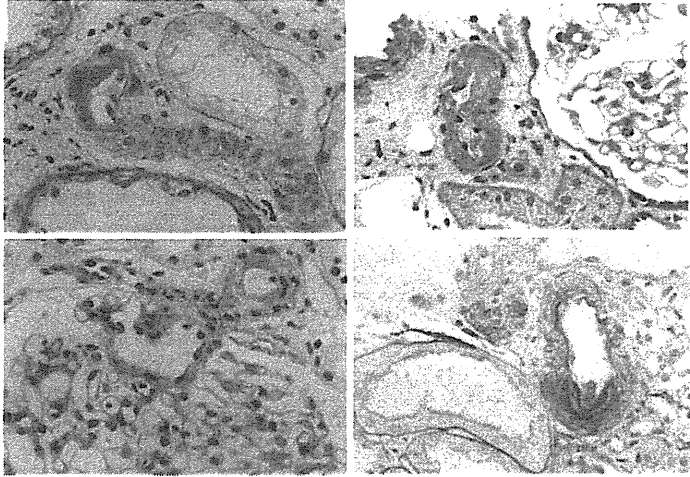
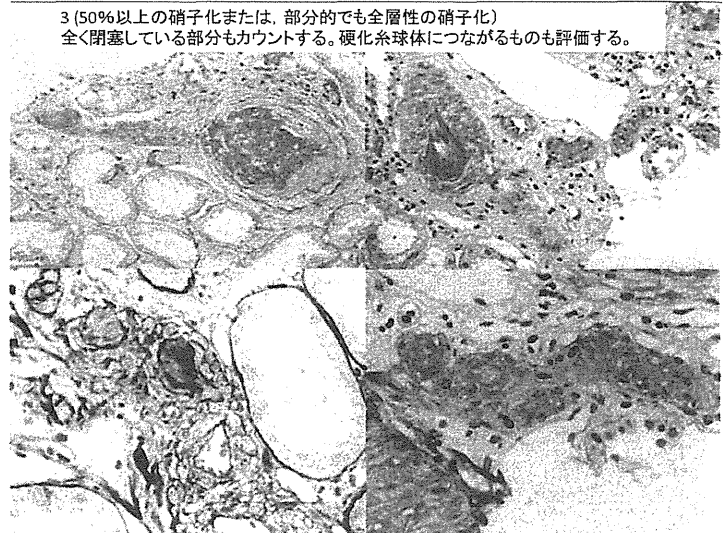


3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化)



3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化)
全く閉塞している部分もカウントする。硬化糸球体につながるものも評価する。



血管病変

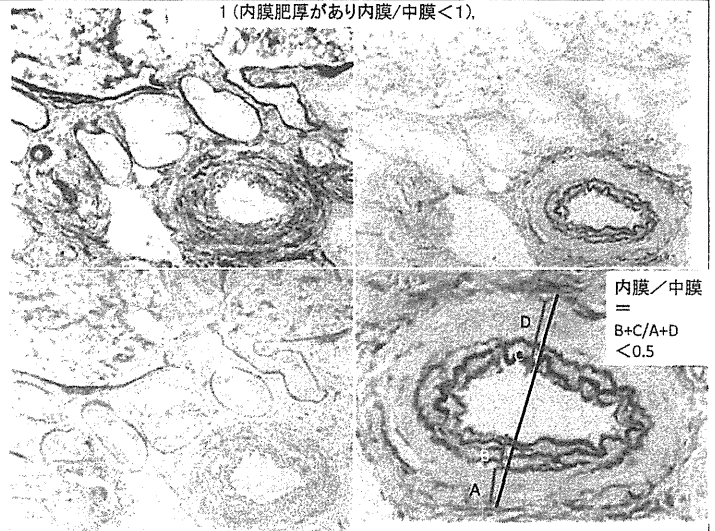
血管腔をまたぐ対側の壁と合わせて評価する。

動脈硬化

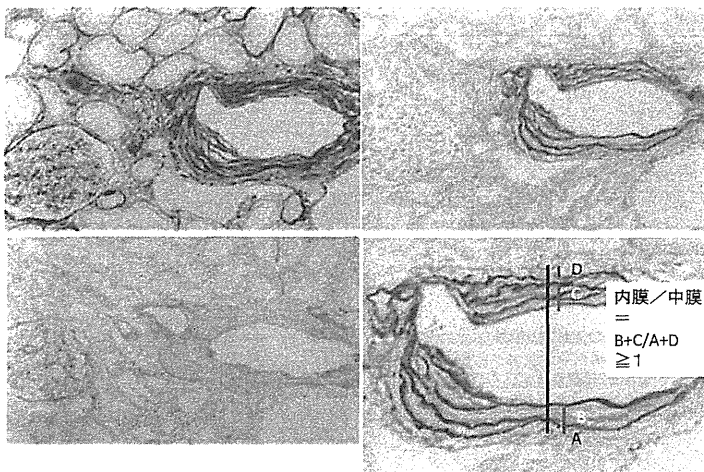
0-2

- 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい
- 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)

1 (内膜肥厚があり内膜/中膜 < 1),



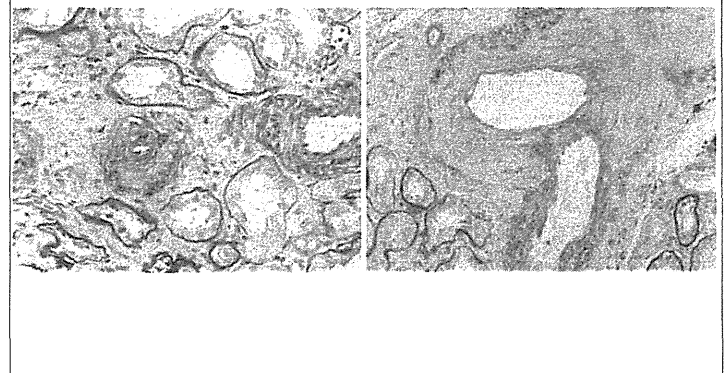
2 (内膜肥厚があり内膜/中膜 ≥ 1)



2 (内膜肥厚があり内膜/中膜 ≥ 1)

進行した病変では、中膜がほとんど無くなり、内膜だけのようにみえることもある。

分岐直前の血管は評価しない



分科会 抄録

早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

分担研究者名：

木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学
丸山 彰一 名古屋大学
安部 秀斉 徳島大学

協力研究者名：

森 潔 京都大学
山本 格 新潟大学

平成21年度より、厚生労働科学研究費補助金「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」の分科会として、バイオマーカー・新規治療法開発の基盤研究を進めてきた。本班研究における研究の目的である、糖尿病性腎症と腎硬化症の予後改善を目指すためには、バイオマーカー開発を行い、診療水準向上、重症化予防を行うことが重要である。そこで、引き続き有力なバイオマーカー候補の開発および選択と、既知マーカーのパネル化による有用性を検証し、実用化にむけた基盤研究を行う。さらに、レジストリーにて収集されている尿検体や腎生検例を用いてvalidationを行う。早期発見、予後推測、治療法選択、薬剤有効性、合併症予測、予防の観点から対象試料は血液、尿、腎組織とし、目標試料数はそれぞれ200とする。

平成24年度は分科会の全体研究として、糖尿病性腎症および腎硬化症で通院していた外来患者で、すでに検体を保存し他の研究に用いることの同意を文書で得ている患者283名（聖マリアンナ医科大学245名と金沢大学38名）の検体と臨床情報を用いて、糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出すことを試みる。研究結果の信頼性を確保するためにすでに体外診断薬として公式に承認を受けたバイオマーカーであるL-FABP、アルブミンおよびNAGをISO15189, CAPシステムの精度管理・品質保証体制の整っている施設SRLで集中測定する。

各個研究としては、探索的な研究を推進する。

「メタボロームを使用した糖尿病性腎症の早期発見のための尿中バイオマーカーの探索」（今井 解析施設、名古屋大学）では、名古屋大学関連の病院の尿蛋白

が出ていない時期の糖尿病患者（糖尿病性腎症I期）の尿を検索し、5年後に尿蛋白が出た群と、出なかった2群に分けて、バイオマーカーとなる物質を決定する予定であった。

しかし、平成24年9月より研究分担者は今井圓裕より丸山彰一に変更したため、研究テーマを「糖尿病性腎症を鑑別するための代謝物バイオマーカーの探索」（丸山 解析施設、名古屋大学）と変更した。糖尿病性腎症の診断には微量アルブミン尿が用いられるが、その精度は必ずしも十分ではない。本研究は、感度と特異度に優れた新規糖尿病性腎症診断バイオマーカーを探索することを目的とした。我々は、キャピラリー電気泳動時間飛行型質量分析(CE-TOFMS)を用い、78例の糖尿病性腎症患者（第1期20例、第2期32例、第3期以上26例）の血清代謝物を解析した。289の代謝物を用いてPLS判別分析を行い、19の代謝物を同定した。このうち12個の代謝物はそれぞれ単独でAUC>0.7の精度で糖尿病性腎症を診断することが可能であった。今後は複数の代謝物を組み合わせてより診断精度の高いバイオマーカーセットを模索していく予定である。メタボローム解析は糖尿病性腎症の診断アプローチとして有用である。

「尿エクソゾーム解析」（安部、同、徳島大学）では、尿エクソゾーム解析による腎機能低下に強くリンクした候補マーカーの探索を推進している。これまでに得られた、候補分子の解析を進めており、Podocyte lossよりも早期に検出可能な、いわゆる腎機能低下予測マーカーとしての検証、糖尿病によるpodocyte障害の病態の解析、各種治療によるpodocyte保護効果の検討を行っている。

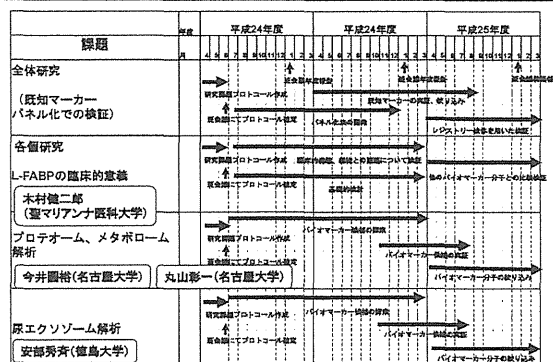
平成24年度厚生労働科学研究費補助金
「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」 第三回全体会議

分科会報告：
早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発

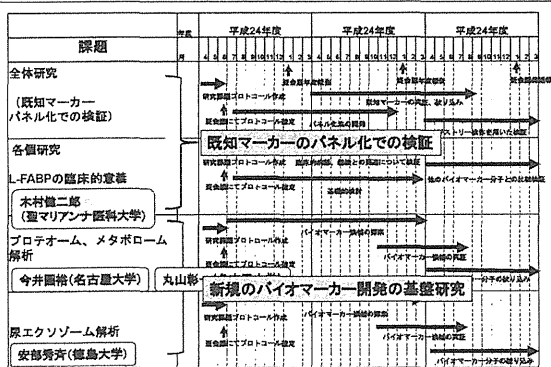
分担研究者名：
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学
丸山 彰一 名古屋大学
安部 秀斉 徳島大学

協力研究者名：
森 潔 京都大学
山本 格 新潟大学大

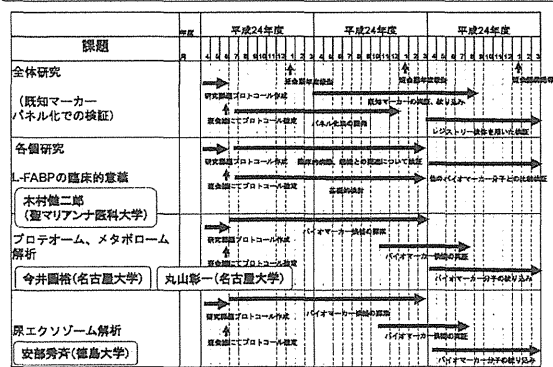
早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発
(○木村, 丸山, 安部)



早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発
(○木村, 安部, 今井)



早期診断ならびに重症化防止のためのバイオマーカー開発
(○木村, 安部, 今井)



分科会全体研究

糖尿病性腎症および高血圧にともなう腎硬化症
における早期診断ならびに重症化防止のための
バイオマーカー開発(多施設共同研究)

背景

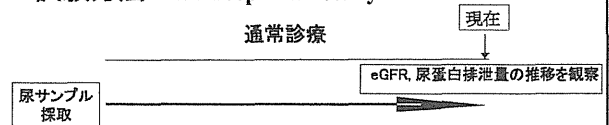
- 慢性腎不全で透析導入となる原因疾患のそれぞれ第1位と第3位である糖尿病性腎症および腎硬化症には、根治療法がない。
- 腎疾患の早期診断および疾患進行・予後予測に有用なバイオマーカーの開発が必要不可欠である。

目的

- すでに体外診断薬として公式に承認を受けたバイオマーカーを用いて、糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出す。

方法1

- 対象患者: 283症例(聖マ大245例、金沢大38例)
糖尿病性腎症および腎硬化症で通院していた外来患者で、すでに検体を保存し他の研究に用いることの同意を文書で得ている患者
- 1. 聖マリアナ医科大学の生命倫理委員会で承認された臨床研究「慢性腎臓病における動脈硬化進行度の経時的観察研究」(本学承認番号:1156)に参加された被験者の尿および臨床情報
- 2. 本研究代表者の施設(金沢大学付属病院)に保存されている尿検体と患者情報
- 試験方法: Retrospective study



方法2

• 評価項目

患者背景および過去に測定されたデータ

年齢、性別、身長、体重、血圧、合併症、既往歴、現病歴、投薬歴
血液生化学検査: 血清クレアチニン

新たに測定する尿パラメーター

L-FABP
アルブミン(定量)
N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)
クレアチニン

• 検体測定

株式会社エスアールエル・八王子ラボ*で集中測定。

*本施設は、ISO15189、CAPシステムの精度管理・品質保証体制の整っている

方法3

データの集計と統計解析法

評価項目	細目	統計解析方法
尿中パラメーターと腎機能低下との関係	尿中パラメーターと腎機能低下度の相関を検討する。	Spearmanの順位相関係数の検定
尿中パラメーターの変動と腎機能の低下度との関係	尿中パラメーターの変動と腎機能の低下度との相関を検討する。	Spearmanの順位相関係数の検定
腎機能の低下予測における尿中パラメーターの有用性	尿中パラメーターが、腎機能が低下する患者(CKD stage 進行と透析導入)を効果的に判別できることを検証する 尿中パラメーターの最適な組み合わせについても検討する。	ROC曲線作成による曲線下面積の比較 多変ロジスティック解析
尿中パラメーターと透析導入、心血管イベント発症、生命予後との関係	ROC曲線から得られたカット・オフ値を用いて、尿中パラメーターの高値群と低値群に患者をわけ、CKD stage 進行率、透析導入率、心血管イベント発症率、死亡率を比較する。	Mann-Whitney検定

分科会各個研究

メタボロームを使用した糖尿病性腎症の早期発見のための尿中バイオマーカーの探索
今井圓裕(名古屋大学)

1. 研究の目的
糖尿病性腎症を早期に発見するための新規尿中バイオマーカーの探索に取り組む。
2. 方法
名古屋大学関連病院の尿蛋白が出ていない時期の糖尿病患者(糖尿病性腎症I期)の尿を検査し、5年後に尿蛋白が出た群(n=7)と、出なかった群(n>10)に分けて、バイオマーカーとなる尿中代謝物質の探索と同定を行う。尿中代謝物質は、キャピラリー電気泳動装置-質量分析計を用いて水溶性イオン性代謝物質を中心に探索する。
3. スケジュール
1年目でバイオマーカーを探索し、2年目以降でvalidationを行う。

分科会各個研究

糖尿病性腎症を鑑別するための代謝物バイオマーカーの探索
名古屋大学医学部腎臓内科 丸山彰一

1. 研究の目的
糖尿病性腎症を早期に発見するための新規尿中バイオマーカーの探索に取り組む。
2. 研究テーマ
①糖尿病性腎症の病態および病期を反映する新しい代謝物バイオマーカーの同定
糖尿病性腎症の病期(無発症、ミクロアルブミン尿期、マクロアルブミン尿期)ごとの患者における血中メタボロームプロファイルを明らかにして、糖尿病性腎症の病期を鑑別するための血中代謝物バイオマーカーを同定する。
②糖尿病性腎症進行予測マーカーの探索
名古屋大学関連病院の尿蛋白が出ていない時期の糖尿病患者(糖尿病性腎症I期)の尿を検査し、5年後に尿蛋白が出た群(n=7)と、出なかった群(n>10)に分けて、バイオマーカーとなる尿中代謝物質の探索と同定を行う。
3. スケジュール
研究テーマ①: 1年目でバイオマーカーを探索し、2年目以降でvalidationを行う。
研究テーマ②: 1, 2年目で対象検体の収集を行い、3年目でメタボローム解析を行う。

研究テーマ①
結果

順位	候補物質	検出率 (%)	感度 (%)	特異性 (%)	AUC	候補物質	検出率 (%)	感度 (%)	特異性 (%)	AUC
1	アミノ酸	94.5	92.1	93.8	0.980	アミノ酸	94.5	92.1	93.8	0.980
2	糖質	92.1	89.5	91.2	0.975	糖質	92.1	89.5	91.2	0.975
3	脂質	89.5	87.0	88.7	0.970	脂質	89.5	87.0	88.7	0.970
4	核酸	87.0	84.5	86.2	0.965	核酸	87.0	84.5	86.2	0.965
5	ビタミン	84.5	82.0	83.7	0.960	ビタミン	84.5	82.0	83.7	0.960
6	ミネラル	82.0	79.5	81.2	0.955	ミネラル	82.0	79.5	81.2	0.955
7	酵素	79.5	77.0	78.7	0.950	酵素	79.5	77.0	78.7	0.950
8	ホルモン	77.0	74.5	76.2	0.945	ホルモン	77.0	74.5	76.2	0.945
9	抗体	74.5	72.0	73.7	0.940	抗体	74.5	72.0	73.7	0.940
10	微量元素	72.0	69.5	71.2	0.935	微量元素	72.0	69.5	71.2	0.935
11	有機酸	69.5	67.0	68.7	0.930	有機酸	69.5	67.0	68.7	0.930
12	糖アルコール	67.0	64.5	66.2	0.925	糖アルコール	67.0	64.5	66.2	0.925
13	脂肪酸	64.5	62.0	63.7	0.920	脂肪酸	64.5	62.0	63.7	0.920
14	核酸塩基	62.0	59.5	61.2	0.915	核酸塩基	62.0	59.5	61.2	0.915
15	アミノ酸	59.5	57.0	58.7	0.910	アミノ酸	59.5	57.0	58.7	0.910
16	糖質	57.0	54.5	56.2	0.905	糖質	57.0	54.5	56.2	0.905
17	脂質	54.5	52.0	53.7	0.900	脂質	54.5	52.0	53.7	0.900
18	核酸	52.0	49.5	51.2	0.895	核酸	52.0	49.5	51.2	0.895
19	ビタミン	49.5	47.0	48.7	0.890	ビタミン	49.5	47.0	48.7	0.890

図. 得られた糖尿病性腎症ステージ鑑別用代謝物バイオマーカー候補物質(19物質)

研究テーマ①
調査対象患者および検体

項目	糖尿病性腎症患者		健康者		p値
	人数	検体数	人数	検体数	
年齢	57.5 ± 12.5	50.0 ± 12.2	67.5 ± 8.5	50.0	<0.020
BUN (mg/dL)	20.5 ± 5.5	24.0 ± 6.0	15.0 ± 4.0	50.0	<0.010
eGFR (mL/min/1.73m ²)	65.0 ± 15.0	70.0 ± 16.0	90.0 ± 10.0	50.0	<0.001
血糖 (mg/dL)	150.0 ± 30.0	145.0 ± 28.0	100.0 ± 20.0	50.0	<0.001
尿蛋白 (mg/day)	350.0 ± 100.0	380.0 ± 110.0	50.0 ± 20.0	50.0	<0.001
尿糖 (mg/day)	150.0 ± 50.0	160.0 ± 55.0	20.0 ± 10.0	50.0	<0.001
尿中exosome (個)	1.2 × 10 ⁶ ± 0.3 × 10 ⁶	1.1 × 10 ⁶ ± 0.2 × 10 ⁶	0.5 × 10 ⁶ ± 0.1 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (ng)	1.5 × 10 ⁶ ± 0.4 × 10 ⁶	1.4 × 10 ⁶ ± 0.3 × 10 ⁶	0.8 × 10 ⁶ ± 0.2 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (μg)	1.8 × 10 ⁶ ± 0.5 × 10 ⁶	1.7 × 10 ⁶ ± 0.4 × 10 ⁶	1.0 × 10 ⁶ ± 0.3 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (pg)	2.0 × 10 ⁶ ± 0.6 × 10 ⁶	1.9 × 10 ⁶ ± 0.5 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁶ ± 0.4 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (fg)	2.2 × 10 ⁶ ± 0.7 × 10 ⁶	2.1 × 10 ⁶ ± 0.6 × 10 ⁶	1.4 × 10 ⁶ ± 0.5 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (ng)	2.4 × 10 ⁶ ± 0.8 × 10 ⁶	2.3 × 10 ⁶ ± 0.7 × 10 ⁶	1.6 × 10 ⁶ ± 0.6 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (μg)	2.6 × 10 ⁶ ± 0.9 × 10 ⁶	2.5 × 10 ⁶ ± 0.8 × 10 ⁶	1.8 × 10 ⁶ ± 0.7 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (pg)	2.8 × 10 ⁶ ± 1.0 × 10 ⁶	2.7 × 10 ⁶ ± 0.9 × 10 ⁶	2.0 × 10 ⁶ ± 0.8 × 10 ⁶	50.0	<0.001
尿中exosome (fg)	3.0 × 10 ⁶ ± 1.1 × 10 ⁶	2.9 × 10 ⁶ ± 1.0 × 10 ⁶	2.2 × 10 ⁶ ± 0.9 × 10 ⁶	50.0	<0.001

血漿: 各患者から採取した全血を抗凝固剤 (EDTA-2Na) で処理してから、遠心分離にて血漿を分離し、測定時まで-80°Cで保存した。溶解した100μLの血漿に、内標準物質としてβ2-microglobulin sulfone および creatinine 10-sulfonic acid を含む900μLのメタノール、400μLのミロ水および10mLのクロロホルムを加えて混和した後、遠心分離 (4000g, 5min) にて得た水層を、SKDαカットオフフィルターにて水層の中から大分子量物質を除去した後、リファレンス物質 (3-aminopyridine および trimesic acid) を含むミロ水50μLを加えてから、キャピラリー電気泳動・TOF質量分析計にアプライした。

研究テーマ①
結果

候補物質	AUC	感度 (%)	特異性 (%)
アミノ酸	0.980	92.1	93.8
糖質	0.975	89.5	91.2
脂質	0.970	87.0	88.7
核酸	0.965	84.5	86.2
ビタミン	0.960	82.0	83.7
ミネラル	0.955	79.5	81.2
酵素	0.950	77.0	78.7
ホルモン	0.945	74.5	76.2
抗体	0.940	72.0	73.7
微量元素	0.935	69.5	71.2
有機酸	0.930	67.0	68.7
糖アルコール	0.925	64.5	66.2
脂肪酸	0.920	62.0	63.7
核酸塩基	0.915	59.5	61.2
アミノ酸	0.910	57.0	58.7
糖質	0.905	54.5	56.2
脂質	0.900	52.0	53.7
核酸	0.895	49.5	51.2
ビタミン	0.890	47.0	48.7

図. 各バイオマーカー候補代謝物単独でのDM腎症診断のAUC
糖尿病性腎症のステージを鑑別に有用な
バイオマーカー候補代謝物群(19物質)を同定した。

分科会各個研究

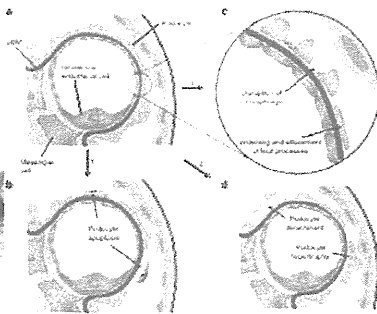
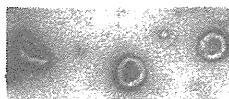
尿エクソゾーム解析による腎機能低下に強くリンクした候補
マーカーの探索
安部秀斉 (徳島大学)

腎機能低下に強くリンクした候補マーカーの探索

腎生検で診断

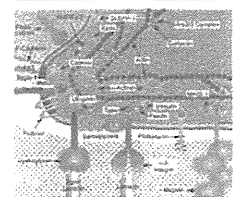
尿:採取

尿中exosome抽出



Podocyte lossより早期に検出可能なマーカー候補分子

Podocyte lossより早期に検出可能なマーカー候補分子



腎機能低下予測マーカーとしての検証

糖尿病によるpodocyte障害の病態

治療によるpodocyte保護効果の検討

測定キット:特許申請中

事務連絡

【今後のスケジュールまとめ】 詳細は下記をご参照ください

	合同研究成果発表会 (平成 25 年 1 月 27 日)	研究報告書作成	経理書類
提出物 (ご担当)	抄録 (湯澤先生、木村先生 事務局)	報告書 (※) 刊行物リスト (全員) 論文別刷り (全員)	経理書類一式 (各 研究分担者)
締め切り	12 月 17 日 (月)	1 月 21 日 (月)	3 月 23 日 (金)

1. 合同研究成果発表会

ご担当；分科会長、事務局

締め切り；平成24年12月17日（月）

内容：成果の概要と成果の詳細を分科会ごとにまとめてください。

なお、資料のうち、知的財産権上、公表に問題のある箇所につきましては、事前に削除戴いた資料を作成ください。

- 研究課題名
- 研究分担者・研究協力者(氏名・所属)
- 背景・目的
- 方法
- 結果
- 考察

1200 字程度の文章で具体的に記載、重要な図表とその簡潔な解説文

2. 研究報告書作成

※報告書 作成担当について

	ご担当 (敬称略)
病理分科会	湯澤 由紀夫
バイオマーカー分科会	木村健二郎、丸山彰一、安部秀斉、森 潔、山本 格
全体研究	事務局

内容；研究班の活動に沿った成果の概要、字数制限なし

刊行物リスト、論文別刷りについては、研究分担者・協力者全員にご提出をお願い申し上げます。

詳細は、様式とともに追ってメールにてご依頼申し上げます。

締め切り；平成25年1月21日（月）

3. 会計報告

対象；各研究分担者

締め切り；平成25年3月23日 郵送必着

その他のお願い

- 本研究費（の一部）により得られた研究成果の書籍刊行，雑誌への掲載，論文発表等については，本研究費補助金を受け実施した研究であることを（謝辞）を必ず明記してください。

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis Research, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

本研究は厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業「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」の支援を受けた。

分担者の先生方へ

- 研究分担金は必ず年度内に使用を終えてください。

協力者の先生方へ

- 研究協力者の研究費使用については、2012年12月10日(金)必着にて、依頼書をご提出ください。締め切り厳守にて、ご協力お願い申し上げます。

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）
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

平成 24 年度 診療水準向上に向けた重症度評価法の開発分科会
第 3 回ワーキンググループ会議

プログラム

日時：平成 25 年 1 月 27 日（日）10：00～12：00
場所：一橋記念講堂（学術総合センター）202 号室

研究代表者 和田 隆 志

事務局 〒920-8640 金沢市宝町 13 番 1 号
金沢大学医薬保健研究域医学系
血液情報統御学

TEL：076-265-2499 FAX：076-234-4273

E-mail：lab-med@med.kanazawa-u.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金
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

平成 24 年度 診療水準向上に向けた重症度評価法の開発分科会
第 3 回ワーキンググループ会議 プログラム
平成 25 年 1 月 27 日 (日)

1. 挨拶

10 : 00 ~ 10 : 05
研究代表者 和田 隆志

10 : 05 ~ 10 : 10
分科会長 湯澤 由紀夫

2. 討議

I. 診断基準案、評価項目等について

10 : 10 ~ 10 : 30
古市 賢吾

II. ディスカッション

10 : 30 ~ 11 : 55

3. 事務連絡
今後の予定

11 : 55 ~ 12 : 00

糖尿病性腎症、腎硬化症 スコアシート

施設名	
症例(ID)	
標本番号	
評価日	
評価者	

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	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 \leq 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 \geq 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(\geq 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) 全標本中に一カ所でも有れば、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		0, 1	0(なし)、1(有り)
	糸球体門部小血管増生		0, 1	0(なし)、1(有り) 全標本中に一カ所でも有れば、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		%	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
	糸球体肥大		0, 1	250 μ m以上の糸球体 0(なし)、1(有り)
尿細管間質病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)		0-3	0(no IFTA)、1(<25%)、2(25-50%)、3(\geq 50%)
	間質の細胞浸潤		0-3	0(no cell infiltration)、1(<25%)、2(25-50%)、3(\geq 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 \geq 1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい

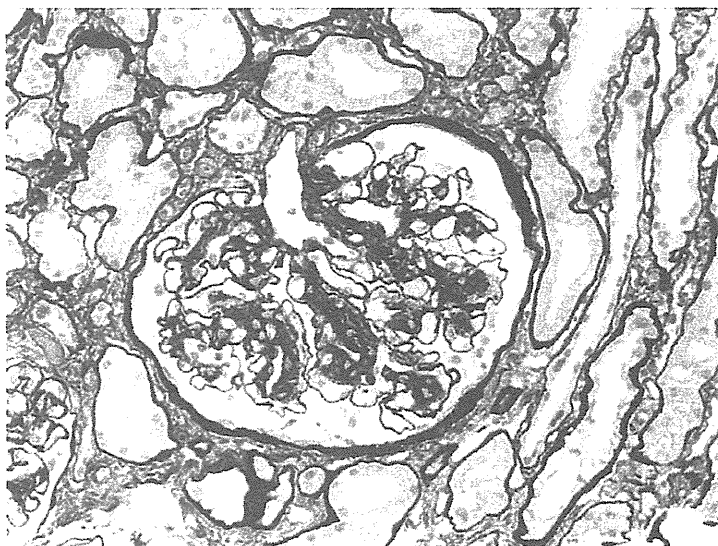
腎硬化症評価項目

病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Score	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		%	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
	糸球体肥大		0, 1	250 μ m以上の糸球体 0(なし)、1(有り)
尿細管間質病変 (糖尿病性腎症、腎硬化症共通)	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)		0-3	0(no IFTA)、1(<25%)、2(25-50%)、3(\geq 50%)
	間質の細胞浸潤		0-3	0(no cell infiltration)、1(<25%)、2(25-50%)、3(\geq 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 \geq 1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい

◆メサンギウム拡大/メサンギウム基質増加

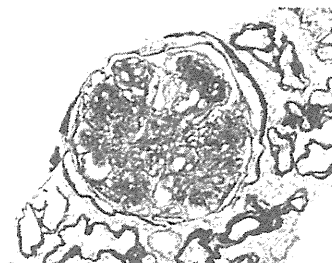
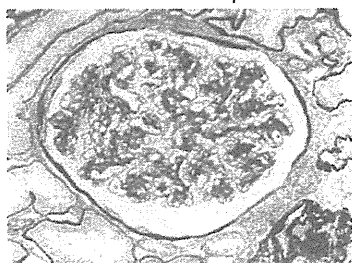
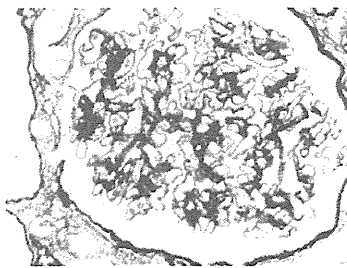
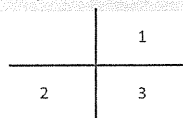
メサンギウムにおける細胞外基質の増加で、
少なくとも2つの分葉においてメサンギウム基質
の幅がメサンギウム細胞の核2個分を超える
(末梢係蹄で評価する)

- 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 \leq 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 \geq 毛細血管腔



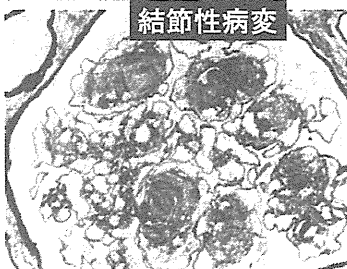
◆メサンギウム拡大

- 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 \leq 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 \geq 毛細血管腔



■びまん性病変

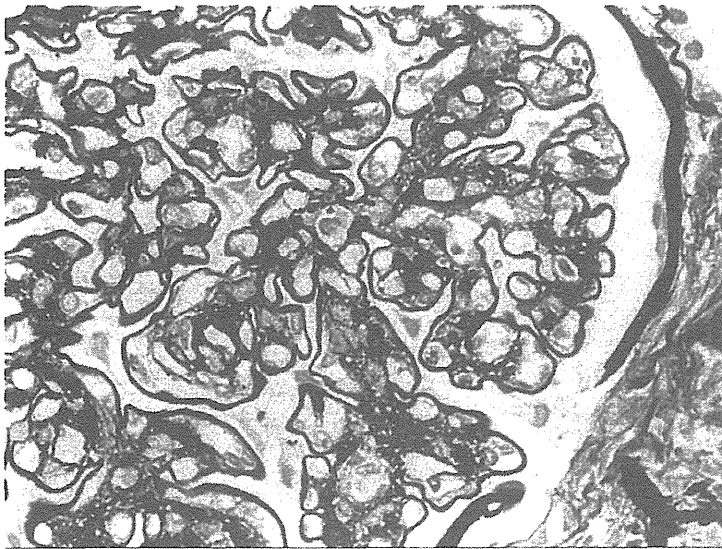
病変の周囲に係蹄が有る場合は結節病変ではなく
びまん性病変とする



◆GBM二重化・内皮下腔開大

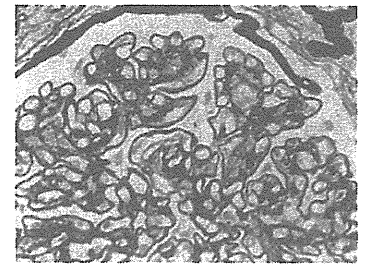
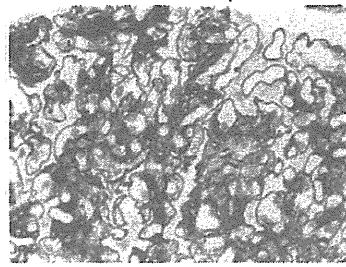
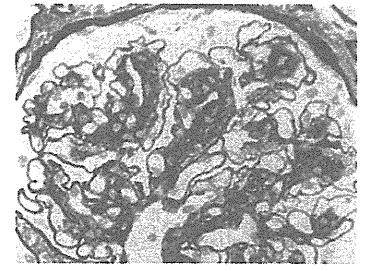
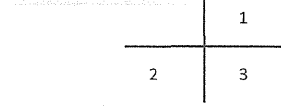
内皮下腔が浮腫状に拡大し、基底膜の新生を
伴い糸球体基底膜が二重の輪郭を示す

- 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%).
 - 0-3 1 (10-25%).
 - 2 (25-50%).
 - 3 (\geq 50%).



GBM二重化・内皮下腔開大

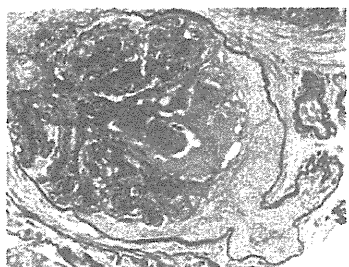
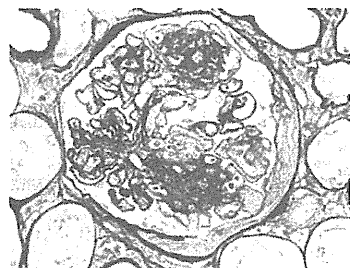
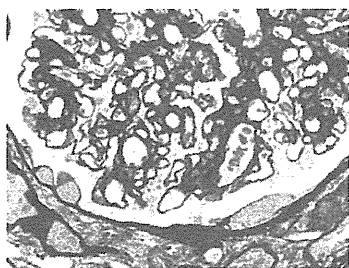
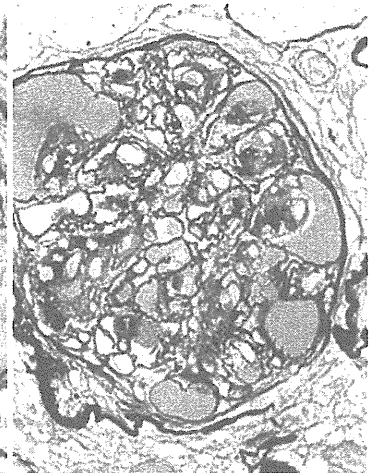
0 (<10%),
1 (10-25%),
2 (25-50%),
3 (≥50%)



◆ 滲出性病変

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(fibrin cap)ないし
ボウマン嚢壁(capsular drop)に貯留。

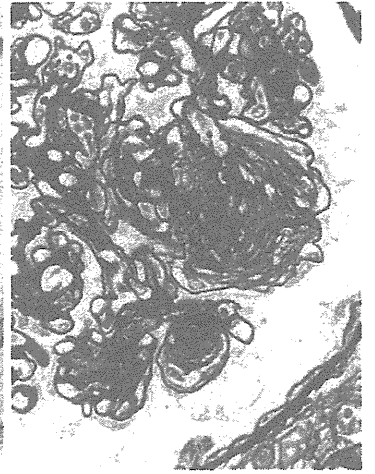
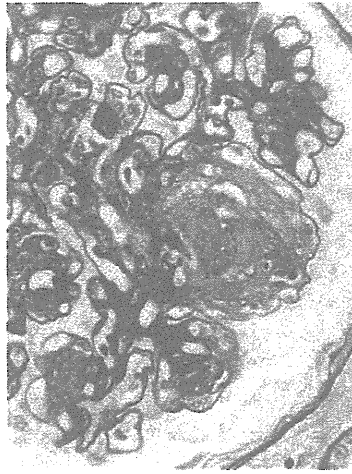
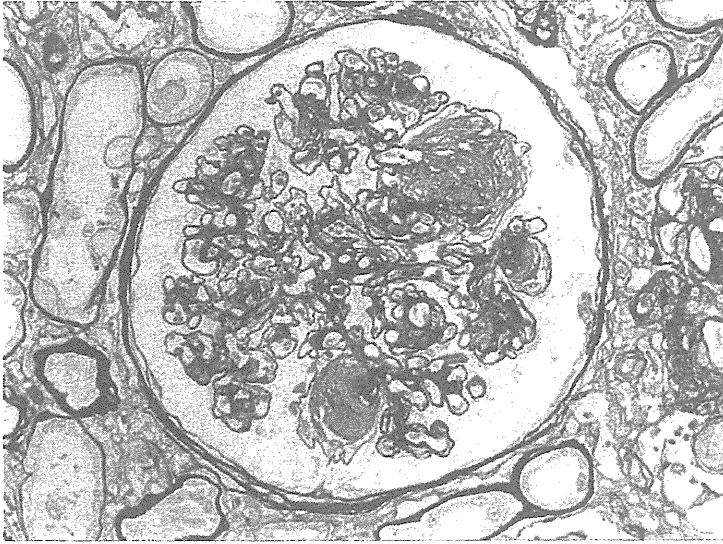
0, 1 0(なし), 1(有り)



◆ 結節性病変

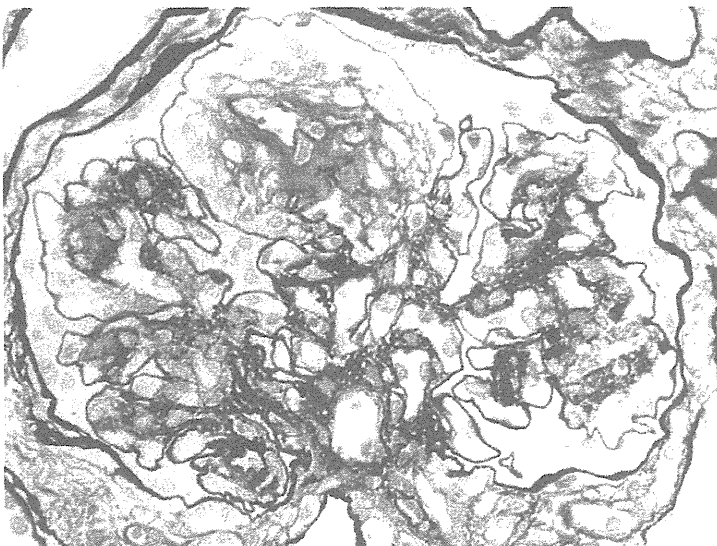
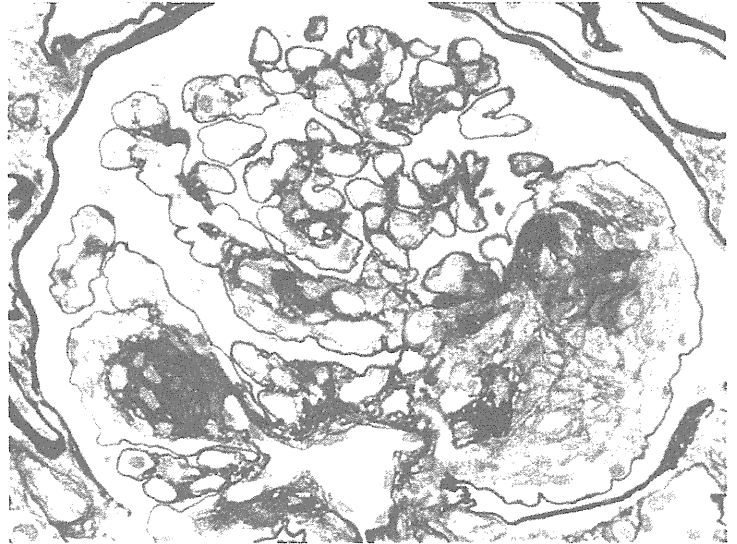
基質が増加しメサンギウム領域が類円形に拡大
本来の係蹄構築が保持されていない(認められない)

0, 1 全標本中に一カ所でも有れば、有りとする。結節の大きさは問わない
0(なし), 1(有り)



◆メサンギウム融解・微小血管瘤

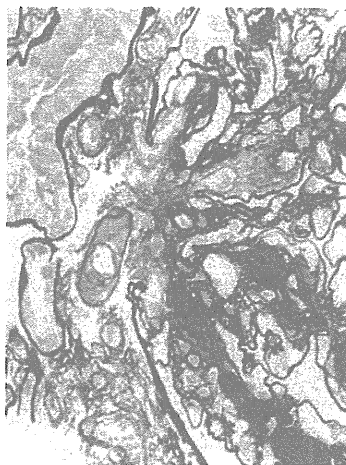
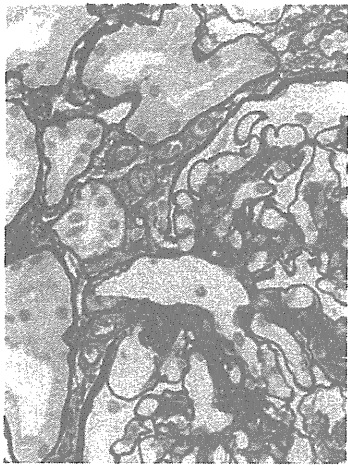
0, 1 0 (なし), 1 (有り)



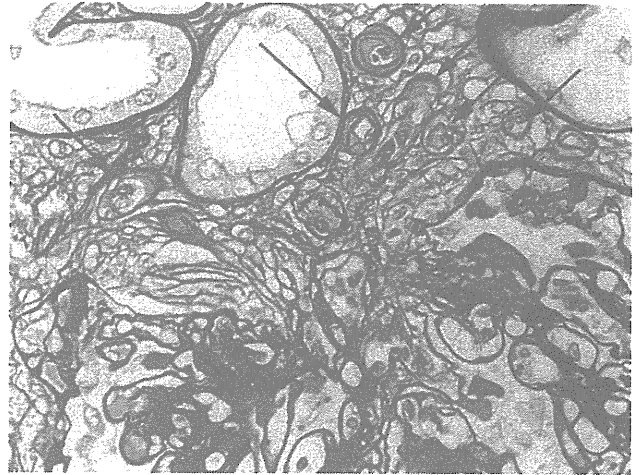
◆糸球体門部小血管増生

- 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

0, 1 全標本中に一カ所でも有れば、有りとする
0 (なし), 1 (有り)



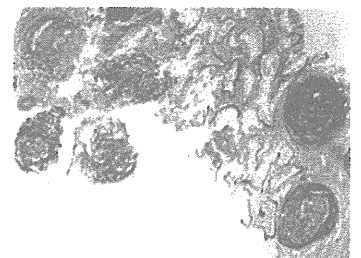
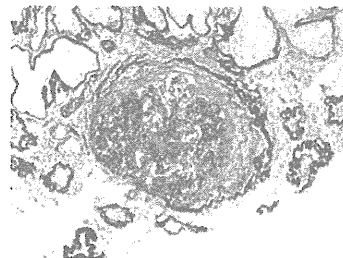
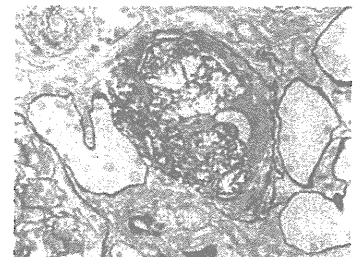
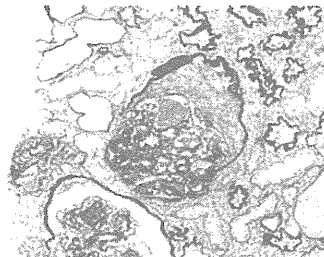
Polar vasculosis



◆全節性硬化

糸球体のすべての係蹄が硬化
ボウマン腔が開いていない事が指標になる

% 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



◆分節性硬化

すべての係蹄に及ばない糸球体係蹄の硬化

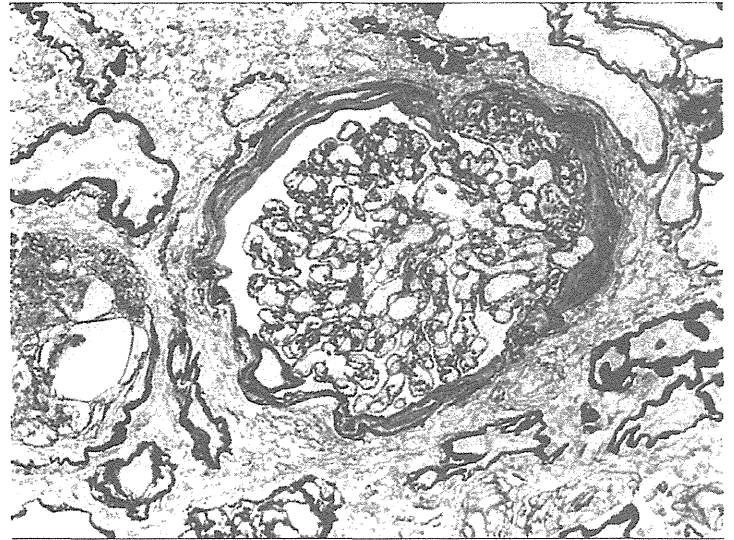
% 全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合



◆虚脱

糸球体毛細血管係蹄が虚脱を示す糸球体

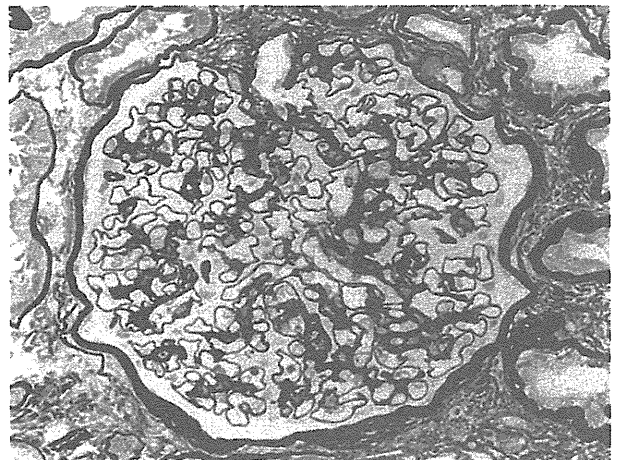
% 全糸球体数に占める虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合



◆糸球体肥大

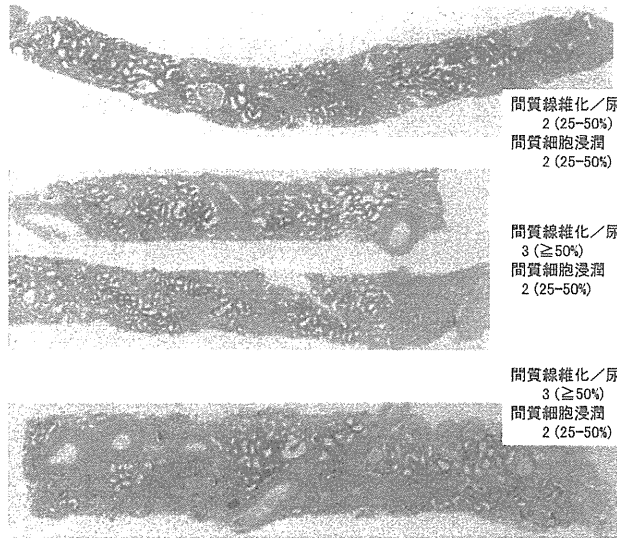
血管極を通る最大断面において直径が $250\mu\text{m}$ 以上
(通常40倍視野の直径が $500\mu\text{m}$ である)

0.1 250 μm 以上の糸球体
0 (なし), 1 (有り)



間質線維化／尿細管萎縮 (IFTA)

間質線維化／尿細管萎縮 (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%)

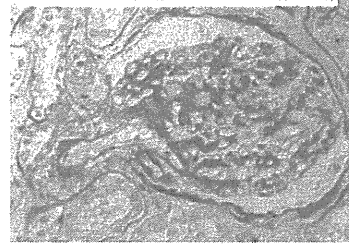


間質線維化／尿細管萎縮 2 (25-50%)	23-35%
間質細胞浸潤 2 (25-50%)	36%
間質線維化／尿細管萎縮 3 (≥50%)	50%
間質細胞浸潤 2 (25-50%)	30%
間質線維化／尿細管萎縮 3 (≥50%)	65%
間質細胞浸潤 2 (25-50%)	36%

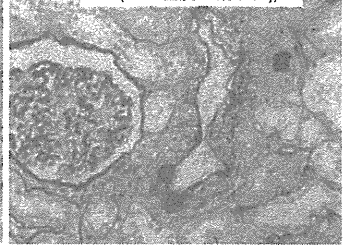
血管病変

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)
--------	-----	--

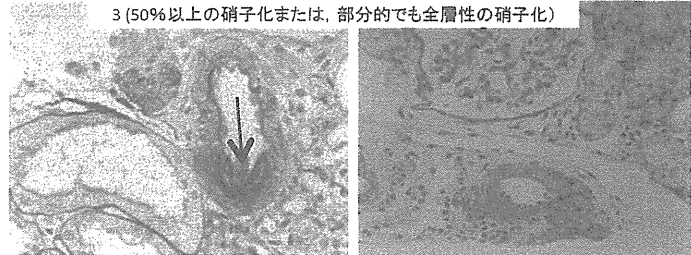
1 (1個以上の細動脈に部分的な硝子化),



2 (50%程度の硝子化),



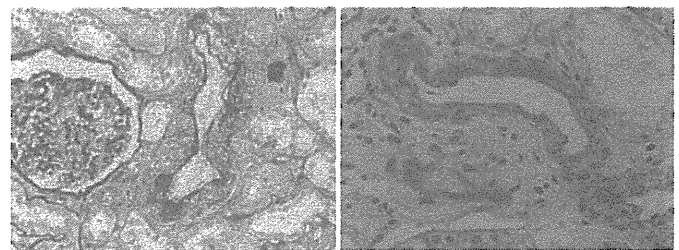
3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化)



1 (1個以上の細動脈に部分的な硝子化),

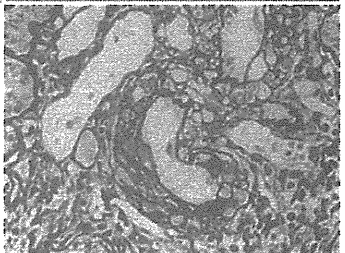


2 (50%程度の硝子化),

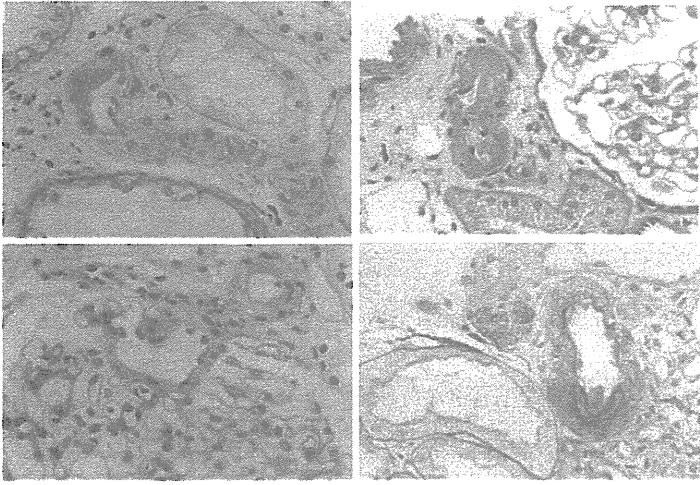


2 (50%程度の硝子化)

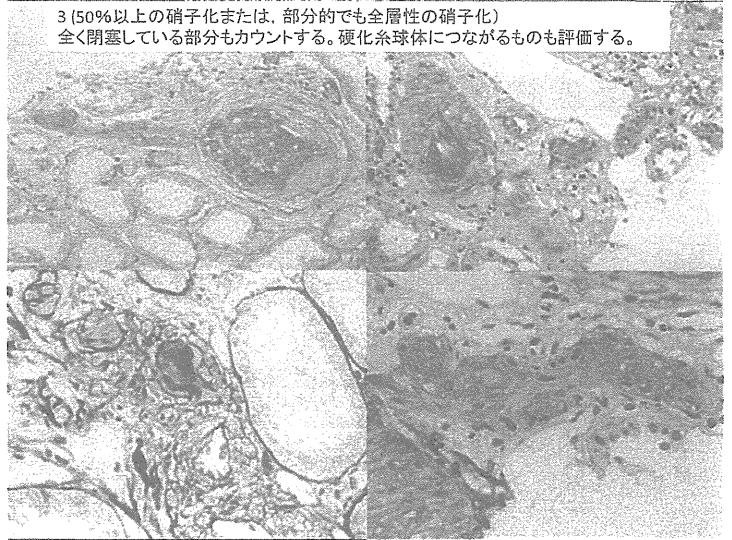
Aah2 banff の定義は2箇所以上の動脈に、硝子様沈着物によって変性した平滑筋が置換されている状態、全周性病変はみあたらない。



3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化)



3 (50%以上の硝子化または、部分的でも全層性の硝子化) 全く閉塞している部分もカウントする。硬化糸球体につながるものも評価する。



血管病変

血管腔をまたぐ対側の壁と合わせて評価する。

動脈硬化

0-2

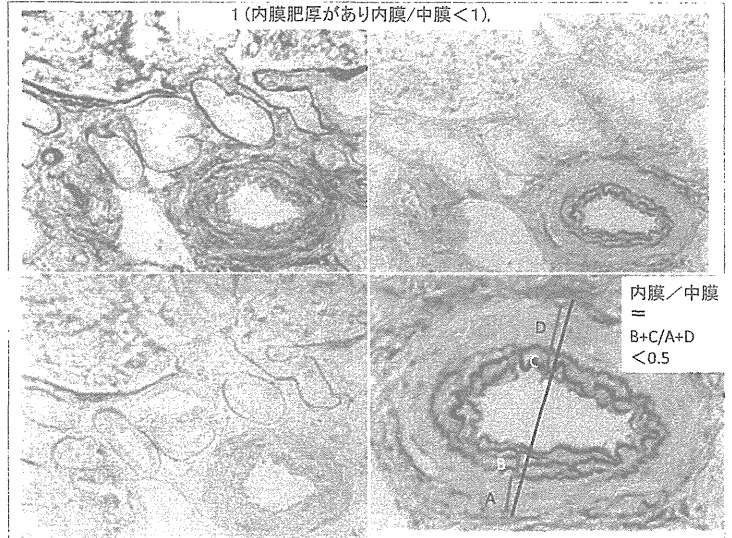
動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい

0 (内膜肥厚なし)

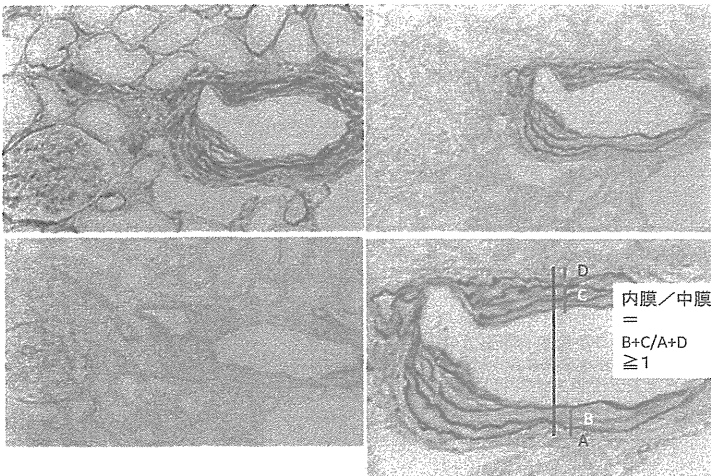
1 (内膜肥厚があり内膜/中膜<1)

2 (内膜肥厚があり内膜/中膜≥1)

1 (内膜肥厚があり内膜/中膜<1)



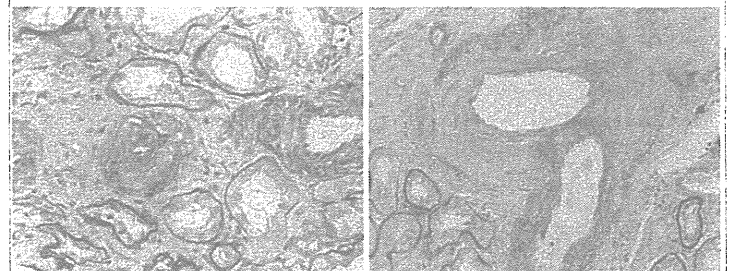
2 (内膜肥厚があり内膜/中膜≥1)



2 (内膜肥厚があり内膜/中膜≥1)

進行した病変では、中膜がほとんど無くなり、内膜だけのようにみえることもある。

分岐直前の血管は評価しない



糖尿病性腎症と腎硬化症の病理評価 (金沢大学症例の中間まとめ)

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			
メサンギウム溶解・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
細胞膜硝子化 (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

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 軽度・高度)
	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	0.06	0.23
メサンギウム溶解・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
細胞膜硝子化 (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	0.27
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
細胞膜硝子化 (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	0.68	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

平成 24 年度

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)**

「進行性腎障害に関する調査研究」

**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)**

**「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」**

研究成果発表会議

平成 25 年 1 月 27 日 (日曜日)

於 一橋記念講堂 (学術総合センター)