

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】

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

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

安部 秀斉 徳島大学大学院ヘルスケア・バイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野
今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学
北村 博司 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

研究協力者

荒木 信一 滋賀医科大学内科学講座 (糖尿病・腎臓・神経内科)
井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域
上杉 憲子 筑波大学医学医療科 腎血管病理
上田 善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター
中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学
中山 昌明 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学部門
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 虎の門病院腎センター
久野 敏 福岡大学医学部 病理学教室
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部
森 潔 京都大学大学院医学研究科・内分泌代謝内科
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

山本 格 新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設 構造病理学分野
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック

研究要旨

糖尿病とその合併症である糖尿病性腎症の克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的、医療経済に加えて、厚生労働行政の喫緊の課題である。また、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、増加の一途をたどる透析医療においても重要な課題である。

本研究班では、2009年より開始された「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（Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)）」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーと密接に連携し、長期に利用可能なデータベースとして、拡充・整備した。本レジストリーは、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象としており、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。

2012年12月末までに17施設から574例が登録され、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例登録が確認された。また、本研究は定期的な経過観察を行う計画となっており、236例の経時データ入力の確認された。また、尿検体の保存も進められた。

このレジストリーの取り組みが、糖尿病性腎症の病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。今後も経過観察のデータ集積を継続し、日本腎臓学会や関連学会と密接に連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態解析や予後評価を行う予定である。このレジストリーは、臨床的、疫学的、ならびに病理学的な研究と密接に関連させて、推進するものとする。さらに、レジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカー候補の validation も順調に進行している。

A. 研究目的

透析医学会の報告によると、2011年の新規透析導入患者の原疾患は、糖尿病性腎症が44.2%、腎硬化症が11.7%を占めており、糖尿病性腎症例ならびに高血圧、高齢化を背景とした腎硬化症例が増加している。糖尿病性腎症および腎硬化症の克服にむけて、疫学、治療および予後を把握する必要がある。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）が整備されておらず、病態の解析や予後調査は未だ不十分である。

この課題を解決するために、本研究班は、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の保存を含めて、長期経過観察が可能なレジストリーシステムの運用を継続・拡充することにより、病態解明、予後改善や有効な治療法開発につながることを目的とした。

B. 研究方法

2009年より開始された「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（Japan Diabetic Nephropathy

Cohort Study (JDN-CS))」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、長期に利用可能なデータベースとして拡充・整備した。

本レジストリーは、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」および文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。バイオマーカー検索に用いる尿検体は、医学研究目的に用いられることについて同意を得た対象者より採取し、連結可能匿名化後に保存した。また、本研究のプロトコルは、日本腎臓学会ならびに各施設の臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

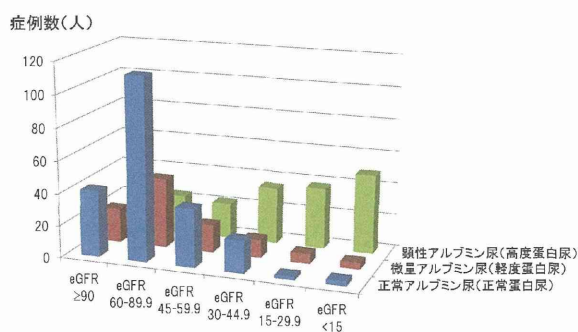
本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリー (JDN-CS) は、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの二次研究として構築・拡充された。本レジストリーには、2012年12月末までに17施設から574例が登録された。登録症例の内訳は、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例が登録されていることが確認された (図1、図2)。

図1 登録時患者背景と血液検査所見 (n=574)

- 性別 : 男性 372 例, 女性 202 例
- 腎生検施行 : 19 例
- 尿検体収集 : 321 例

検査項目	n				
年齢	573	64.8 ± 11.3	(23 - 93)		歳
糖尿病罹病期間	507	14.1 ± 10.0	(1 - 50)		年
BMI	537	24.9 ± 4.2	(15 - 40)		kg/m ²
収縮期血圧	561	130.1 ± 18.3	(80 - 201)		mmHg
拡張期血圧	573	73.2 ± 11.8	(40 - 120)		mmHg
血清クレアチニン値	549	1.5 ± 1.5	(0.3 - 11.5)		mg/dl
血清総蛋白値	549	6.9 ± 0.8	(3.7 - 9.1)		g/dl
血清アルブミン値	543	3.9 ± 0.6	(1.4 - 6.1)		g/dl
総コレステロール値	493	183.6 ± 44.5	(65 - 370)		mg/dl
LDLコレステロール値	478	103.4 ± 32.8	(23 - 263)		mg/dl
HDLコレステロール値	545	51.1 ± 17.9	(20 - 160)		mg/dl
中性脂肪値	561	142.2 ± 91.6	(30 - 799)		mg/dl
血糖値	571	150.0 ± 59.7	(50 - 431)		mg/dl
ヘモグロビンA1c値	567	7.0 ± 1.4	(4.2 - 13.5)		%
ヘモグロビン値	562	12.7 ± 2.1	(6.2 - 19.1)		g/dl

図2 登録時のアルブミン(蛋白)尿と推算GFR



本レジストリーは定期的な経過観察を行う計画となっており、2012年12月末までに236例の経時データが登録された。6ヶ月後ならびに12ヶ月後の時点では、観察開始時と比較して、腎機能や尿アルブミン(尿蛋白)には変化を認めなかった(図3)。イベント発生数は、透析導入が12例、心血管疾患発症が2例、死亡が2例であった。腎予後(透析導入)に関連する因子としては、ヘモグロビン低値と総コレステロール高値が抽出された(図4)。今後も経過観察のデータ集積を継続し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。

図3 6ヶ月後, 12ヶ月後の腎機能とアルブミン(蛋白)尿には変化を認めなかった

	登録時		6か月後		12か月後	
収縮期血圧値	130.5	± 16.3	129.9	± 16.8	131.4	± 17.8
拡張期血圧値	74.4	± 11.2	73.6	± 10.2	74.3	± 10.7
血清Cr値	1.2	± 0.9	1.2	± 0.9	1.3	± 1.2
推算GFR値	61.1	± 25.8	60.1	± 25.6	59.7	± 26.2
血清総蛋白値	7.1	± 0.6	7.1	± 0.6	7.1	± 0.6
血清アルブミン値	4.0	± 0.5	4.0	± 0.5	4.1	± 0.5
総コレステロール値	181.5	± 44.1	197.4	± 42.6*	189.0	± 34.5
LDLコレステロール値	100.2	± 34.5	102.4	± 30.8	96.0	± 27.1
HDLコレステロール値	52.0	± 15.1	54.3	± 15.3	52.8	± 17.9
中性脂肪値	137.6	± 71.3	153.9	± 84.2	143.3	± 75.5
血糖値	149.6	± 68.4	154.5	± 62.8	155.9	± 56.9
ヘモグロビンA1c値	6.8	± 1.1	6.8	± 1.0	6.7	± 1.1
ヘモグロビン値	13.1	± 2.0	13.0	± 1.7	12.8	± 2.1
尿アルブミン/Cr比	157.9	± 353.5	116.0	± 252.4	134.9	± 282.6
尿蛋白/Cr比	2.1	± 3.2	2.2	± 2.9	1.7	± 2.0

* $P < 0.05$ vs. 登録時

図4 ヘモグロビン低値と総コレステロール高値が腎予後(透析導入)に関連する因子であった

Parameters	HR	(95% CI)	<i>p</i>
ヘモグロビン低値 (-1g/dl)	2.34	(1.519 - 3.617)	<0.01
総コレステロール高値 (+1mg/dl)	1.02	(1.008 - 1.032)	<0.01

※共変量:年齢, 性別, 糖尿病罹病期間, 推算GFR, 微量アルブミン尿(軽度蛋白尿), 顕性アルブミン尿(高度蛋白尿), ヘモグロビンA1c, BMI, 収縮期血圧, 総コレステロール, ヘモグロビン

本レジストリーは、臨床的、疫学的、ならびに病理学的な研究と密接に関連させて、推進するものとする。さらに、本レジストリーで収集された尿検体を用いたバイオマーカーの validation も進行している。

D. 考察

本研究の取り組みにより、尿検体の保存を含み、長期経過観察が可能な、本邦の糖尿病性腎症レジストリーが構築・拡充された。症例登録は、当初の予定通り、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症の実態を把握する形で進められた。また、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、バイオマーカー候補の validation も順調に進行している。

本レジストリーの取り組みが、糖尿病性腎症の病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。今後も経過観察のデータ集積を継続し、日本腎臓学会や関連

学会と密接に連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。

E. 結論

糖尿病性腎症の研究に有用な、腎生検例ならびに尿検体収集を伴ったコホートを構築し、データベースの基盤を拡充・整備した。今後、本研究班の分担研究である病理学的な研究やバイオマーカー検索の研究と連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態・予後を包括的に解析する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T, the Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study; study design, methods, and implementation. Clin Exp Nephrol (in press)

2) 清水美保, 古市賢吾, 横山仁, 和田隆志: 新臨床糖尿病学(下) - 糖尿病学の最新動向 - 糖尿病性腎症の病態・予後検討のためのレジストリー運用の現状. 日本臨床 70 (増刊号 5): 424-427, 2012

2. 学会発表

1) 和田隆志: 公開セッション: 公的班研

究の現状と課題 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、第 55 回日本腎臓学会学術集会 (2012. 6. 3)

2) 古市賢吾: ワークショップ 1 CKD 診療ガイド 糖尿病性腎症の管理、第 42 回日本腎臓学会西部学術大会 (2012. 10. 26)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【研究推進管理委員会】

分担研究報告書

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究

研究分担者

榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

研究要旨

糖尿病性腎症患者の総合的な症例登録システムに登録するために、岡山大学病院に通院している該当患者への説明文書と同意文書を作成した。また、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に倫理審査を申請し、承認を得た。平成 24 年 12 月 31 日までに、ウェブ上のシステムに 102 症例登録し、観察研究を開始している。

A. 研究目的

糖尿病性腎症（腎症）患者の実態把握、病態の解析および予後改善はいまだ不十分である。腎症例を対象とした予後、合併症、治療に関する観察研究として、全ての病期の腎症の総合的な症例登録システム（レジストリー）を構築することにより、コホートを形成する。適格症例を登録し、経年的な臨床情報を追跡して、腎症に関する以下の項目を評価する。主要評価項目は、蛋白尿・アルブミン尿あるいは糸球体濾過量（GFR）による経時的な腎障害進展、病期別死亡、心血管イベントや腎症以外の糖尿病合併症の発症である。副次的評価項目は、腎機能障害進展に関するリスク因子解析、治療目標達成度である。これらにより、①予後と合併症の実態解析、②早期腎症、病期分類に関する新たな提言、③現在行われている治療、生活指導の効果の評価を目的とする。

B. 研究方法

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 期の症例を対象とする。除外基準は、20 歳未満の症例、1 型糖尿病の症例、二次性糖尿病の症例（ステロイド投与例、クッシング症候群など）、糖尿病性腎症以外の明らかな腎疾患を有する場合である。岡山大学病院（腎臓・糖尿病・内分泌内科）で実施する。

（倫理面への配慮）

人権および個人情報については、GCP、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針に準拠する。主任研究者は、患者から試験参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書を作成する。また、被験者の同意に関連し得る新たな情報を入手した場合等、説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認めた場合は、これらを改訂する。被験者により同意の撤回があった場合、その他主治医が試験続行困難と判断した場合は、その症例の試験を中止する。患者の個人情報は、研究症例番号により連結可能匿名化する。登録の際に使用する対応表は、情報登録の終了後は専用キャビネットに施錠して保管する。

C. 研究結果

研究のための症例登録のために、患者への説明文書と同意文書を作成した。また、症例登録システムの運用を開始し、平成24年12月31日までに102症例の登録を行った。

D. 考察

登録するための腎症患者は、当該診療科である岡山大学病院内科外来（腎臓・糖尿病・内分泌内科）では、第1期から第5期までの患者を診療対象としている。今後は、選択基準に該当する症例の中から、十分な説明を行って同意を得て、また、他の臨床研究とも重複しないように、さらに新規症例を登録する予定である。

E. 結論

腎症患者の総合的な症例登録システムに登録するために、患者への説明文書と同意文書を作成した。また、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に倫理審査を申請し承認を得た。今後は、ウェブ上のシステムに該当症例を新規登録するとともに、本学の関連施設にも本システムを周知して新規登録を推進する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto S, Shikata K, Miyasaka K, Okada S, Sasaki M, Kodera R, Hirota D, Kajitani N, Takatsuka T, Kataoka HU,

Nishishita S, Sato C, Funakoshi A, Nishimori H, Uchida HA, Ogawa D, Makino H. Cholecystokinin plays a novel protective role in diabetic kidney through anti-inflammatory actions on macrophage: anti-inflammatory effect of cholecystokinin. *Diabetes* 2012; 61: 897-907.

- 2) Nagase R, Kajitani N, Shikata K, Ogawa D, Kodera R, Okada S, Kido Y, Makino H. Phenotypic change of macrophages in the progression of diabetic nephropathy: sialoadhesin-positive activated macrophages are increased in diabetic kidney. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 739-748.

- 3) Murakami K, Wada J, Ogawa D, Horiguchi CS, Miyoshi T, Sasaki M, Uchida HA, Nakamura Y, Makino H. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO). *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:93-6.

- 4) Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, Bruemmer D, Wada J, Teshibawara S, Eguchi J, Uchida HA, Shikata K, Makino H. Liver x receptor agonist suppresses osteopontin expression in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1835-46.

- 5) 糖尿病性腎症の成因

小川大輔, 槇野博史

日本臨床増刊 最新臨床糖尿病学 下
日本臨床社(大阪) pp. 389-392, 2012

- 6) 腎症 of 症状と治療

小川大輔
古家大祐編：糖尿病腎症のすべて
中山書店（東京）pp. 78-83, 2012

2012年12月1日－2日

2. 学会発表

- 1) 早期糖尿病性腎症における
Telmisartanの抗酸化作用の検討
佐藤千景、小川大輔、松下裕一、橘洋美、
小寺亮、廣田大昌、宮本聡、梶谷展生、
和田淳、四方賢一、槇野博史
第55回日本糖尿病学会年次学術集会
パシフィコ横浜（横浜）
2012年5月17日－19日
- 2) 糖尿病性腎症モデルラットにおけるメ
タロチオネイン(Metallothionein)の発
現の検討
橘洋美、小川大輔、松下裕一、佐藤千景、
和田淳、喜多村真治、前島洋平、四方賢
一、槇野博史
第55回日本糖尿病学会年次学術集会
パシフィコ横浜（横浜）
2012年5月17日－19日
- 3) Liver X receptor agonist ameliorates
diabetic nephropathy by inhibiting
high glucose-induced osteopontin
expression in proximal tubular
epithelial cells.
Ogawa D, Tachibana H, Wada J, Eguchi
J, Sato-Horiguchi C, Terami N,
Shikata K, Makino H
ASN Kidney Week 2012 (San Diego,
California)
2012. 10. 30-11. 4
- 4) Metallothioneinは1型糖尿病モデルラ
ットの近位尿細管上皮細胞において発
現が増強する橘洋美、小川大輔、松下裕
一、佐藤千景、和田淳、喜多村真治、前
島洋平、四方賢一、槇野博史
第24回日本糖尿病性腎症研究会
全社協・灘尾ホール（東京）

H. 知的所有権の出願・取得状況

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：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発】

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

分担研究報告書

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究

研究分担者

湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学
佐藤 博 東北大学
鈴木 芳樹 新潟大学
北村 博司 千葉東病院

研究協力者

荒木 信一 滋賀医科大学内科学講座 糖尿病・腎臓・神経内科
井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域
上杉 憲子 筑波大学医学医療科 腎血管病理
上田 善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター
中山 昌明 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・腎臓内科学分野腎臓内科学部門
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 虎の門病院腎センター
久野 敏 福岡大学医学部 病理
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック

研究要旨

末期腎不全に至る原疾患で最多は糖尿病性腎症 (43.5%) であり、腎硬化症は 11.4% で 3 番目である。両者とも原疾患として近年増加傾向にある。しかし、これら疾患には、統一された病理診断基準および評価法が存在しない。そこで、本研究班では、腎生検および臨床情報を用いて、病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する事を目標とした。本年度は、研究計画書を作成し、各施設で承認を得ると共に、病理評価の基準案を作成した。これら診断基準を用い金沢大学の糖尿病性腎症 30 例、腎硬化症 24 例の検討を行ったところ腎機能や予後に関与する因子が確認された。今後、より多くの症例での結果を用いて組織の評

価を行うと共に、臨床情報と合わせて、病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する予定である。

A. 研究目的

種々の腎疾患に対する治療法の発達にも関わらず、末期腎不全にて透析治療を必要とする症例数は増加の一途である。現在年間約1万例ずつ増加しており約30万例に達している。これら各症例にかかる個人的・社会的負担は大きく、かつ、一人当たり年間約550万円の治療費が必要であるなど経済的な問題も抱える。日本全体では年間1兆円を超える医療費が透析療法に費やされており、その費用は、透析症例の増加に伴い増加の一途をたどっている。従って、末期腎不全を阻止するための研究は社会的、医学的そして医療経済的に重要な課題である。

末期腎不全に至る原因として、「わが国の慢性透析療法の現況 2010（日本透析医学会）」によると、糖尿病性腎症の維持透析療法に導入される原疾患で最多は糖尿病性腎症（43.5%）である。腎硬化症は11.4%で3番目であるが、近年増加傾向にある。糖尿病性腎症が増加している背景には、全世界的に糖尿病患者が増加しており、その合併症である腎症が増加していることが予想される。また腎硬化症が増加している背景には、高齢化にともなう動脈硬化症の増悪が関連していることが予想される。しかし、いずれの疾患も、慢性糸球体腎炎に比べて日常臨床上腎生検が行われることが稀であり、病理学的な検討が少ないことが問題となっている。

これらの背景を踏まえ、本研究計画では種々の臨床背景をもつ患者に対して、臨床上必要であると判断され施行された、腎生検および各種検査結果を用い、糖尿病性腎症およ

び腎硬化症の進展機序の解明と予後解析を行う。

糖尿病性腎症および腎硬化症の進展機序を明らかにすることは、その進展を阻止する上で有益である。さらに、患者の生命予後の改善、透析医療に費やされている莫大な医療費の削減を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。

B. 研究方法

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）は、糖尿病性腎症および腎硬化症の腎予後に関する臨床病理学的因子の特定とし、副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）は、糖尿病性腎症および腎硬化症の心血管イベント、生命予後に関する臨床病理学的因子の特定とした。糖尿病性腎症と腎硬化症の診断基準案を作成するために、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理標本を収集する。これら標本および臨床データから糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断基準案を作成すると共に、診断のためのフローチャートを作成する。初年度である本年は、多数の標本を共通の基準で評価するために、3回の全体会議および、本分科会内での2回のワーキング会議を開き、その評価項目及びスコアを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言および文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指

表1

糖尿病性腎症評価項目

病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Scoreの定義
糸球体病変 (糖尿病性腎症のみ)	びまん性病変(メサンギウム拡大、基質増加)	0-3	0 メサンギウムの拡大がほとんど無い、1メサンギウムの拡大≦毛細血管腔、2メサンギウムの拡大=毛細血管腔、3 メサンギウムの拡大≧毛細血管腔
	糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大	0-3	最も所見の強い糸球体における二重化の%(係蹄末梢部分で評価):0(<10%), 1(10-25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
	滲出性病変	0, 1	0(なし), 1(有り)
	結節性病変(結節性硬化)	0, 1	0(なし), 1(有り) 全標本中に一方所でも有れば、有りとする、結節の大きさは問わない
	メサンギウム融解・微小血管瘤 糸球体門部小血管増生	0, 1 0, 1	0(なし), 1(有り) 0(なし), 1(有り) 全標本中に一方所でも有れば、有りとする
糸球体病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	全節性糸球体硬化	%	全糸球体数に占める全節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	分節性糸球体硬化	%	全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	虚脱・虚血性糸球体硬化 糸球体肥大	% 0, 1	全糸球体数に占める虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合 250μm以上の糸球体 0(なし), 1(有り)
	尿管間質病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	0-3	0(no IFTA), 1(<25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
尿管間質病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	間質線維化・尿管萎縮(IFTA)	0-3	0(no IFTA), 1(<25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
	間質の細胞浸潤	0-3	0(no cell infiltration), 1(<25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
血管病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	細動脈硝子化	0-3	0(硝子化なし), 1(1個以上の細動脈に部分的な硝子化), 2(50%程度の硝子化), 3(50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化)
	動脈硬化	0-2	0(内膜肥厚なし), 1(内膜肥厚があり内膜/中膜<1), 2(内膜肥厚があり内膜/中膜≧1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい

腎硬化症評価項目

病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Scoreの定義
糸球体病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	全節性糸球体硬化	%	全糸球体数に占める全節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	分節性糸球体硬化	%	全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	虚脱・虚血性糸球体硬化 糸球体肥大	% 0, 1	全糸球体数に占める虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合 250μm以上の糸球体 0(なし), 1(有り)
	尿管間質病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	0-3	0(no IFTA), 1(<25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
尿管間質病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	間質線維化・尿管萎縮(IFTA)	0-3	0(no IFTA), 1(<25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
	間質の細胞浸潤	0-3	0(no cell infiltration), 1(<25%), 2(25-50%), 3(≧50%)
血管病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	細動脈硝子化	0-3	0(硝子化なし), 1(1個以上の細動脈に部分的な硝子化), 2(50%程度の硝子化), 3(50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化)
	動脈硬化	0-2	0(内膜肥厚なし), 1(内膜肥厚があり内膜/中膜<1), 2(内膜肥厚があり内膜/中膜≧1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい

針)、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」および文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。

承認時まですでに腎生検施行済みの過去の症例に関しては、臨床データおよび組織画像データとして取り扱い、連結可能匿名化後に保存する。また、各研究の分担研究者は、臨床研究のプロトコルを作成し、各施設の臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

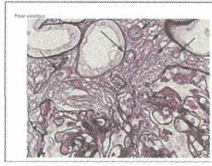
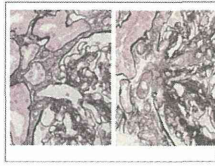
個人遺伝子情報に関する保護と管理についても上記の倫理指針を遵守する。データはすべて連結可能匿名化とし、個人識別に関するデータは個人識別情報管理分担者が管理する。データは専用コンピューターにて一括管理し、データアクセスは研究従事者がパスワードを用いて行う事とした。

糸球体病変に関しては、糖尿病性腎症に固有の病変を評価する項目(びまん性病変, 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大, 滲出性病変, 結節性病変, メサンギウム融解・微小血管瘤, および糸球体門部小血管増生)と糖尿病性腎症と糸球体硬化症共通の項目(全節性糸球体硬化, 分節性糸球体効果, 虚脱・虚血性糸球体硬化, および糸球体肥大)を作成した(表1)。

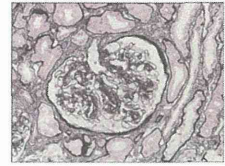
間質, 血管病変に関しては、糖尿病性腎症と糸球体硬化症で共通の項目のみとした。具体的な, 間質病変の評価項目は, 間質線維化・尿管萎縮, および間質の細胞浸潤とし, 血管病変の評価項目は, 細動脈硝子化, および動脈硬化とした(表1)。

それぞれの評価項目のスコアに代表的な画像を付け評価しやすようにした。

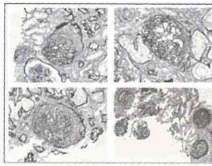
C. 研究結果



◆メサンギウム拡大/メサンギウム基質増加
 メサンギウムにおける細胞外基質の増加で、少なくとも2つの分葉においてメサンギウム基質の量がメサンギウム細胞の核と相当を越える (実質係数で評価する)
 ①メサンギウム細胞の増大と増殖
 ②メサンギウム細胞からの細胞外基質産生
 ③メサンギウム細胞の増大と増殖
 ④メサンギウム細胞の増大と増殖



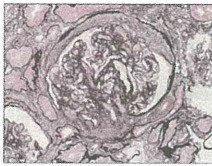
◆全節性硬化
 糸球体のすべての係蹄が硬化
 ポウマン腔が閉じていない事が特徴になる
 ①全糸球体硬化に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体係蹄の割合



◆メサンギウム拡大
 ①メサンギウム細胞の増大と増殖
 ②メサンギウム細胞からの細胞外基質産生
 ③メサンギウム細胞の増大と増殖
 ④メサンギウム細胞の増大と増殖

◆びまん性病変
 病変の病変に特徴がある場合はびまん性病変ではなくびまん性変化とする

◆分節性硬化
 すべての係蹄に及ばない糸球体係蹄の硬化
 ①全糸球体硬化に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体係蹄の割合

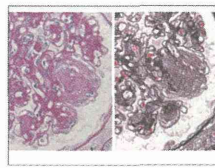


◆びまん性病変
 びまん性病変
 びまん性病変
 びまん性病変
 びまん性病変

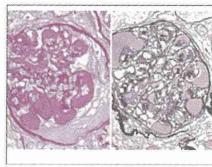
◆GBM二重化・内皮下腔拡大
 内皮下腔が浮腫状に拡大し、基底膜の新生を伴った糸球体基底膜が二重の輪郭を呈す
 ①基底膜の二重化(糸球体)における二重化の基底膜係蹄で評価する
 ②①>50%
 ③①>20%
 ④①>10%
 ⑤①>5%



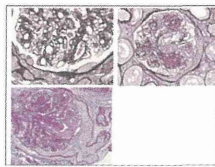
◆GBM二重化・内皮下腔拡大
 ①基底膜の二重化(糸球体)における二重化の基底膜係蹄で評価する
 ②①>50%
 ③①>20%
 ④①>10%
 ⑤①>5%



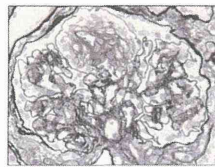
◆浮出性病変
 血漿成分を主体とする無構造な物質が糸球体の内皮下腔(thurin cap)ないしポウマン腔(capsular drop)に貯留。
 ①①>50%
 ②①>20%
 ③①>10%
 ④①>5%



◆メサンギウム懸輪-帯小血管
 ①①>50%
 ②①>20%
 ③①>10%
 ④①>5%



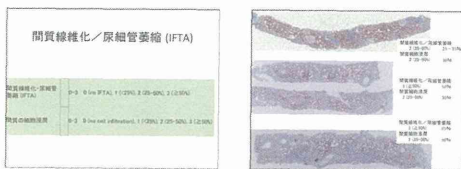
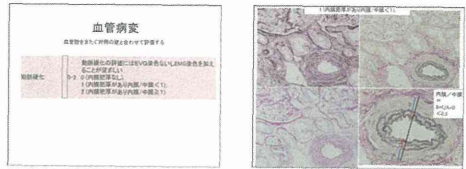
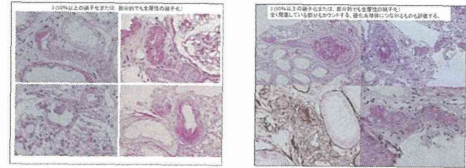
◆結節性病変
 基質が増加しメサンギウム領域が塊状に拡大
 基質の増大が特徴的でない(認められない)
 ①①>50%
 ②①>20%
 ③①>10%
 ④①>5%



◆糸球体門部小血管増生
 ・糸球体の門部に輸出入細動脈以外の小血管が増生。
 ・血管壁にしばしば硝子化を伴う
 ①①>50%
 ②①>20%
 ③①>10%
 ④①>5%

この基準を用いて、金沢大学の糖尿病性腎症 30 例，腎硬化症 24 例の検討を行った。その結果，eGFR 低下に関連する糖尿病性症の

病理所見としては，全節性糸球体硬化率，および びまん性病変が，腎硬化症の病理所見としては，間質線維化，細動脈硝子化，およ



D. 考察

今後、評価項目及びスコアを用いて、各施設保有の標本評価を行い、研究計画書に従い、臨床データとともに収集・解析を行う。それらの結果を基に、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断基準案を作成すると共に、診断のためのフローチャートを作成する。

E. 結論

糖尿病性腎症および腎硬化症を背景にした腎疾患の増加が社会的にも重大な問題となっている。しかし、これら疾患には、統一された病理診断基準および評価法が存在しない。そこで、本研究班では、腎生検および臨床情報を用いて、病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する事を目標とした。本年度は、研究計画書を作成し、各施設で承認を得ると共に、病理評価の基準案を作成した。その際、診断の助けになるよう

び動脈硬化があげられた (表 2)。また、アルブミン尿増加に関連する糖尿病性腎症の病理所見としては、びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、間質線維化および間質胞浸潤が、腎硬化症の病理所見としては、全節性糸球体硬化率、間質線維化、細動脈硝子化、および動脈硬化があげられた (表 3)。

表2

病理所見のeGFRカテゴリーによる比較

	糖尿病性腎症			腎硬化症		
	eGFR \geq 60 (N=14)	eGFR $<$ 60 (N=16)	P	eGFR \geq 60 (N=8)	eGFR $<$ 60 (N=16)	P
全節性糸球体硬化率 (%)	20.4 \pm 27.1	35.1 \pm 22.9	<0.05	13.5 \pm 20.3	31.1 \pm 29.9	0.20
分節性糸球体硬化率 (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	1.00	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	1.00
虚脱・虚血性糸球体硬化率 (%)	2.8 \pm 7.0	4.6 \pm 12.8	0.80	2.1 \pm 5.1	3.7 \pm 7.9	0.64
糸球体肥大 (%)	28.6	6.3	0.10	0.0	0.0	-
びまん性病変 (0-3)	2.3 \pm 0.7	2.7 \pm 0.8	<0.05			
結節性病変 (%)	35.7	62.5	0.14			
滲出性病変 (%)	21.4	37.5	0.34			
メサンギウム融解・微小血管瘤 (%)	14.3	37.5	0.15			
糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大 (0-3)	0.3 \pm 0.5	0.5 \pm 0.5	0.24			
糸球体門部小血管増生 (%)	28.6	12.5	0.27			
間質線維化 (0-3)	2.0 \pm 0.7	2.2 \pm 0.8	0.35	1.3 \pm 0.5	2.2 \pm 0.8	<0.05
間質細胞浸潤 (0-3)	1.7 \pm 0.9	2.1 \pm 0.7	0.23	1.1 \pm 0.4	1.8 \pm 0.9	0.06
細動脈硝子化 (0-3)	2.2 \pm 0.9	2.6 \pm 0.6	0.19	0.9 \pm 0.7	1.6 \pm 0.6	<0.05
動脈硬化 (0-2)	1.0 \pm 0.6	1.3 \pm 0.5	0.20	1.3 \pm 0.5	1.8 \pm 0.4	<0.05

表3

病理所見のアルブミン尿カテゴリーによる比較

糖尿病性腎症	正常アルブミン尿 or 正常蛋白尿 (N=3)	微量アルブミン尿 or 軽度蛋白尿 (N=5)	顕性アルブミン尿 or 高度蛋白尿 (N=22)	微量・顕性アルブミン尿 or 軽度・高度蛋白尿 (N=27)	P (正常vs微量)	P (正常vs顕性)	P (微量vs顕性)	P (正常vs微量・顕性)
	全節性糸球体硬化率 (%)	17.9 \pm 10.5	8.8 \pm 10.4	34.1 \pm 27.1	29.4 \pm 26.6	0.29	0.38	0.07
分節性糸球体硬化率 (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	1.00	1.00	1.00	1.00
虚脱・虚血性糸球体硬化率 (%)	0.0 \pm 0.0	4.0 \pm 8.9	4.2 \pm 11.5	4.2 \pm 10.9	0.44	0.43	0.85	0.43
糸球体肥大 (%)	0.0	20.0	18.2	18.5	0.41	0.42	0.93	0.41
びまん性病変 (0-3)	2.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.9	2.8 \pm 0.5	2.5 \pm 0.8	0.12	0.09	<0.01	0.40
結節性病変 (%)	33.3	0.0	63.6	51.9	0.17	0.32	<0.05	0.54
滲出性病変 (%)	0.0	0.0	40.9	33.3	-	0.17	0.08	0.23
メサンギウム融解・微小血管瘤 (%)	0.0	0.0	36.4	29.6	-	0.21	0.11	0.27
糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大 (0-3)	0.3 \pm 0.6	0.0 \pm 0.0	0.5 \pm 0.5	0.4 \pm 0.5	0.20	0.60	<0.05	0.81
糸球体門部小血管増生 (%)	0.0	20.0	22.7	22.2	0.41	0.36	0.90	0.36
間質線維化 (0-3)	2.3 \pm 0.6	1.0 \pm 0.7	2.3 \pm 0.6	2.1 \pm 0.8	<0.05	1.00	<0.01	0.62
間質細胞浸潤 (0-3)	1.0 \pm 0.0	1.4 \pm 0.9	2.1 \pm 0.7	2.0 \pm 0.8	0.40	<0.05	0.11	0.06
細動脈硝子化 (0-3)	2.0 \pm 1.0	1.8 \pm 1.1	2.6 \pm 0.6	2.5 \pm 0.8	0.74	0.17	0.08	0.31
動脈硬化 (0-2)	1.5 \pm 0.7	0.8 \pm 0.4	1.2 \pm 0.5	1.1 \pm 0.5	0.15	0.42	0.13	0.31

腎硬化症	正常蛋白尿 (N=7)	軽度蛋白尿 (N=8)	高度蛋白尿 (N=9)	軽度・高度蛋白尿 (N=17)	P (正常vs軽度)	P (正常vs高度)	P (軽度vs高度)	P (正常vs軽度・高度)
	全節性糸球体硬化率 (%)	11.3 \pm 16.6	13.4 \pm 18.7	44.1 \pm 30.7	30.7 \pm 29.9	0.93	0.07	<0.05
分節性糸球体硬化率 (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	1.00	1.00	1.00	1.00
虚脱・虚血性糸球体硬化率 (%)	3.5 \pm 5.5	0.7 \pm 1.9	5.0 \pm 10.0	3.1 \pm 7.7	0.29	0.74	0.59	0.44
糸球体肥大 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-
間質線維化 (0-3)	1.1 \pm 0.4	2.5 \pm 0.8	1.9 \pm 0.8	2.2 \pm 0.8	<0.01	<0.05	0.11	<0.01
間質細胞浸潤 (0-3)	1.1 \pm 0.4	2.1 \pm 0.8	1.4 \pm 0.9	1.8 \pm 0.9	<0.05	0.59	0.09	0.11
細動脈硝子化 (0-3)	1.0 \pm 0.9	1.5 \pm 0.8	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.6	0.26	0.30	0.66	0.22
動脈硬化 (0-2)	1.2 \pm 0.4	1.8 \pm 0.4	1.8 \pm 0.4	1.8 \pm 0.4	<0.05	<0.05	0.80	<0.01

な組織図も作った。この基準を用いて、金沢大学の糖尿病性腎症 30 例、腎硬化症 24 例の検討を行い、腎機能や予後に関与する因子が確認された。今後、より多くの症例での結果を用いて組織の評価を行うと共に、臨床情報と合わせて、病理診断基準案の作成と、診断のフローチャートを作成する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の予後と臨床像・腎組織像との関係を明らかにする研究

研究分担者

佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

研究要旨

慢性腎臓病 (CKD) の中でも心血管系合併症の頻度が高い糖尿病性腎症ならびに腎硬化症については、これまでの腎生検施行症例の蓄積が少ないこともあって、腎組織所見と臨床像・予後との関連が未だ十分に解明されていない。本研究は、4000人以上の登録を得ている宮城良陵 CKD 研究の結果を基盤とし、施設間の垣根を越えた共通の評価基準に立つ臨床的・病理学的評価により、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の予後改善の手掛かりを掴もうとするものである。

A. 研究目的

2006年5月から東北大学を中心に行われている宮城良陵 CKD 研究の中間解析の結果から、同じ慢性腎臓病 (CKD) であっても、その原因疾患の違いによって心血管系合併症の頻度に差があることが分かってきた (Nakayama M, et al. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: the Gonryo study. Clin Exp Nephrol, 2010; 14: 333-339)。その中でも、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症では、原発性の腎疾患に比べて心血管系合併症の頻度が明らかに高いことが示されている。この両疾患の予後を改善させることを最終的な目的とし、その前段階として、良陵 CKD 研究参加患者の臨床像、腎組織像に関するデータプロファイルを、本研究班が定めた共通プロトコルに従って再評価し、予後との関連を明らかにすることとした。

B. 研究方法

宮城良陵 CKD 研究では、2006年5月から2008年11月までの期間にトータル4015名の患者が登録されているが、この患者総数は宮城県内の腎専門外来に通う患者のすべてが母集団となっており、この中には尿蛋白陰性かつ eGFR (推定糸球体濾過量) が 60 ml/分を超えるような、CKD の基準を満たさない患者が含まれている。またエントリー時のデータ収集が十分でなかった患者もいる。それらを除いた実質的な CKD 患者数は 2692 名であり、その原因疾患別の内訳は、原発性腎疾患が 1306 名、高血圧性腎症 458 名、糖尿病性腎症 283 名、その他の腎症 645 名となっている。ただし、これらの患者は、必ずしも腎生検による確定診断を受けたものばかりではない。腎生検施行率は、原発性腎疾患、高血圧性腎症、糖尿病性腎症、その他の腎症でそれぞれ、81.0%、21.4%、24.9%、53.1%であり、腎生検未施行例は、あくまでも臨床所見のみで分類診断された疑診例である。

研究初年度の今回は、高血圧性腎症の中でも、腎生検により「高血圧性硬化症」と組織診断された確定例、かつ臨床的なフォローが可能な症例を対象を絞り、臨床像・組織像の評価を行うこととした。

(倫理面への配慮)

研究対象者には、研究の内容について文書と口頭で担当医が説明し、文書による同意を得たうえで参加をいただいている。

C. 研究結果

腎生検により「腎硬化症」と診断され、かつ臨床データのフォローが可能な患者が全部で 20 名抽出された。これらの患者について、腎生検時およびその後の 1 年ごとのフォローアップデータを本研究班の共通プロトコルに従って登録を行った。

ただし、まだ症例数不足の面が否めず、さらにデータの補完が不十分なことから、まだ有機的な分析結果を得るまでは至っていない。

なお、この 20 名の中では、現在までの間に、少なくとも透析導入 1 名、脳出血 1 名が確認されている。

D. 考察

この 10 年ほどの間にその概念が確立した慢性腎臓病 (CKD) は、将来的に透析療法に至りうる高リスク群に相当するのみならず、心血管系疾患発症のリスクも思いのほか高いことが様々な臨床研究結果から指摘されている。しかし、その内容を詳しく分析してみると、同じ CKD でありながらも、原発性腎疾患の場合は心血管系合併症の頻度はそれほど高くないのに対し、糖尿病性腎症や腎硬化症では心血管系合併症の頻度が高くなる。

その一方で、原発性腎疾患の多くは腎生

検により診断されるため個々の腎組織病変と予後との関係が数多くの研究で報告されているが、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の場合は、腎生検自体の実施率が低い事情もあり、腎組織上の所見とその予後との関連に対する知見に乏しい状況にある。本研究はその内容を少しでも明らかにしようとするものである。

まだ緒に就いたばかりのため、十分なデータの蓄積に至らないが、データソースは十分にあるので、その利を生かして、実りある結果を導き出せるように検討を深めていきたい。

なお、本研究の遂行にあたっては、福島県立医科大学教授・中山昌明先生、特命准教授・寺脇博之先生から精力的な御協力をいただいていることを付記する。

E. 結論

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の予後と臨床像・腎組織像との関係を明らかにする目的で、現在、腎硬化症と診断された症例群について臨床像の確認と組織像の解析を施行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

分担研究報告書

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止に関する研究

研究分担者

鈴木芳樹 新潟大学保健管理センター

研究協力者

成田一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病分野

今井直史 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病分野

西 慎一 神戸大学医学部附属病院腎臓内科

研究要旨

糖尿病性腎症と腎硬化症の、臨床的な重症度や予後を反映する病理診断基準を作成することを目的とする。主に過去に腎生検を実施した糖尿病性腎症および腎硬化症の症例を対象とし、バーチャル化した腎組織画像データを病理診断基準案に従って評価し、予後も含めた臨床データとの関連を検討する。今年度は、腎組織標本のバーチャル化と病理診断基準案の検討を行った。なお、倫理面については、新潟大学医学部倫理委員会に申請し、平成25年1月29日付けで承認が得られた。

A. 研究目的

末期腎不全にいたる原疾患のうち、糖尿病性腎症ならびに高血圧や高齢化を背景とした腎硬化症による透析患者が増加している。しかし、糖尿病性腎症と腎硬化症には標準化された病理診断基準のないことが臨床病理学的な問題点となっている。このために、臨床的な重症度や予後を反映する病理診断基準案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

過去に腎生検を実施した、および今後新たに腎生検を実施する糖尿病性腎症および腎硬化症と診断された症例を対象とする。

本学では、主に過去に腎生検を実施した約30～40例の登録を予定する。腎生検標本をバーチャル化した画像データおよび臨床データの評価・整理は、大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎膠原病分野および医歯学総合病院腎膠原病内科外来で行う。なお、画像データの評価は、本学および協力大学（神戸大学）で行う。

(倫理面への配慮)

研究等の対象とする個人の人権擁護

人権および個人情報については、GCP、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針に準拠する。患者から試験参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書を作成する。今後新たに腎生検を実施する