renal function

We then determined the risk factors for impaired renal function (a doubling of S-Cr or ESKD; Table 4). Univariate analysis showed age, BMI, and eGFR at renal biopsy were significantly associated with impaired renal function among all patients and those with new-onset LN. Multivariate analysis revealed that BMI (HR 1.126, 95% CI 1.019–1.244, $P = 0.019$) and eGFR (HR 0.975, 95% CI 0.959–0.991, $P = 0.002$) in the new-onset LN patients and BMI (HR 1.120, 95% CI 1.036–1.1210, $P < 0.001$) and eGFR (HR 0.972, 95%

Table 3 Primary and secondary outcomes

	All ($n = 489$)	New-onset ($n = 348$)	Relapse ($n = 106$)	Refractory ($n = 35$)	<i>P</i> value
Observation period (mo)	63.8 [50.1, 82.2]	62.4 [50.4, 82.3]	69.2 [50.9, 81.8]	59.7 [42.2, 75.9]	0.312
Doubling S-Cr or ESKD	36 (7.3%)	22 (6.3%)	9 (8.5%)	5 (14.3%)	0.201
ESKD	14 (2.9%)	7 (2.0%)	3 (2.9%)	4 (11.4%) ^{#1}	0.006
50% increase of S-Cr	75 (15.3%)	46 (13.2%)	20 (18.9%)	9 (25.7%)	0.077
Death	28 (5.7%)	22 (6.3%)	2 (1.9%)	4 (11.4%)	0.073
Infection	13 (46.4%) ^{*1}	11 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	
Cardiovascular disease	6 (21.4%)	6 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Malignancy	4 (14.3%)	2 (0.9%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	
Others ^{*2}	5 (17.9%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	
Cardiovascular disease	21 (4.3%) ^{*4}	16 (4.6%) ^{*8}	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0.179
Cerebral hemorrhage	6 (28.6%) ^{*5,6}	6 (31.6%) ^{*5,6}	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Cerebral infarction	11 (52.4%) ^{*6,7}	9 (47.4%) ^{*6,7}	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Arachnoid hemorrhage	1 (4.8%) ^{*5}	1 (5.3%) ^{*5}	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Acute coronary syndrome	5 (23.8%) ^{*7}	5 (26.3%) ^{*7}	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Aortic dissection	1 (4.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Malignancy	19 (3.9%)	15 (4.3%)	3 (2.9%)	1 (2.9%)	0.677
Cervical cancer	6 (31.6%)	5 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	
Lymphoma	2 (10.5%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lung cancer	2 (10.5%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Renal cell carcinoma	2 (10.5%)	1 (6.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	
Others ^{*3}	7 (36.8%)	5 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (100%)	

Data are expressed as number (percentage)

S-Cr serum creatinine, ESKD end-stage kidney disease

^{*1}pneumonia in 8 patients and sepsis in 5 patients

^{*2}accidents in 2 patients, acute respiratory distress syndrome, general debilitation, upper gastrointestinal bleeding

^{*3}brain tumor, colorectal cancer, esophagus cancer, tongue cancer, thyroid cancer, vulva cancer, leukemia

^{*4}24 events in 21 patients

^{*5}One patient had both arachnoid hemorrhage and cerebral hemorrhage

^{*6}One patient had both cerebral hemorrhage and cerebral infarction

^{*7}One patient had both cerebral infarction and acute coronary syndrome

^{*8}19 events in 16 patients

^{#1} $P < 0.05$ vs New-onset

CI 0.959–0.985, $P < 0.001$) in all patients, were independent risk factors for impaired renal function. Kaplan–Meier Curves for impaired renal function by BMI and eGFR levels are shown in Fig. 4a and b. There were significant differences in survival probability between groups for BMI ≥ 25 kg/m² and < 25 kg/m² ($P = 0.031$) and eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m² and < 45 ml/min/1.73m² ($P < 0.001$).

Risk factors for death

Finally, we examined the risk factors for death (Table 5). Univariate analysis showed age and BMI at renal biopsy were significantly associated with death among all patients and those with new-onset LN. Multivariate analysis revealed that age (HR 1.037, 95% CI 1.011–1.065, $P = 0.006$) and

eGFR (HR 0.968, 95% CI 0.951–0.984, $P < 0.001$) in the new-onset LN patients and age (HR 1.042, 95% CI 1.015–1.068, $P = 0.002$) and eGFR (HR 0.970, 95% CI 0.954–0.985, $P < 0.001$) in all patients, were independent risk factors for death. Kaplan–Meier Curves for death by age and eGFR levels are shown in Fig. 4c and d. There were significant differences in survival probability between groups for age ≥ 45 years and < 45 years ($P < 0.001$) and eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m² and < 45 ml/min/1.73m² ($P < 0.0001$). Therefore, patients with chronic kidney disease G3b or more than G3b had an increased risk of poor renal and patient survival.

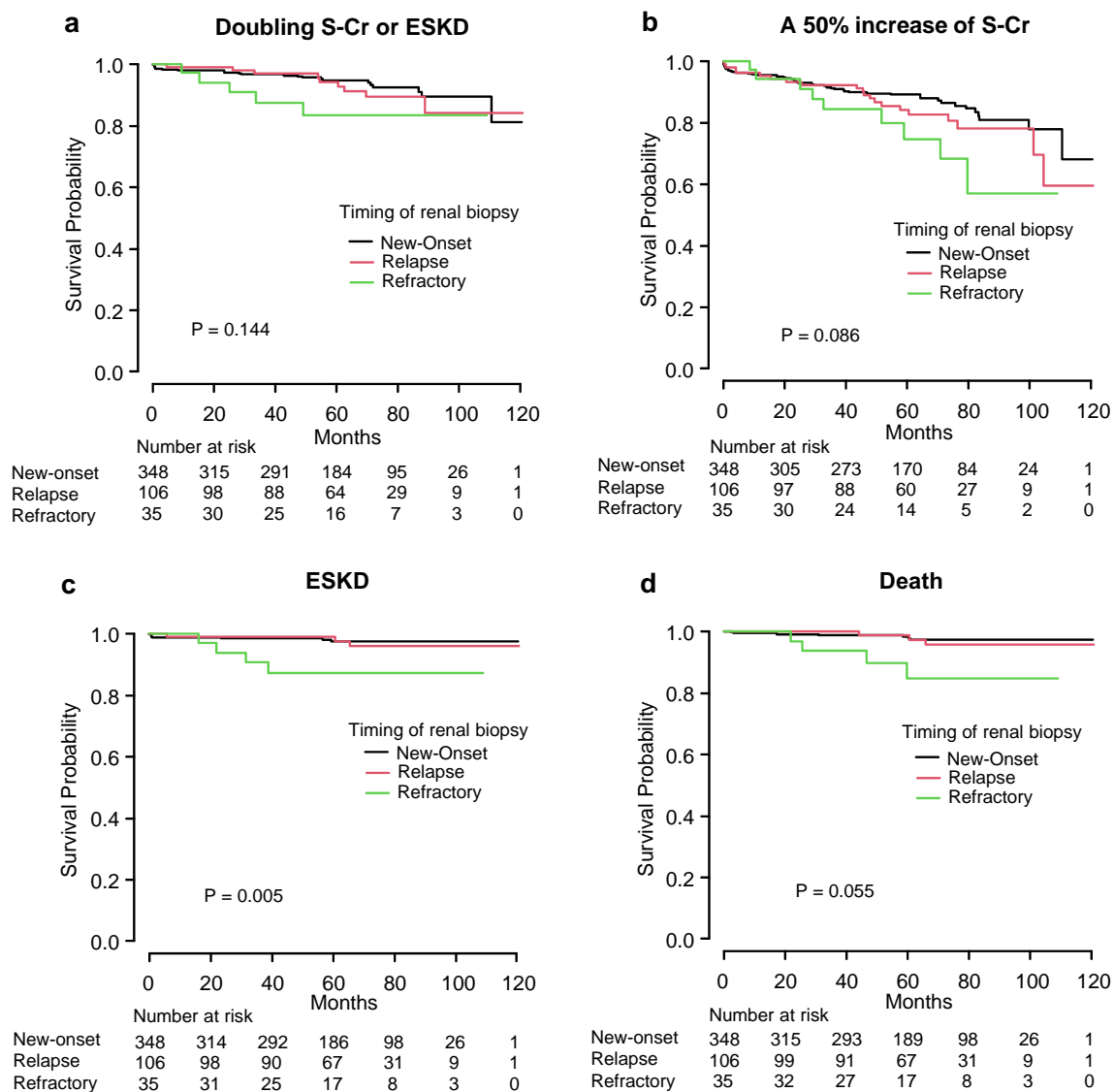


Fig. 2 Kaplan–Meier analysis for renal and patient survival according to the timing of renal biopsy. **a** A doubling of S-Cr or ESKD, **b** A 50% increase in S-Cr, **c** ESKD, **d** Death

Discussion

In this study, we examined recent renal and patient prognosis for LN among Japanese adults. This study included 489 adult patients with LN from 25 institutions and their affiliated or community hospitals who received a renal biopsy between 2007 and 2012 and were registered in the J-RBR. Patients with SLE are likely to receive renal biopsies at university hospitals and major nephrology centers, most of which participate in the J-RBR. Therefore, the data of this study reflects recent “real-world” clinical practices for adult patients with LN who received a renal biopsy in Japan.

Our analysis showed that the 5 year renal survival rate, defined as patients without a doubling of S-Cr or ESKD, was 93.9% in all patients ($n = 489$) and 94.8% in new-onset LN patients ($n = 348$). When the renal survival is defined only as patients without ESKD, the 5-year survival rates increased to 97.1% among all patients and 97.5% in new-onset LN patients. Tektonidou et al. conducted a systemic review and Bayesian meta-analysis to estimate the risk of ESKD among adults with LN between 1971 and 2015. From 187 articles that included 18,309 patients in developed countries, the 5-year risk of ESKD decreased from 16% in 1970–1979 to 11% in the mid-1990s, after which it then plateaued or

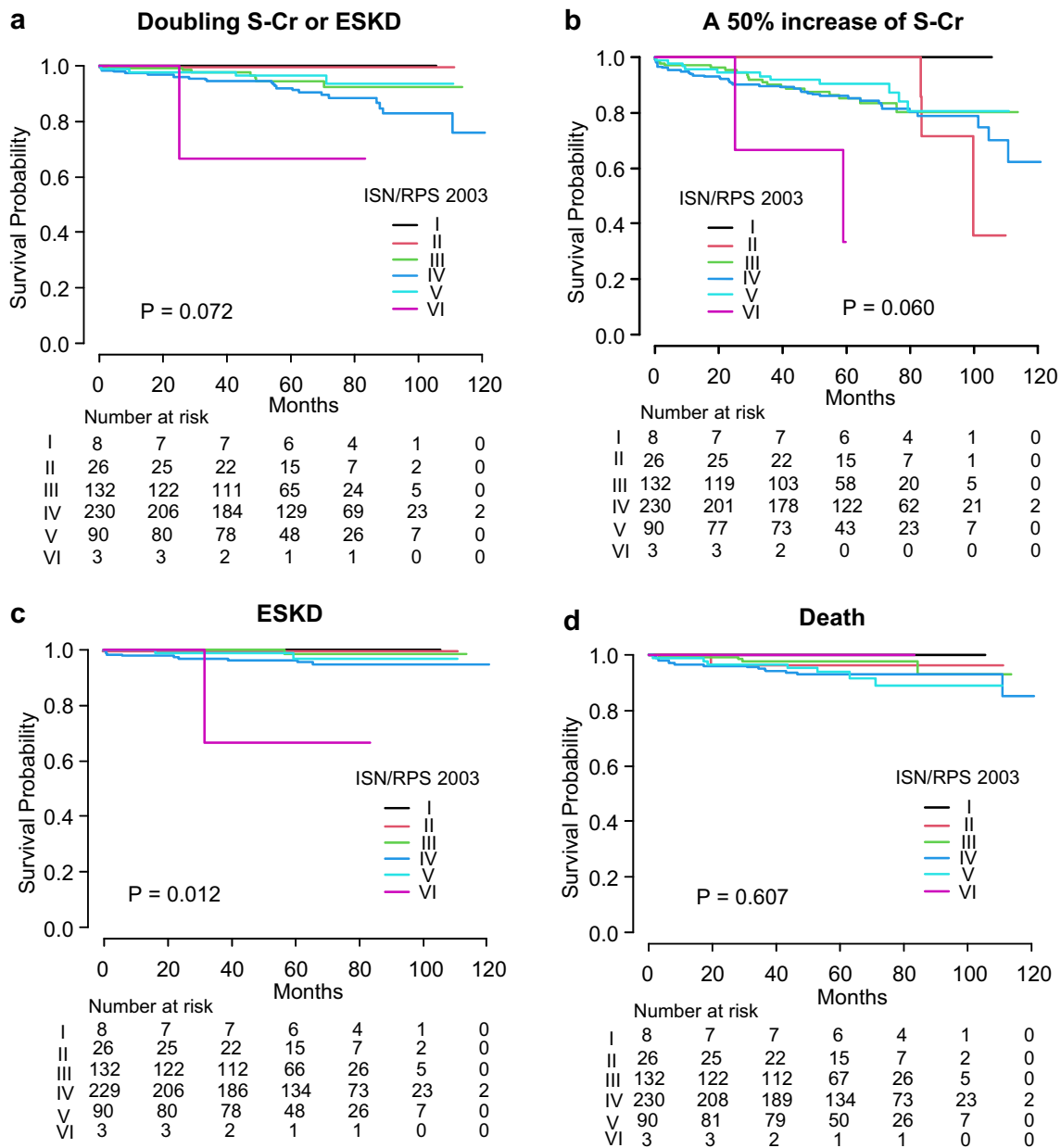


Fig. 3 Kaplan–Meier analysis for renal and patient survival according to the ISN/RPS 2003 classification. **a** A doubling of S-Cr of ESKD, **b** A 50% increase in S-Cr, **c** ESKD, **d** Death

increased marginally [3]. By comparison, the 5 year risk of ESKD was lower in Japan.

In this study, lower eGFR and higher BMI at the time of renal biopsy were identified as independent risk factors for impaired renal function (defined as a doubling of S-Cr or ESKD) in both new-onset LN and all patients with LN. Decreased renal function at the time of renal biopsy has frequently been identified as a risk factor for impaired renal function, not only for patients with LN but also other types of glomerulonephritis [4, 8, 16, 17]. Obesity has also been identified as a risk factor for impaired renal function in chronic kidney diseases or glomerulonephritis, such as IgA nephropathy [18–20]. While obesity is not a common risk factor for impaired renal function in LN, Kang et al. recently reported that among patients with SLE, those who were obese had a higher prevalence of LN compared with non-obese patients, suggesting that obesity is linked with newly developed LN in SLE patients [21]. Hyperfiltration and inflammation associated with obesity were proposed as the underlying mechanisms for obesity-related renal injury [22, 23].

Generally, SLE patients with LN have poorer survival rates than those without LN [24, 25]. Gisca et al. reported that the 5-year mortality rate of LN patients decreased from 24.1% in 1975–1985 to 4% in 1986–1995 before stabilizing for the next 30 years in their hospital in London [26]. Japanese single-center (including associated community hospitals) studies have reported 5-year patient survival rates to be 97.2% or 99.3% [7, 9]. By comparison, our data showed a slightly lower 5-year patient survival rate of 94.7%. This may be because this study involved multiple centers, where LN experiences and treatments may be diverse. In our study, infection was the most frequent

cause of death, accounting for nearly half of all deaths, followed by cardiovascular diseases. Similarly, previous reports have also found infection [27, 28] or cardiovascular disease [25, 29, 30] to be the most frequent cause of death in LN. Differences in the most frequent cause of death between these studies may be due to patient ethnicity or follow-up periods. In our study, the risk factors for death were older age and lower eGFR at the time of renal biopsy, which were also identified as risk factors in previous studies [4, 27, 29]. Prevention and control of infection are essential for improving patient survival, especially for older patients and patients with decreased renal function.

A recent meta-analysis reported that SLE patients had an increased risk of developing malignancies, particularly among Asians and females [31]. In our study, 3.9% of patients developed malignancies over a 63.8 month (median) observation period. Cervical cancer was the most frequent, accounting for one-third of malignancies. The risk of high-grade dysplasia and cervical cancer was 1.5 times higher in rheumatoid arthritis and SLE patients compared to patients without systemic inflammatory diseases [32]. Since the recommendation for the human papillomavirus (HPV) vaccination in the national immunization program was suspended due to vaccine hesitancy in Japan, screening and monitoring for cervical cancer are needed for Japanese female SLE patients without HPV vaccination.

Our study has limitations. First, this was a multicenter retrospective study, and the treatment strategies differed between the institutions. Second, the treatment modalities were somewhat different from international standard therapies. Specifically, the use of several key drugs was limited in this study. Mycophenolate mofetil and hydroxychloroquine

Table 4 Risk factors for impaired renal function (Doubling S-Cr or ESKD) among new-onset patients (a) and all patients (b)

(a) New-onset patients						
Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% CI	P	Hazard ratio	95% CI	P
Age	1.043	(1.016–1.071)	0.002	1.026	(0.9997–1.053)	0.053
Female	0.478	(0.194–1.175)	0.108			
BMI	1.149	(1.049–1.258)	0.003	1.126	(1.019–1.244)	0.019
eGFR	0.970	(0.956–0.985)	<0.001	0.975	(0.959–0.991)	0.002
(b) All patients						
Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% CI	P	Hazard ratio	95% CI	P
Age	1.038	(1.016–1.061)	<0.001	1.018	(0.996–1.040)	0.113
Female	0.508	(0.245–1.056)	0.069			
BMI	1.128	(1.052–1.209)	<0.001	1.120	(1.036–1.210)	<0.001
eGFR	0.968	(0.956–0.98)	<0.001	0.972	(0.959–0.985)	<0.001

S-Cr serum creatinine, ESKD end-stage kidney disease; BMI body mass index, eGFR estimated glomerular filtration rate, CI confidential interval

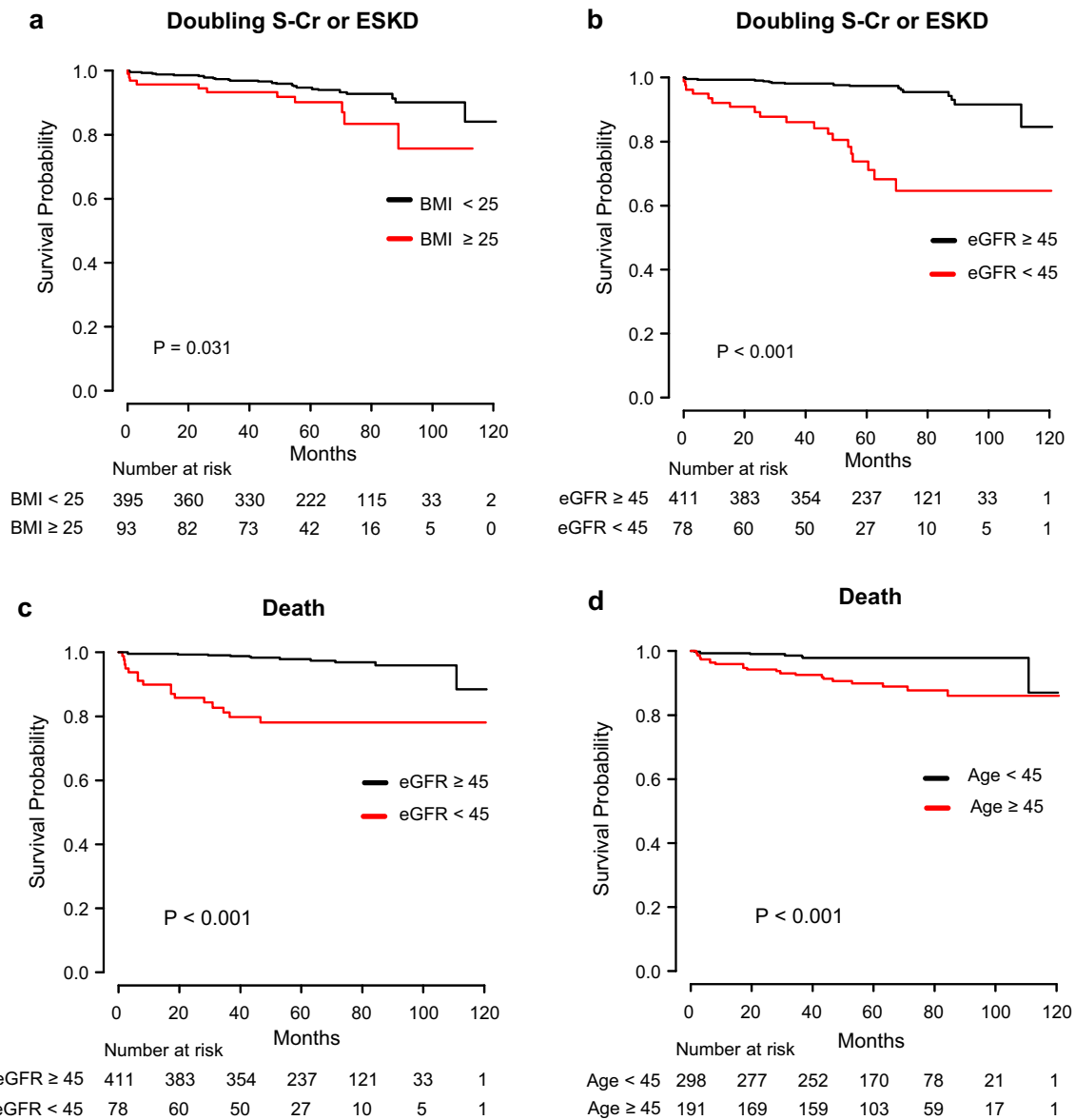


Fig. 4 Kaplan–Meier analysis for renal and patient survival between the two groups. **a** A doubling S-Cr or ESKD between the groups with BMI < 25 kg/m² and ≥ 25 kg/m², **b** A doubling S-Cr or ESKD between the groups with eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m² and < 45 ml/

min/1.73m², **c** Death between the groups with eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m² and < 45 ml/min/1.73m², **d** Death between the groups with age < 45 years old and age ≥ 45 years old

have been covered by Japanese health insurance since 2015. In contrast, tacrolimus was frequently used in this study because it was approved for the treatment of LN in 2007. Third, we selected patients registered in the J-RBR. As such, patients whose renal biopsy was performed by rheumatologists were missing from this study. Fourth, we did not examine the treatment response (remission rate and change of proteinuria) and the effect of medications in this study. We will analyze these parameters in the next paper.

In conclusion, the first nationwide study of adult LN in Japan with a median observation period of 5 years showed relatively good renal and patient survival rates. We identified increased BMI and decreased eGFR as independent risk factors for impaired renal function and older age and decreased eGFR as independent risk factors for death. To improve LN prognosis, treatment plans should be given careful consideration for patients with these risk factors.

Table 5 Risk factors for death among new-onset patients (a) and all patients (b)

(a) New-onset patients						
Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
Age	1.062	(1.033–1.091)	<0.001	1.037	(1.011–1.065)	0.006
Female	0.607	(0.247–1.555)	0.298			
BMI	1.048	(0.959–1.160)	0.333			
eGFR	0.962	(0.9463–0.977)	<0.001	0.968	(0.951–0.984)	<0.001
(b) All patients						
Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
Age	1.066	(1.040–1.093)	<0.001	1.042	(1.015–1.068)	0.002
Female	0.606	(0.257–1.428)	0.252			
BMI	1.048	(0.959–1.146)	0.303			
eGFR	0.962	(0.948–0.976)	<0.001	0.970	(0.954–0.985)	<0.001

BMI body mass index, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *CI* confidential interval

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02232-x>.

Acknowledgements This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Intractable Renal Diseases Research, Research on Rare and Intractable Diseases, and Health and Labor Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. The authors are grateful to all investigators in 25 institutions and their affiliated or community hospitals for participating in this study and collecting data. The lists of institutions and investigators except for the authors are as follows: Gunma Graduate School of Medicine, Maebashi, (Junya Suwa); Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama, Okayama (Yamanari Toshio); Tohoku University, Sendai, Miyagi (Mariko Miyazaki); Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa (Keiji Fujimoto); Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi (Asaka Hachiya); Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto, Kumamoto (Masataka Adachi); Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi (Yukio Yuzawa); Kitano Hospital, Osaka, Osaka (Eri Muso, Tomomi Endo); University of Tsukuba, Tsukuba (Michio Nagata); Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Aichi (Toshiyuki Miura, Ryo Sato, Masashi Mizuno); Mie University Graduate School of Medicine (Tomohiro Murata); Tokyo Women's Medical University, Shinjuku-ku, Tokyo (Kazunori Karasawa); Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano (Aiko Yamada); Asahikawa Medical University Hospital, Asahikawa, Hokkaido (Motoki Matsuki); Kyushu University, Fukuoka, Fukuoka (Toshiko Yoshida, Yuta Matsukuma.); Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Niigata (Ichiei Narita, Yoko Wada); Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi (Naoto Miura, Mai Yamauchi); Iwate Prefectural Central Hospital, Morioka, Iwate (Jun Soma, Kazuhiro Yoshikawa); Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama (Takaki Sasaki, Atsushi Uchida); Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe (Shinichi Nishi, Shunsuke Goto); Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Shizuoka (Satoshi Tanaka); Wakayama Medical University Hospital, Wakayama, Wakayama (Takashi Shigematsu, Masaki Oya, Toru Mima); Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Nagasaki (Tomoya Nishino, Yoko Obata); St. Marianna University,

Kawasaki, Kanagawa (Yugo Shibagaki, Daisuke Ichikawa); Kurume University Hospital, Kurume, Fukuoka (Kei Fukami, Junko Yano).

Declarations

Conflict of interest The authors declare that no conflict of interest exists.

Ethical approval This retrospective cohort study followed the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Japanese Society of Nephrology (Reference number, 34 (32–2)), the Ethics Committee of Gunma University Graduate School of Medicine (Reference number, 27–3), and the Ethics Committee of each institution.

Informed consent Patients were provided with the opportunity to opt out of participating in this study, and all of the study information, including its publication, were provided on each institution's home page.

References

- Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med.* 1964;63:537–50.
- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med.* 1987;83:877–85.
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and bayesian meta-analysis. *Arthr Rheumatol.* 2016;68:1432–41.
- Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation

- and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1318–25.
5. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int.* 2004;66:2382–8.
 6. Kojo S, Sada KE, Kobayashi M, Maruyama M, Maeshima Y, Sugiyama H, et al. Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2009;36:2218–23.
 7. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, et al. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2014;11:1124–32.
 8. Ikeuchi H, Hiromura K, Kayakabe K, Tshilela K, Uchiyama K, Hamatani H, et al. Renal outcomes in mixed proliferative and membranous lupus nephritis (class III/IV+V): a long-term observational study. *Mod Rheumatol.* 2016;26:908–13.
 9. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, Fujikawa K, Horai Y, Matsuoka N, et al. Factors predictive of long-term mortality in lupus nephritis: a multicenter retrospective study of a Japanese cohort. *Lupus.* 2019;28:295–303.
 10. Umeda R, Ogata S, Hara S, Takahashi K, Inaguma D, Hasegawa M, et al. Comparison of the 2018 and 2003 international society of nephrology/renal pathology society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthr Res Ther.* 2020;22:260.
 11. Hiromura K, Ikeuchi H, Kayakabe K, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, et al. Clinical and histological features of lupus nephritis in Japan: a cross-sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Nephrology.* 2017;22:885–91.
 12. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum.* 1997;40:1725.
 13. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241–50.
 14. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:982–92.
 15. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452–8.
 16. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:199–207.
 17. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:633–50.
 18. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004;65:1870–6.
 19. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73:19–33.
 20. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:720–7.
 21. Kang JH, Xu H, Choi SE, Park DJ, Lee JK, Kwok SK, et al. Obesity increases the incidence of new-onset lupus nephritis and organ damage during follow-up in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29:578–86.
 22. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59:1498–509.
 23. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med.* 2017;11:340–8.
 24. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:413–24.
 25. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:252–62.
 26. Gisca E, Duarte L, Farinha F, Isenberg DA. Assessing outcomes in a lupus nephritis cohort over a 40-year period. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:1814–22.
 27. Liu P, Peng Z, Xiang Y, Duan Y, Huang H, Peng Z, et al. Causes and predictors of mortality from lupus nephritis in southern Hunan China. *Mod Rheumatol.* 2021;32:1–16.
 28. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3248–54.
 29. Faurischou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthr Care Res.* 2010;62:873–80.
 30. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-cause and cause-specific mortality trends of end-stage renal disease due to lupus nephritis from 1995 to 2014. *Arthr Rheumatol.* 2019;71:403–10.
 31. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:253–62.
 32. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernandez-Diaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1360–7.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.