

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
全体研究報告書

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

研究代表者

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

研究分担者

榎野 博史	岡山大学	腎臓内科糖尿病内科
草野 英二	自治医科大学	腎臓内科
羽田 勝計	旭川医科大学	病態代謝内科
鈴木 芳樹	新潟大学	腎臓病・糖尿病
古家 大祐	金沢医科大学	内分泌内科
加藤 哲夫	福島県立医科大学	腎臓内科
湯沢 由紀夫	名古屋大学	腎臓内科
安部 秀斉	徳島大学	腎臓内科
奥田 誠也	久留米大学	腎臓内科
篁 俊成	金沢大学	内分泌代謝内科

研究協力者

横山 宏樹	自由が丘横山内科クリニック
馬場園 哲也	東京女子医科大学 内科学（第三）
原 茂子	虎ノ門病院
守屋 達美	北里大学 内分泌代謝内科
井関 邦敏	琉球大学 血液浄化療法部

研究要旨

増加の一途をたどる透析患者の増加に対して、透析導入患者の4割以上を占め、透析導入の原疾患の第1位を占める糖尿病性腎症の透析導入患者を減らすことは喫緊の課題である。本研究で推進する、糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用により、診断および治療に対す総合的なシステムの構築につながる可能性がある。

対象は、非腎生検例も含め、早期腎症から進行した腎症まで幅広く設定し、糖尿病性腎症の全体像をとらえ、本邦のデータ基盤を作成する事とした。そ

の際、尿検体の保存システムをも構築し、糖尿病性腎症の臨床・研究の基盤を整備することとした。レジストリーに関しては、日本腎臓学会が構築・運営している、腎臓病総合レジストリーを用い、二次研究という形で運営する事とした。

3回の全体会議を経て、プロトコルを作成し、平成21年7月22日に金沢大学での倫理委員会の承認を得た。このプロトコルを日本腎臓学会のホームページに掲載し、広く周知すると共に、各研究分担者および協力者においては、各施設での倫理委員会での倫理審査を進めている。同時に、平成21年12月開催の日本腎臓学会の倫理委員会でも審議され、条件付き承認となった。登録は始まったばかりではあるが、平成22年2月20日現在50例の登録が行われており、システムが順調に稼働する事が確認された。

糖尿病性腎症の研究に有用な検体収集を伴ったコホートを構築し、運営を開始した。今後、本研究班の分担研究である、病期分類やバイオマーカー検索、および治療法開発の研究と連携して、本レジストリーが有効に活用されるよう運営を続ける予定である。

A. 研究目的

全世界で糖尿病性腎症ならびにそれに起因する透析患者が増加の一途をたどっている。本邦においても、糖尿病性腎症は1998年以降、慢性透析導入の原因疾患の第1位となっている。2008年には血液透析導入患者約37,000人のうち43%を占めた。血液透析療法導入後の糖尿病患者の予後は極めて不良である。したがって、糖尿病ならびにその合併症の克服は厚生労働行政、医学的、社会的ならびに医療経済上の重要な課題である。しかしながら、本邦では、糖尿病性腎症例の実態把握のための症例登録システム（レジストリー）は整備されておらず、病態の解析、予後改善は未だ不十分である。

この課題を解決するため、早期腎症から顕性腎症にいたる糖尿病性腎症例の尿検体の保存システムを含む長期経過観察可能なレジストリーシステムを構築し、病態解明および治療評価を目的としたコホートを作成することとした。

B. 研究方法

対象は20歳以上の腎症発症前の症例および糖尿病性腎症第1期から第5期の症例を対象とし、糖尿病性腎症を幅広く対象とした。登録に関する注意事項として、以下のものをあげた。

データ登録の時期

患者登録は、糖尿病性腎症の診断がつき、同意が得られた時点で登録する。2次性糖尿病を鑑別するのに必要な情報が揃う前に登録する必要はない。観察項目としては、以下の通りである。

(図1)

1. 登録時および定期的観察点（半年から1年毎）において収集するデータ

患者年齢（生年）、性別、糖尿病歴（登録時）、腎生検日、身長、体重、BMI、血圧、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清蛋白、血清アルブミン値、血糖、HbA1c、血清総コレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪、LDLコレステロール値、尿クレアチニン、尿タンパク、尿アルブミン、尿アルブミン/尿クレアチニンとした。

なお、観察点前後 2 週間内のデータであればよいこととした。

2. 治療に関して収集するデータ

糖尿病治療薬、ACEI/ARB/CCB 使用、高脂血症薬の有無および種類

3. 生活習慣に関して収集するデータ 喫煙状況

4. 予後に関して収集されるデータ

透析導入日、心血管イベント（日、内容）、最終確認日（死亡日）

5. 尿サンプルの収集に関するデータ

各施設において、観察時に尿サンプルを収集した際には、そのサンプルの採取条件、保存条件を記載する。サンプルに関しては、原則-40 度のフリーザーにて各施設で保存する事とした。選択基準としては、

20 歳以上の腎症発症前の症例および糖尿病性腎症第 1 期から第 5 期の症例を対象とした。（図 2）

除外基準としては、

- 1) 20 歳未満の症例.
- 2) 1 型糖尿病の症例
- 3) 2 次性糖尿病の症例（ステロイド投与例、クッシング症候群など）.
- 4) 糖尿病性腎症以外の明らかな腎疾患を有する場合
- 5) その他、試験担当医師が対象として不適当と判断した患者とした。

倫理的な問題に関しては、倫理委員会または治験審査委員会への報告義務として

- 1) プロトコルの変更を行う場合
- 2) 終了若しくは中止する場合
- 3) 実施計画書からの逸脱があった場合をあげた。

統計解析は 金沢大学医薬保健研究域医学系公衆衛生学教室、中村裕之教授と共同で行う。

データおよびサンプルの保存と利

用に関しては、以下のような手順とし、登録時に同意を得る事とした。

収集したサンプルに関しては、原則として本研究終了と同時に破棄する。しかし、患者の同意が得られた場合には研究終了後も適切に保管する。

（図 3）

C. 結果

レジストリーの登録する情報内容、検体収集に関する倫理的な問題等に関して、委員間での頻繁なメール交換および 3 回の全体会議を経て、プロトコルを作成し、運営を開始した。平成 21 年 7 月 22 日に金沢大学での倫理委員会の承認を得た。このプロトコルを日本腎臓学会のホームページに掲載し、広く周知すると共に、各研究分担者および協力者においては、各施設での倫理委員会での倫理審査を進めている。同時に、平成 21 年 12 月の日本腎臓学会の倫理委員会でも審議された。登録開始は始まったばかりではあるが、平成 22 年 2 月 20 日現在 50 例の登録が行われており、システムが順調に稼働する事が確認された。（図 4, 5）なお、糖尿病性腎症関連登録例としては組織診断確定、代謝性疾患に伴う腎障害あるいは CRF/CKD 登録の糖尿病診断有と DM 登録から 458 例

（J-RBR334 例, J-KDR109 例, CRF/CKD 登録 5 例, DM 登録 10 例; 男性 325 例, 女性 133 例; 年齢 14~91 歳, 平均 60.5 歳）であった。

D. 考察

本研究の取り組みにより、早期腎症を含めてレジストリーを構築することにより、コホートが形成され、病態把握、予後改善や有効な治療法開発にむけた総合的なシステムの構築に

つながる可能性がある。このことは将来的に糖尿病性腎症例の福音となり、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減、生命予後の改善はじめ国民の福祉向上に寄与する可能性があり、その社会貢献度は高いと考える。

E. 結論

今後の糖尿病性腎症の研究に有用な検体収集を伴ったコホートを構築し、運営を開始した。今後、本研究班の分担研究である、病期分類やバイオマーカー検索、および治療法開発の研究と連携して、本レジストリーが有効に活用されるよう運営を続ける予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

別紙

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

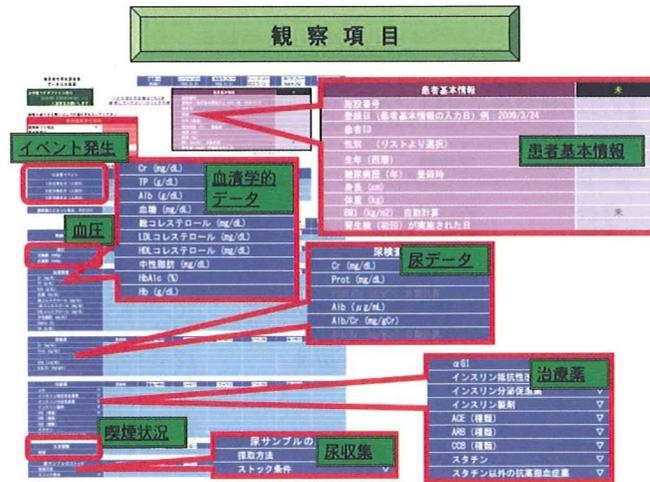


図 2

尿検体の収集について

<研究計画書>

5 尿サンプルの収集に関するデータ
各施設において、観察時に尿サンプルを収集した際には、そのサンプルの採取条件、保存条件を記載する。サンプルに関しては、原則-40度のフリーザーにて各施設で保存する事とする。

今後、「糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発」分科会での利用を念頭に、項目が具体化した段階で再度研究計画書を作成予定。

図 3

登録の流れ

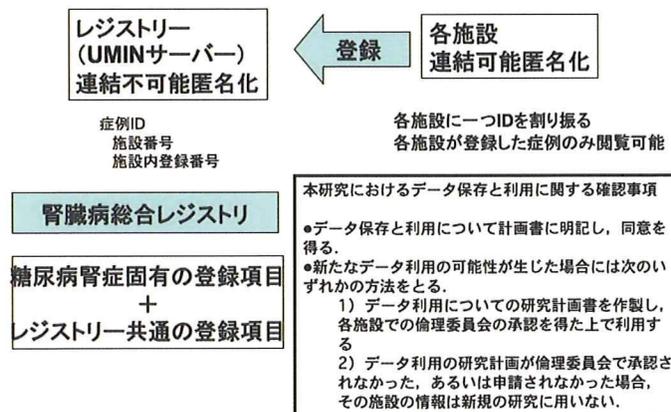
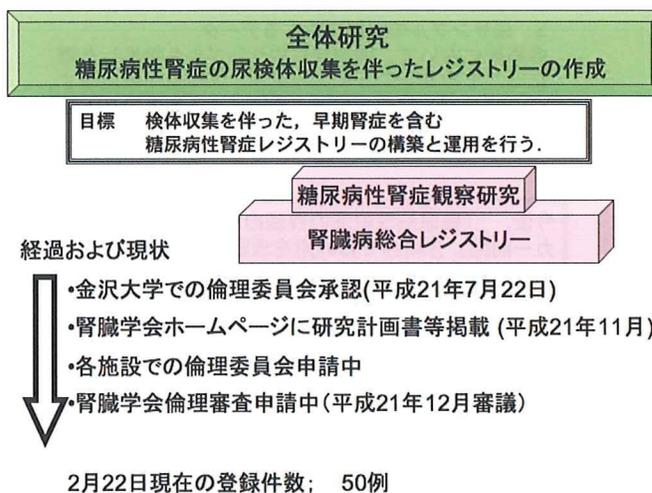


図 4

現在までの登録症例の解析		
2月22日現在の登録、50例、3施設(施設名不明、13例)		
項目	平均値	最大, 最小値
年齢	70.7歳	(47-93)
性別	男性 21例, 女性 18例	未記入11例
BMI	24.0 ± 0.7	(16.7-35.5)
クレアチニン	1.40 ± 0.26 mg/dl	(0.44-6.13)
総タンパク	7.0 ± 0.12 g/dl	(4.9-8.0)
アルブミン	4.0 ± 0.12 g/dl	(2.8-4.8)
HbA1c	7.1 ± 0.4 %	(4.9-12.4)
尿タンパク/Cr	5.3 ± 1.2	(1.78-8.5)
尿Alb/Cr	129.9 ± 66.5	(0-562.9)

図 5



協力研究報告書

腎臓病総合レジストリー（糖尿病性腎症）の構築とその解析

研究協力者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎機能治療学

研究要旨

わが国における糖尿病性腎臓病関連統計および臨床的・疫学的・病理学的研究への応用目的で腎臓病総合レジストリーをインターネット上に構築した。2009年末までに6,476例が登録され、このうち糖尿病性腎症関連登録例として組織診断確定、代謝性疾患に伴う腎障害あるいはCRF/CKD登録の糖尿病診断有とDM登録から458例（J-RBR334例、J-KDR109例、CRF/CKD登録5例、DM登録10例；男性325例、女性133例；年齢14～91歳、平均60.5歳）が抽出された。組織学的確定281例の臨床診断は、代謝性疾患に伴う腎障害108例（38.4%）、ネフローゼ症候群75例（26.7%）、ネフローゼ症候群＋代謝性疾患に伴う腎障害36例（12.8%）、慢性腎炎症候群41例（14.6%）とその39.5%がネフローゼ状態を伴う進行例であることが明らかとなった。これを反映して検尿所見では、尿蛋白定性1＋以上が90%以上、平均4.3g/日の高度蛋白尿に加えて、尿潜血陽性を49.5%に認めた。

A. 研究の背景と目的

これまで、わが国の公的機関による糖尿病性腎症登録は行われていなかった。今回、臨床疫学的調査研究システムを作成し、わが国における糖尿病性腎症関連の医療統計の基礎とするとともに臨床的・疫学的・病理学的研究に活用する。その内容は、1) システム構築（総合腎臓病レジストリー構築と運用）と2) システム応用（「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」班における臨床・疫学・病理研究への応用）である。

B. 研究方法

日本腎臓学会会員施設から協力研究員を公募し、インターネットを用いて第三者機関である大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）上に構築した腎臓病総合レジストリーへ症例とデータシートをオンライン登録する。

1. システム構築：症例毎に実施施設名、病理診断施設名、臨床診断、病理組織診断、年齢、性別、身長、体重、尿検査所見（蛋白尿、血尿）、血液検査・腎機能検査所見（血清クレアチニン、総蛋白、アルブミン、コレステロール）、臨床指標（血圧、降圧薬の有無、糖尿病合併）を登録する。これを一次資料として疫学解析を行う。

2. システム応用：各分科会と共同して本システムの応用を促進する研究仕様（二次資料）を策定する。

なお、本レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

C. 研究結果

1. 腎臓病総合レジストリー登録症例：
1) レジストリー全体の解析：症例毎に実施施設名、病理診断施設名、臨床診断、病理組織診断、年齢、性別、身長、体重、尿検査所見、血液検査・腎機能検査所見（血

清クレアチニン，総蛋白，アルブミン，コレステロール）を Web 上で登録し，2009 年 12 月 31 日現在で 6,476 例の登録が行われた。解析を実施した 6,400 例（男性 3,481 例，女性 2,907 例，不明 12 例；年齢 1～99 歳，平均 47.0 歳）の内訳は，腎生検実施例（J-RBR 登録）5,703 例（男性 3,060 例，女性 2,643 例；年齢 1～99 歳，平均 45.7 歳），腎生検未実施重点疾患（J-KDR 登録）650 例（男性 399 例，女性 251 例；年齢 1～94 歳，平均 57.9 歳），CRF/CKD 登録 37 例，DM 登録 10 例であった。このうち糖尿病性腎症関連登録例として組織診断確定，代謝性疾患に伴う腎障害あるいは CRF/CKD 登録の糖尿病診断有と DM 登録から 458 例（J-RBR334 例，J-KDR109 例，CRF/CKD 登録 5 例，DM 登録 10 例；男性 325 例，女性 133 例；年齢 14～91 歳，平均 60.5 歳）が抽出された。

2) 組織学的な糖尿病性腎症確定例の解析：移植腎生検 434 例（7.6%）を含む J-RBR 登録 5,703 例における病因分類（図 1）では，IgA 腎症 1,681 例（29.5%），原発性（一次性）糸球体疾患 1,417 例（24.8%）につい

て糖尿病性腎症 297 例（5.2%）であった。このうち臨床所見を含めて解析可能であった 281 例（男性 201 例，女性 80 例；年齢 27～83 歳，平均 60.0 歳）の臨床診断（図 2）は，代謝性疾患に伴う腎障害 108 例（38.4%），ネフローゼ症候群 75 例（26.7%），ネフローゼ症候群＋代謝性疾患に伴う腎障害 36 例（12.8%），慢性腎炎症候群 41 例（14.6%），慢性腎炎症候群＋代謝性疾患に伴う腎障害 17 例（6.0%），慢性腎炎症候群＋高血圧に伴う腎障害 2 例（0.7%）と腎移植 1 例（0.4%），急速進行性腎炎症候群 1 例（0.4%）であり，組織診断例の 39.5% がネフローゼ状態を伴う進行例であることが明らかとなった。これを反映して検尿所見（表 1）では，尿蛋白定性 1＋以上が 90% 以上であり，定量では平均 4.3g/日と高度蛋白尿を認めた。加えて尿潜血陽性が全体の 49.5% に認められた。さらに臨床検査所見（表 2）では，血清クレアチニン値，血清コレステロール値，HbA1c の上昇と血清総蛋白・アルブミン値の低下が観察された。

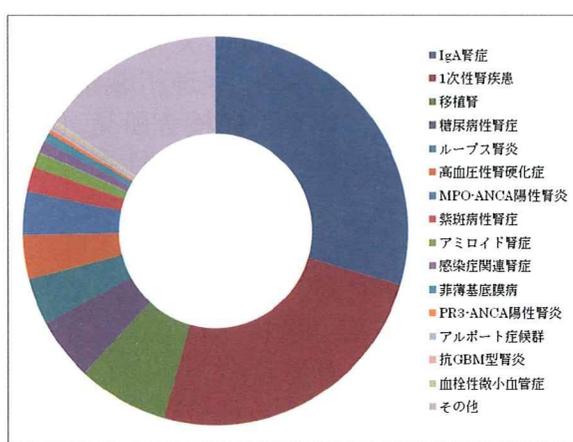


図 1：J-RBR 病理病因分類(5,703 例)

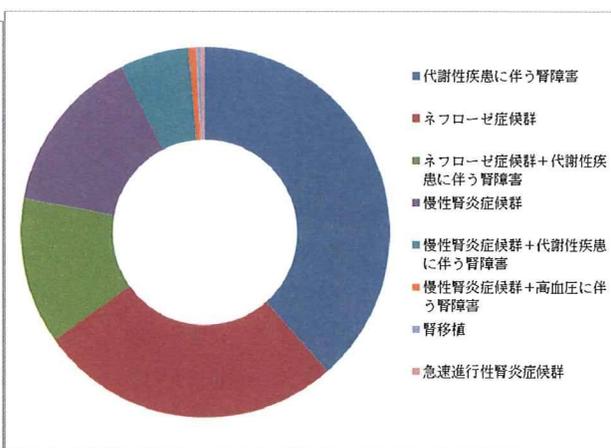


図 2：糖尿病性腎症の組織確定例における臨床診断(281 例)

表1：糖尿病性腎症登録 281 例における検尿所見

	総数	男	女
性別 男：女	281	201	80
年齢 (歳)	59.9±12.3 (27-83)	58.0±13.6 (27-81)	60.6±11.7 (29-83)
尿蛋白定性 (n:281)	(%)	(%)	(%)
(-)	3.6	3.5	3.8
(+/-)	4.6	5.0	3.8
(1+)	7.1	6.5	8.8
(2+)	20.6	21.9	17.5
(3+)	43.4	44.3	41.3
(4+)	20.6	25.0	25.0
尿蛋白定量 (g/日)	4.3±3.1 (0.1-14.5) (n:172)	4.4±3.0 (0.1-13.4) (n:118)	4.0±3.5 (0.1-14.5) (n:54)
尿潜血定性 (n:281)	(%)	(%)	(%)
(-)	23.8	22.4	27.5
(+/-)	26.7	26.9	26.3
(1+)	21.4	19.9	25.0
(2+)	23.1	25.9	16.3
(3+)	5.0	5.0	5.0

表2：糖尿病性腎症登録 281 例における臨床検査所見

	総数	男	女
血清クレアチニン (mg/dL)	1.40±0.96 (0.34-9.66) (n:279)	1.44±1.02 (0.36-9.66) (n:199)	1.31±0.79 (0.34-3.63) (n:80)
血清総蛋白 (g/dL)	6.2±1.2 (n:279)	6.3±1.2 (n:199)	6.0±1.1 (n:80)
血清アルブミン (g/dL)	3.1±0.9 (1.0-4.9) (n:271)	3.2±0.9 (1.1-4.9) (n:192)	2.9±0.8 (1.0-4.6) (n:79)
血清総コレステロール (mg/dL)	227±80 (0.34-9.66) (n:264)	222±77 (93-840) (n:190)	245±84 (100-477) (n:74)
HbA1c (%)	6.7±1.7 (4.0-16.7) (n:142)	6.6±1.3 (4.0-11.0) (n:97)	7.1±2.2 (4.2-16.7) (n:45)

3) ネフローゼ症候群からみた糖尿病性腎症の解析: 臨床分類のネフローゼ症候群およびその他の臨床診断において尿蛋白定量が 3.5g/日以上かつ血清アルブミン値 3.0g/dL 以下もしくは血清総蛋白 6.0g/dL 以下を示した 1,313 例 (J-RBR 登録 1,213 例, J-KDR 登録 100 例; 男 754 例, 女 559 例; 年齢 1~94 歳, 平均 51.7 歳) を抽出した。病因分類では, 原発性 (一次性) 糸球体疾患が 61.0% (IgA 腎症を含むと

66.2%) と最も多く, ついで糖尿病性腎症が 10.7% とその原因の第 2 位を占めた (図 3)。

また, 年齢層別として 10 歳未満, 10 歳~15 歳未満, 15 歳~20 歳未満, 20 歳~40 歳未満, 40 歳~65 歳未満, 65 歳~75 歳未満, 75 歳以上に区別して登録された病因分類 (図 4) を比較するといずれの年齢層別でも一次性糸球体疾患が主体であったが, 40 歳以後に糖尿病性腎症 (15.6~9.6%) の占める割合が増加して

いた。

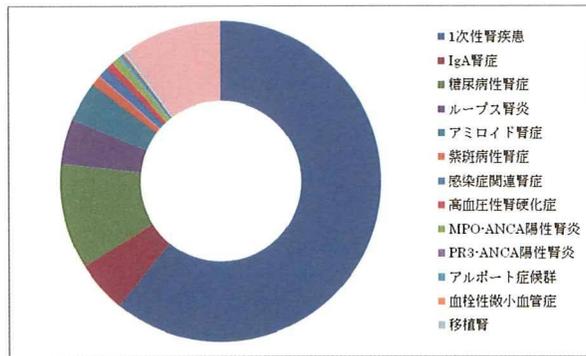


図 3: ネフローゼ症候群(1,197例)における病理病因分類

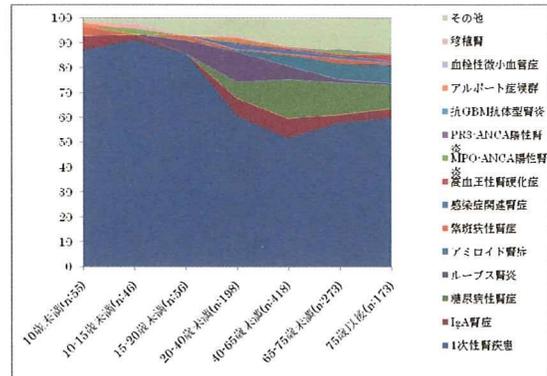


図 4: ネフローゼ症候群(1,197例)における年齢層別の病理病因分類

2. システムの追加構築 (Japan Kidney Disease Registry, J-KDR) とその登録状況: 腎生検を実施していない症例の登録・臨床情報収集を構築した。登録内容は、病理所見を除いて共通項目とした。これまで650例の登録では、慢性腎炎症候群154例(23.7%)、高血圧に伴う腎障害139例(21.4%)、代謝性疾患に伴う腎障害94例(14.6%)、ネフローゼ症候群83例(12.8%)、膠原病・血管炎に伴う腎障害23例(3.5%)、急速進行性腎炎症候群22例(3.4%)が主な臨床診断分類であり、組織診断されていない糖尿病性腎症例が登録された。

3. 臨床・疫学・病理研究への応用:

前向きコホート研究「糖尿病性腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究 (JDNCs 研究) (和田隆志・主任研究者) を作成し、登録を開始した。

D. 考察と結論

このシステムで生検実施・非実施の糖尿病性腎症症例の背景と臨床所見に関する経年的な統計調査を実施することが可能になった。さらに疾患登録コホートの解析より、わが国における小児期から成人期にいたる総ての年齢階層における糖尿病性腎症発症の実態が明らかになるとともに個々の症例の追跡による診療実態調査が可能になると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

横山仁: 腎臓病総合レジストリー. 日医雑誌 (2009) 138 (8) : 1570, 2009

2. 学会発表

横山仁, 田口尚, 杉山斉, 榎野博史: 腎臓病総合レジストリーシステムについて.

日本腎臓学会誌 (2009) 51 (3) : 229, 2009 (学会報告抄録)

今井圓裕: 日本ネフローゼ症候群コホート研究. 日本腎臓学会誌 (2009) 51 (3) : 221, 2009 (学会報告抄録)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2009.1.31 東京
一橋講堂

「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」 レジストリー報告

協力研究員
金沢医科大学医学部腎機能治療学
横山 仁

J-RBR (Japan Renal Biopsy Registry)/J-KDR (Japan Kidney Disease Registry)
「わが国の腎臓病患者における腎生検データベース構築」
日本腎臓学会 腎病理診断標準化委員会・腎臓病総合レジストリー小委員会

- UMIN (大学病院医療情報ネットワーク) INDICE (インターネット情報センター)
- 2007年8月より運用開始
- 全国24施設で腎生検症例データを登録
- 腎臓学会ホームページよりリンク
→UMIN ID/専用パスワードでログイン
- 2009年度より対象施設(研究協力者)を拡大

腎病理(J-RBR)および臨床(J-KDR) registryの構築と運用
腎臓学会ホームページ上の腎臓病総合レジストリー案内

腎臓病総合レジストリーへの参加のお問い合わせ

腎臓病総合レジストリー
(J-KDR: Japan Kidney Disease Registry)

J-RBR/J-KDR 2007-2009

(2007.1.23-2009.12.26)

Total: 6,400 pts

J-RBR: 5,703 pts
J-KDR: 650 pts
CRF/CKD: 37 pts
DM: 10 pts

J-RBR (Japan Renal Biopsy Registry) 登録項目

臨床診断	病理組織診断1(病型分類)	病理組織診断2(病型分類)
急性腎炎症候群	原発性糸球体疾患(IgA腎症を除く)	微小糸球体変化
急速進行性腎炎症候群	IgA腎症	巣状分節性糸球体硬化症
反復性または持続性血尿	糸球体腎炎	膜性腎炎
慢性腎炎症候群	ループス腎炎	メサンギウム増殖性糸球体腎炎
ネフローゼ症候群	MPO-ANCA陽性腎炎	管内増殖性糸球体腎炎
代謝性疾患に伴う腎障害	PR3-ANCA陽性腎炎	顕性増殖性糸球体腎炎(I型, II型)
膠原病・血液病に伴う腎障害	抗GBM抗体型腎炎	Dense Deposit Disease
高血圧に伴う腎障害	高血圧性腎硬化症	半月体形成性壊死性糸球体腎炎
遠位性腎炎	血圧性微小血管症	硬化性糸球体腎炎
急性腎不全	糖尿病性腎炎	腎硬化症
薬剤性腎障害	アミロイド腎症	急性間質性腎炎
腎移植	アルボト症候群	慢性間質性腎炎
その他(備考入力)	非薄基底膜病	急性尿細管壊死
	腎糸球体腎炎	移植腎
	その他(備考入力)	その他(備考入力)

登録項目の分類と確定方法:

- IgA腎症・ループス腎炎・糖尿病性腎炎 → 病型分類より単一に同定 → そのまま確定
- 膜性腎炎・FSGS → 二次性腎炎(ループス型などの除外が必要) → 原発性糸球体疾患に分類された中から確定
- MCNS → 組織が微小変化型であっても他の糸球体疾患の一病型の可能性 → ネフローゼ症候群かつ原発性糸球体疾患に属するものを確定

2009 J-RBR/J-KDR

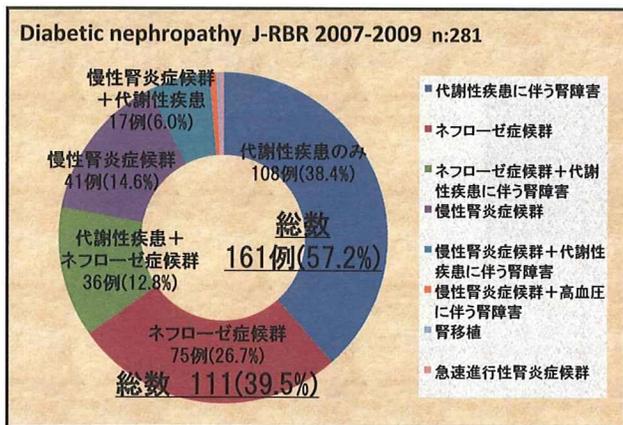
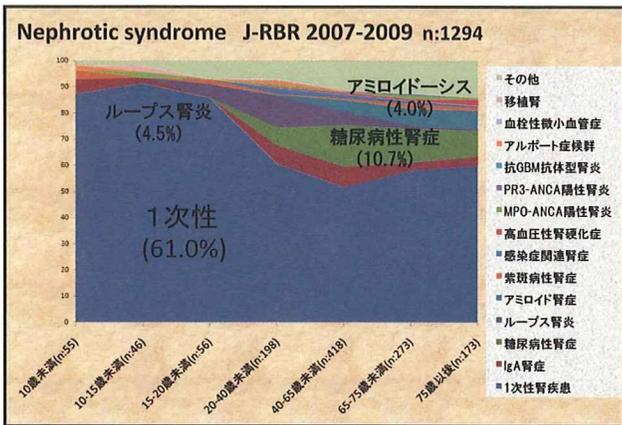
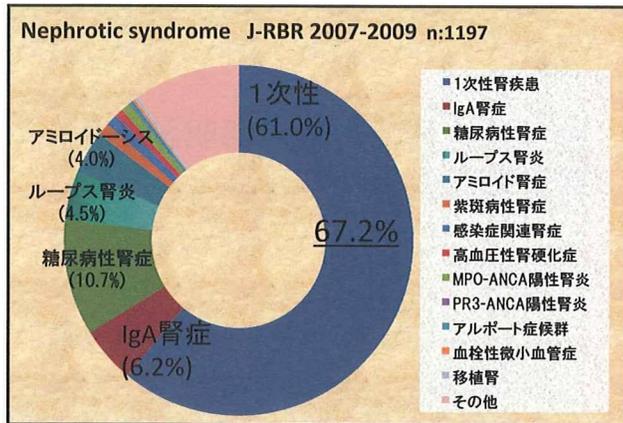
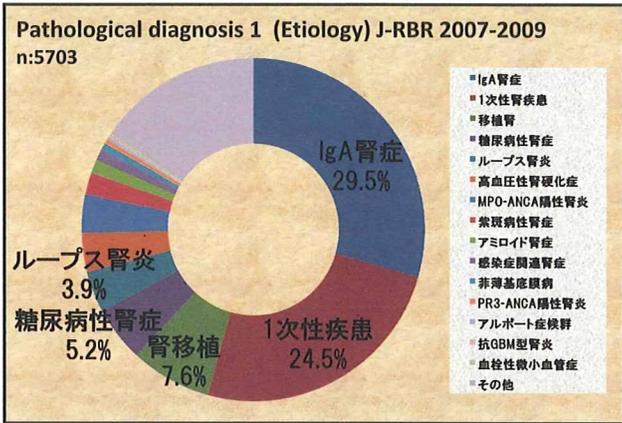
腎臓病患者のインターネット症例登録システム 腎臓病総合レジストリー(J-KDR) 腎生検レジストリー(J-RBR) 2009.12.26:6407例

連続コホート調査

登録データ解析 (一次研究)

腎臓病に関する多施設前向きコホート研究 (二次研究)
JNSCS, J-IDCS, J-IGACS, J-RPGNCS, J-DNCS, J-PKD

診療実態と患者アウトカムに関するエビデンスを発信



Diabetic nephropathy J-RBR 2007-2009 n:281

糖尿病性腎症(病因分類)	総数	男	女
性別 男:女	281	201	80
年齢	59.9±12.3 (27-83)	58.0±13.6 (27-81)	60.6±11.7 (29-83)
尿蛋白定性 (n:281)	(%)	(%)	(%)
(-)	3.6	3.5	3.8
(+/-)	4.6	5.0	3.8
(1+)	7.1	6.5	8.8
(2+)	20.6	21.9	17.5
(3+)	43.4	44.3	41.3
(4+)	20.6	25.0	25.0
尿蛋白定量 (g/日)	4.3±3.1 (0.1-14.5) (n:172)	4.4±3.0 (0.1-13.4) (n:118)	4.0±3.5 (0.1-14.5) (n:54)
尿潜血定性 (n:281)	(%)	(%)	(%)
(-)	23.8	22.4	27.5
(+/-)	26.7	26.9	26.3
(1+)	21.4	19.9	25.0
(2+)	23.1	25.9	16.3
(3+)	5.0	5.0	5.0

Diabetic nephropathy J-RBR 2007-2009 n:281

糖尿病性腎症:281例	総数	男	女
血清クレアチニン(mg/dL)	1.40±0.96 (0.34-9.66)	1.44±1.02 (0.36-9.66)	1.31±0.79 (0.34-3.63)
	(n:279)	(n:199)	(n:80)
血清総蛋白(g/dL)	6.2±1.2	6.3±1.2	6.0±1.1
	(n:279)	(n:199)	(n:80)
血清アルブミン(g/dL)	3.1±0.9 (1.0-4.9)	3.2±0.9 (1.1-4.9)	2.9±0.8 (1.0-4.6)
	(n:271)	(n:192)	(n:79)
血清総コレステロール(mg/dL)	227±80 (0.34-9.66)	222±77 (93-840)	245±84 (100-477)
	(n:264)	(n:190)	(n:74)
HbA1c(%)	6.7±1.7 (4.0-16.7)	6.6±1.3 (4.0-11.0)	7.1±2.2 (4.2-16.7)
	(n:142)	(n:97)	(n:45)

糖尿病性腎症の臨床病理学的検討

研究協力者

古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部

研究要旨

【背景・目的】糖尿病性腎症の病理学的所見と臨床所見との関連に関して検討を行った。

【対象と方法】対象は、1985年1月～2009年3月の間に金沢大学にて、糖尿病性腎症と診断し、腎生検所見が明らかな69例（男性47例、女性22例）とした。

【結果】腎生検時における69例の平均年齢は55歳であり、平均観察期間は83か月であった。糖尿病の診断より腎生検までの罹病期間は平均11年であった。腎生検時の臨床所見に関しては、平均HbA1c値8.3%、平均尿蛋白排泄量2.9g/日、平均クレアチニン値1.16mg/dlであった。腎生検所見は、びまん性病変が65例と最も多く、細動脈硬化症を57例に認めた。観察期間内の転帰は、透析導入が19例で、非導入例と比較して糸球体・間質病変が高度であった。

【考察】腎生検を施行し得た69例の腎病理所見および腎生検時の基礎的データが得られた。今後経時的な臨床指標との関連等に付いてデータを収集し、病理所見とこれらの関連について検討を加える予定である。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の病理学的所見としては、びまん性病変，結節病変，浸出病変などの糸球体病変の他，動脈硬化などの血管病変も認められる。

これら腎病理学的所見と蛋白尿および腎機能障害といった臨床所見，特に長期におよぶ臨床所見との関連に関しての知見は十分ではない。このような知見は、糖尿病性腎症の腎病理の進展機序を解明するだけでなく、治療標

的を解明する上でも重要である。そこで、本件研究では、腎病理を臨床所見の関連に付き検討を行う事を計画した。

B. 研究方法

対象は、1985年1月～2009年3月の間に金沢大学にて、糖尿病性腎症と診断した症例のうち、臨床所見と腎生検所見が明らかな69例（男性47例、女性22例）とした。症例は、腎生検台

帳より抽出し、臨床情報に関しては、カルテを参照した。初年度は、腎生検時のデータを中心に収集した。次年度以降に関しては、腎生検前あるいは生検後のデータに関しても収集を行い、経時的な臨床指標との関連を検討する事とする。

(倫理面への配慮)

患者データは、連結可能匿名化して管理している。対応表は管理者が、金庫内で管理している。

C. 結果

初年度である本年は、症例の選出および基礎データの確認を行った。腎生検時における69例の平均年齢は55歳であり、平均観察期間は83か月であった。糖尿病の診断より腎生検までの罹病期間は平均11年であった。腎生検時の臨床所見に関しては、平均HbA1c値 8.3%、平均尿蛋白排泄量 2.9g/日、平均クレアチニン値 1.16mg/dl、平均総蛋白値 6.2g/dl、平均アルブミン値 3.6g/dl、平均総コレステロール値 230.7mg/dlであった。腎生検所見は、びまん性病変を65例、結節性病変を38例、滲出性病変を14例、メサンギウム融解を22例、細動脈硬化症を57例に認めた。合併症として、網膜症を59例、神経障害を63例に認めた。大血管障害は、脳血管疾患を6例、冠動脈疾患を17例、末梢動脈疾患を5例に認めた。観察期間内の転帰は、透析導入が19例で、非導入例と比較して糸球体・間質病変が高度であった。個体死は5例で、死因は

心疾患、ARDS、敗血症、胆石胆嚢炎、不明が各1例であった。

D. 考察

現時点で腎生検を施行し得た69例の腎病理所見および腎生検時の基礎的データおよび合併症、腎死あるいは個体死のエンドポイントに対するデータが得られた。今後経時的な臨床指標との関連等に付いてデータを収集し、病理所見とこれらの関連について検討を加える予定である。

E. 結論

糖尿病性腎症の臨床病理学的検討を行うための、69例の症例データベースを作成する事ができた。平均観察期間は83か月、糖尿病の診断より腎生検までの罹病期間は平均11年と長期の経過をを追える集団であった。今後、これら臨床データを収集すると共に、臨床所見と病理所見の関連を検討する予定である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析】

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析に関する研究

分科会長	羽田勝計	旭川医科大学
研究分担者	槇野博史 草野英二 鈴木芳樹 加藤哲夫	岡山大学 自治医科大学 新潟大学 福島県立医科大学
研究協力者	横山宏樹 馬場園哲也 原茂子 守屋達美 荒木信一 井関邦敏	自由が丘横山内科クリニック 東京女子医科大学 虎ノ門病院 北里大学 滋賀医科大学 琉球大学

研究要旨

本分科会の研究目的は、より病態・予後を反映した新たな糖尿病性腎症病期分類への改訂にむけた提言を行う事である。本研究班全体の、腎臓病総合レジストリーを用いた前向き研究と平行して、既に存在する本邦を代表する前向き観察研究の結果のメタ解析を行うプロトコールを作成し、データ収集の作業に入った。今後、メタ解析を行う予定である。

A. 研究目的

本分科会では、現在用いられている糖尿病性腎症病期分類（蛋白尿（アルブミン尿）とGFR（Ccr）による分類）とCKDステージ分類（eGFRによる分類）の関係を解析するとともに、問題点を明らかにし、両者の整合性がとれた新たな糖尿病性腎症病期分類への改訂にむけた提言を行う事を目的としている。

B. 研究方法

本分科会の研究目的を達するためには、種々の進行度の症例を長期に観察する研究が必要である。本研究

では、この問題に対処するため、全体研究として、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを用いた前向き研究を開始し、全国的な大規模コホートを作成すべく登録を開始した。一方、本分科会では、全国に存在する長期に観察されたコホートの協力を得て、メタ解析を行う事を計画した。

対象は早期腎症から進行した腎症まで幅広く設定し、本邦における糖尿病性腎症の全体像をとらえる事とした。その中でも、糖尿病性腎症病期分類とCKDステージ分類との乖離が存在する、蛋白尿が陰性でeGFR

が低下した症例、および蛋白尿が多いにも関わらずeGFRが保たれている症例の予後については、特に注目して解析することとした。病期分類を策定するに当たり、病期が反映すべき項目として、蛋白尿・アルブミン尿の進展および糸球体濾過量

(GFR)の経時的な進展が基本であり、死亡率および心血管イベントや腎症以外の糖尿病合併症の発症も病期が適切に反映する必要があると考え、これらを主要評価項目とした。試験デザインとしては、多施設共同による事前登録のコホート研究とし、メタ解析を行うこととした(図に概略を示す)。なお、できるだけ詳しい解析ができるように、クロス集計表作成のための、Excelファイルを作成し、個人情報を含めずに、層別解析をするためのフォーマットを作成した。倫理的な問題に関しては、各コホートの倫理委員会の判断を尊重する事とした。統計解析は、金沢大学医薬保健研究域医学系公衆衛生学教室、中村裕之教授と行う予定である。

C. 研究結果

現時点で、糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)コホート、Japan Diabetes Complications Study(JDCS)コホート、沖縄県コホート、虎ノ門検診コホート、東京女子医科大学コホート、および滋賀医科大学コホートの協力のもと行われる予定である。また、頻繁なメール・数回の小ミーティングおよび3回の全体会議を経て、プロトコールを作成した。特に、情報提供に関する倫理的な問題に十分な配慮を行う

点は、繰り返し議論した。同時にメタ解析を行うに当たり、中村裕之教授らと共に統計解析が可能なシステムを作成した。これまでに、金沢大学での倫理審査が終了し、現在、情報提供施設でも倫理審査進められるように準備中である。今後、各コホートからの情報を集計し、メタ解析を進める予定である。

D. 考察

蛋白尿(アルブミン尿)とGFRの二次元の座標軸を念頭に、糖尿病性腎症の予後・病態やリスクをよりの確に表す新規病期分類を策定する事を目標として解析を進める事とする。まず、コホートのデータを収集・解析する事により、eGFRおよびアルブミン尿・蛋白尿に関する基礎的検討をし、腎症進展および予後に与える影響について明らかにする予定である。

E. 結論

既に存在する、前向き観察研究のメタ解析を行うプロトコールを作成し、糖尿病性腎症病期分類改定に向けた基礎データを作成する準備を行っている。

F. 健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産の出願・登録状況

なし

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析

最終目標；各コホートの基礎的データを検討し、病期分類の改訂にむけた提言を行う。

糖尿病罹病期間と糖尿病性腎症病期分類（アルブミン尿，蛋白尿による分類）およびCKD病期分類（GFRを主体とした分類）の関係を解析するとともに問題点を明らかにし，その整合性をはかる。

多施設共同による事前登録のコホートスタディ（メタ解析）の作成

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

経時的な蛋白尿の増加スピード

経時的なeGFRの低下スピード

イベント発生（心血管イベント，透析導入，個体死など）

解析のための因子

登録時のeGFR，登録時の蛋白尿，インスリン治療の有無

層別化する因子

性，年齢(歳)，HbA1c (%)