

【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バイケア研究所病態情報医学講座腎臓内科学分野
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
槇野 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
乳原 善文 虎の門病院分院 腎センター内科・リウマチ膠原病科
古波蔵 健太郎 琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座
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
西野 友哉 長崎大学病院 第二内科
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 原プレスセンタークリニック
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。

2013年12月末までに17施設から575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、241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。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、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、2012年の新規透析導入患者の原疾患は、糖尿病性腎症が44.1%、腎硬化症が12.3%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、本研究のプロトコールは、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、2013年12月末までに17施設から575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）。

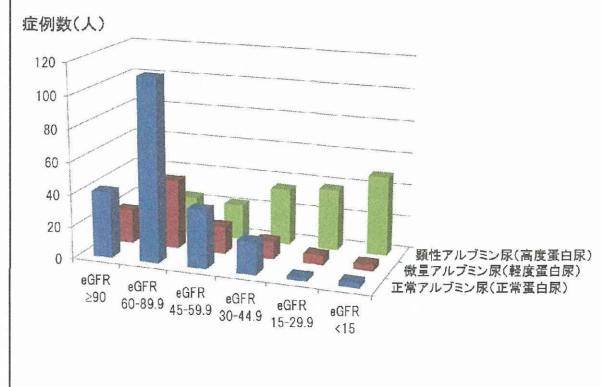
本レジストリーは定期的な経過観察を行う計画となっており、2013年12月末までに241例の経時データが登録された。1

図1. 登録時患者背景と血液検査所見 (n=575)

- ▶ 性別 : 男性 372 例, 女性 203 例
- ▶ 腎生検施行 : 19 例
- ▶ 尿検体収集 : 321 例

検査項目	n				単位
年齢	573	64.9 ± 11.1	(29 - 93)		歳
糖尿病罹病期間	508	14.1 ± 10.0	(1 - 50)		年
BMI	545	25.1 ± 4.8	(15.0 - 56.4)		kg/m ²
収縮期血圧	562	130.1 ± 18.3	(80 - 201)		mmHg
拡張期血圧	562	73.2 ± 11.8	(40 - 120)		mmHg
血清クレアチニン値	549	1.5 ± 1.5	(0.34 - 11.45)		mg/dl
血清総蛋白値	525	6.9 ± 0.7	(3.7 - 9.1)		g/dl
血清アルブミン値	508	3.9 ± 0.6	(1.4 - 6.1)		g/dl
総コレステロール値	420	184.7 ± 44.1	(65 - 370)		mg/dl
LDLコレステロール値	385	104.0 ± 31.9	(23 - 263)		mg/dl
HDLコレステロール値	500	51.1 ± 17.1	(20 - 160)		mg/dl
中性脂肪値	538	142.0 ± 91.6	(30 - 799)		mg/dl
血糖値	560	150.2 ± 59.8	(50 - 431)		mg/dl
ヘモグロビンA1c値	551	7.0 ± 1.4	(4.2 - 13.5)		%
ヘモグロビン値	546	12.8 ± 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



年後・2年後の時点では、登録時と比較して、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）。しかしながら、尿アルブミン（蛋白）カテゴリーの変化は、検討可能であった113例のうち34例（改善20例/増悪14例）に認められ、推算GFRカテゴリーの変化は、157例のうち41例（改善9例/増悪32例）に認められた。イベント発生数は、透析導入12例、心血管疾患発症9例、総死亡0例であった。多変量解析では、腎予後（透析導入）に関連する因子として、ヘモグロビン低値、HDLコレステロール低値、non HDLコレステロール高値が抽出された（図4）。今後も経時データの集積を継続し、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。

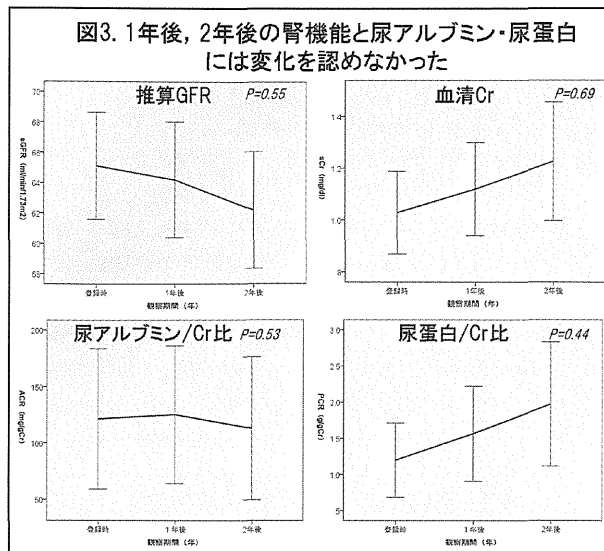


図4. ヘモグロビン低値, HDLコレステロール低値, non HDLコレステロール高値が腎予後(透析導入)に関連する因子であった

Parameters	HR	(95% CI)	p
ヘモグロビン低値 (<1g/dl)	2.39	(1.469 - 3.875)	<0.01
HDLコレステロール低値 (<1mg/dl)	1.11	(1.016 - 1.201)	<0.05
non HDLコレステロール高値 (+1mg/dl)	1.03	(1.015 - 1.048)	<0.01

※共変量: 年齢, 性別, eGFR, 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), 糖尿病罹病期間, ヘモグロビンA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 総蛋白, non HDLコレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, 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、尿検体収集ならびに腎生検例が含まれることを特色とし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; 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 17, 819-826, 2013
- 2) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T,

- Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T and Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 36, 3655-3662, 2013
- 3) Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kaneko S, Wada T. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis. *PLoS ONE* 8, e71810, 2013
- 4) Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S, Furuichi K. Nodular lesions and mesangiolytic in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 17, 3-9, 2013
- 5) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol*, 2013 in press
- 6) Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol*, 2013 in press
- 7) Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*, 2013 in press
2. 学会発表
- 1) 和田隆志: 糖尿病性腎症とCKD重症度分類, 第47回糖尿病学の進歩 2013
- 2) 和田隆志: 糖尿病性腎症-基礎と臨床-, 第56回日本腎臓学会学術総会 2013
- 3) 和田隆志: 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56回日本腎臓学会学術総会 2013
- 4) 和田隆志: 臨床化学が拓く新たな慢性腎臓病の研究と診療, 第53回日本臨床化学会年次学術集会 2013
- 5) 古市賢吾・舟本智章・北島信治・遠山直志・北川清樹・岩田恭宜・清水美保・和田隆志: 糖尿病性腎症レジストリー - Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study(JDNCS)の集積と展開, 第28回日本糖尿病合併症学会 2013
- 6) 和田隆志: 糖尿病性腎症と高血圧: 病態と治療, 第43回日本腎臓学会西部学術大会 2013
- 7) 清水美保・遠山直志・坂井宣彦・和田隆志: 2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の長期予後に血圧値と腎病変が及ぼす影響, 第36回日本高血圧学会総会 2013
- 8) 古市賢吾・和田隆志: 腎臓・尿路, 第60回日本臨床検査医学会学術集会 2013

市民公開講座

- 1) 公開セッション：公的班研究の現状と
課題 第56回日本腎臓学会学術総会
2013年5月12日
- 2) 公開セッション：公的班研究の現状と
課題 第57回日本腎臓学会学術総会
2014年7月6日（予定）

成果発表会議

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患
等克服研究事業 合同研究成果発表会
議 2014年1月26日 一橋記念講堂(学
術総合センター)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

「急性腎障害の予後予測方法」、発明者：
古市賢吾、和田隆志、特願 2013-120285

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】

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 藤田保健衛生大学医学部腎内科学
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
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

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
乳原 善文 虎の門病院分院 腎センター内科・リウマチ膠原病科
古波蔵 健太郎 琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座
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
西野 友哉 長崎大学病院 第二内科
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 原プレスセンタークリニック
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 (44.1%) であり、腎硬化症は 12.3% で 3 番目であるが、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指針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、病理診断指針案の作成と、診断のフローチャートを作成する事为目标とした。昨年度までに定義のついた病理所見評価基準とアトラスが作成された。また、臨床評価項目についても確定された。本年度は、これら診断基準を用い、現在までに集積した 12 施設、糖尿病性腎症 230 例および腎硬化症 177 例 (合

計 407 例) のデータを解析し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、これらのデータをもとに、両疾患の定義を含めた病理診断指針案の作成と、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。年間約 1 万例程度で増え続けて来た透析導入例も、若干減少傾向ではあるものの、依然透析症例総数は増え続け、2012 年末には、ついに 30 万例を突破した。これら各症例にかかる個人的・社会的負担は大きく、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、年々増加の一途をたどっている。以上のように、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。

「わが国の慢性透析療法の現況 2012 (日本透析医学会)」によると、糖尿病性腎症は維持透析療法に導入される原疾患で最多であり、その割合は 44.1% である。腎硬化症は 12.3% で慢性糸球体腎炎に次いで 3 番目であるが、糖尿病性腎症と同様近年増加傾向にある。糖尿病性腎症の実数は統計により様々であるが、いずれの統計においても近年増加傾向であり、その合併症である腎症が増加していることにより、透析導入が増加していることが予想される。一方、高齢化にともなう動脈硬化症の増悪が腎硬化症の増加に関連していることが推測される。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。しかし、いずれの疾患も、慢性糸球体腎炎に比べて日常临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

いことから、重症化防止および診療水準の向上に対する対策が立てにくい事が問題となっている。

これらの背景を踏まえ、本研究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った。

B. 研究方法

初年度に作成した研究計画では、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。この解析を可能とするために、初年度に引き続き、病理評価法の判定基準と図譜の検討を行い、完成させた (表 1)。また臨床データ表も完成させた。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

表 1

糖尿病性腎症評価項目			
疾患部位	病理学的所見の評価項目	Score	Scoreの定義
糸球体腎炎	びまん性病変 (メサンギウム拡大、基底増加)	D-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は毛細血管腔、2 (メサンギウムの拡大は毛細血管腔、3 (メサンギウムの拡大は毛細血管腔)
	最も所見の強い糸球体におけるメサンギウムの拡大 (免疫染色部分で評価) (0 < 10%)、1 (10-25%)、2 (25-50%)、3 (≥50%)		
(糖尿病性腎症のみ)	糸球体基底膜二重化・内皮下腔拡大	D-3	0 (なし)、1 (有り)
	浸潤性腎炎 (結節性硬化)	D-1	0 (なし)、1 (有り) 全標本中一つ所見でも有れば、有りとする。結節の大きさは問わない
糸球体腎炎	メサンギウム増殖・微小血管管	D-1	0 (なし)、1 (有り)
	糸球体内腔小血管増殖	D-1	0 (なし)、1 (有り) 全標本中一つ所見でも有れば、有りとする
糸球体腎炎	全腎性糸球体硬化	A	全糸球体数に占める全腎性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糖尿病性腎症、腎硬化症共通	A	全糸球体数に占める分葉性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
腎臓病変	虚血性糸球体硬化	A	全糸球体数に占める虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糸球体肥大	D-1	250 μm以上の糸球体 0 (なし)、1 (有り)
腎臓病変	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)	D-3	0 (no cell infiltration)、1 (25%)、2 (25-50%)、3 (≥50%)
	糖尿病性腎症、腎硬化症共通	D-3	0 (no cell infiltration)、1 (25%)、2 (25-50%)、3 (≥50%)
血管病変	細胞膜硝子化	D-3	0 (硝子化なし)、1 (1層以上の細胞膜に部分的硝子化)、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)
	糖尿病性腎症、腎硬化症共通	D-2	0 (内臓肥厚なし)、1 (内臓肥厚があり内臓/中臓 < 1)、2 (内臓肥厚があり内臓/中臓 ≥ 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			
疾患部位	病理学的所見の評価項目	Score	Scoreの定義
糸球体腎炎	全腎性糸球体硬化	A	全糸球体数に占める全腎性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糖尿病性腎症、腎硬化症共通	A	全糸球体数に占める分葉性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
腎臓病変	虚血性糸球体硬化	A	全糸球体数に占める虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糸球体肥大	D-1	250 μm以上の糸球体 0 (なし)、1 (有り)
腎臓病変	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)	D-3	0 (no IFTA)、1 (25%)、2 (25-50%)、3 (≥50%)
	糖尿病性腎症、腎硬化症共通	D-3	0 (no cell infiltration)、1 (25%)、2 (25-50%)、3 (≥50%)
血管病変	細胞膜硝子化	D-3	0 (硝子化なし)、1 (1層以上の細胞膜に部分的硝子化)、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)
	糖尿病性腎症、腎硬化症共通	D-2	0 (内臓肥厚なし)、1 (内臓肥厚があり内臓/中臓 < 1)、2 (内臓肥厚があり内臓/中臓 ≥ 1) 動脈硬化の評価にはEVG染色を加えることが望ましい

理診断指針案を作成すると共に、診断のための臨床フローチャート作成のための検討を開始した。本年度は、4回の全体会議および、本分科会内での4回のワーキング会議を開き、上記評価項目及びスコアを完成させると共に、病理診断指針案および臨床フローチャートの作成を開始した。

(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こととした。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。

C. 研究結果

4回のワーキング会議および4回の全体会議で議論された病理スコア表および臨床データ表に従い、現在までに12施設より、糖尿病性腎症230例および腎硬化症177例(合計407例)のデータが集積した(図1)。腎生検時の臨床的特徴は、糖尿病性腎症では腎硬化症に比して、尿蛋白が多く、血清クレアチニン値、血清総蛋白値、血清アルブミン値が低値で、総コレステ

ロール値が高値であることであった(図2-5)。

糖尿病性腎症の病理所見のうち、滲出性

図1 登録症例数

	糖尿病	腎硬化	合計
千葉東	40	12	52
新潟大	34	16	50
長崎	17	20	37
琉球大	0	25	25
東北大	0	20	20
聖マリ大	10	10	20
名古屋大	9	7	16
金沢医大	6	5	11
筑波大	3	2	5
虎ノ門	3	0	3
藤田	2	2	4
金沢大	103	58	132
合計	230	177	407

図2 登録症例背景

	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
観察期間(月)	76.3	74.3	58.7	66.8	0.046
年齢	56.2	12.0	54.7	13.7	0.014
身長	163.2	8.9	162.7	7.5	0.347
体重	63.8	13.6	68.4	13.1	0.762
BMI	24.1	4.4	25.9	4.4	0.674
収縮期血圧	144.3	20.9	137.5	19.0	0.293
拡張期血圧	79.6	11.9	80.5	14.5	0.016

図3 登録症例背景

	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
Hb	12.2	2.3	13.5	2.1	0.061
Cr	1.3	0.7	1.5	1.7	0.001
UA	6.6	1.5	7.2	1.8	0.175
TP	6.2	0.9	6.9	0.7	0.003
Alb	3.3	0.8	4.0	0.5	<0.001
BS	151.0	74.4	104.7	24.3	<0.001
HbA1c	7.9	2.2	5.7	0.6	<0.001
TCho	219.8	77.0	200.6	49.7	0.022
LDL	104.3	46.9	113.0	33.5	0.112
HDL	54.9	26.9	49.1	17.0	0.106
TG	162.2	86.9	214.4	191.3	0.001

図4 腎生検時蛋白尿

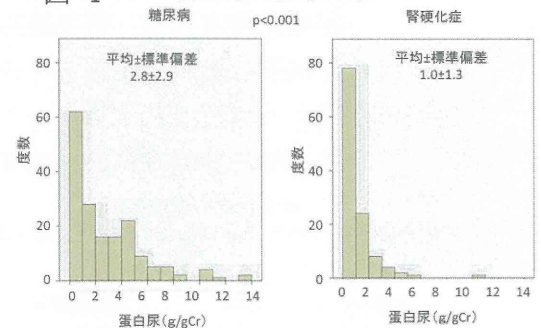
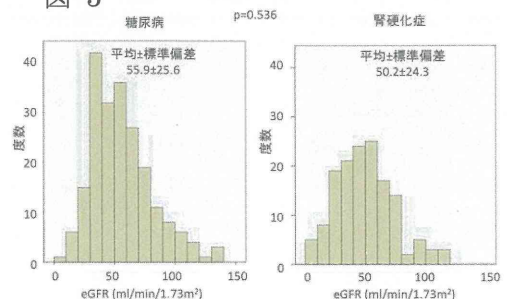


図5 腎生検時eGFR



病変, メサンギウム融解, 分節性硬化, IF

ンギウム融解に相関した(図8).

予後に関連する病変は? eGFRと相関する病理所見:相関係数 黄色: p<0.01 淡黄色: p<0.05

Table showing correlations between pathological findings and eGFR in diabetic nephropathy. The table is titled '糖尿病性腎症' and lists findings like glomerular disease, arteriosclerosis, and mesangial changes.

生検時蛋白尿と相関する病理所見:相関係数

Table showing correlations between proteinuria at biopsy and pathological findings. The table is titled '生検時蛋白尿と相関する病理所見:相関係数'.

TA, 間質細胞浸潤は生検時および最終観察時のeGFRと相関した(図6). このうち, 滲出性病変, メサンギウム融解は収縮期血圧の影響を, 分節性糸球体硬化は, 年齢とBMIの影響を受けることが確認された(図7).

高血圧性腎硬化症に関しては, IFTA, 細胞浸潤, 硝子化が生検時および最終観察時のeGFRと相関した(図9). これらの因子のうち細胞浸潤は, 年齢, BMI, 血圧の影響を受けることが確認された(図10).

予後に関連する病変は? eGFRと相関する病理所見:相関係数 黄色: p<0.01 淡黄色: p<0.05

Table showing correlations between pathological findings and eGFR in hypertensive nephropathy. The table is titled '腎硬化症' and lists findings like glomerular disease, arteriosclerosis, and tubular changes.

Table showing correlations between proteinuria at biopsy and pathological findings in hypertensive nephropathy. The table is titled '生検時蛋白尿と相関する病理所見:相関係数'.

糖尿病性腎症の病理所見は, 生検時の年齢, BMI, および血圧の影響を受ける T検定

Large table showing the impact of age, BMI, and blood pressure on various pathological findings in diabetic nephropathy. The table is organized by finding type (e.g., glomerular, arteriosclerotic) and includes statistical values like Mean, SD, and p-values.

腎生検までの糖尿病罹病期間と病理所見の関係 相関係数 黄色: p<0.01 淡黄色: p<0.05

Table showing correlations between diabetic disease duration and pathological findings. The table is titled '糖尿病性腎症' and lists findings like glomerular disease and arteriosclerosis.

観察期間中の, 透析導入, 心血管イベント, 総死亡は, 糖尿病性腎症でそれぞれ18.0%, 15.7%, 5.6%, 腎硬化症でそれぞれ2.0%, 6.2%, 0.7%であった(図11). 重回帰分析では, 透析導入に対して基底膜二重化と糸球体肥大が, 心血管イベントに対しては結節性病変が予後関連病理因子として挙げられ

一方, 一部の病理所見は, 腎生検時の蛋白尿の程度と相関したが, 生検後の経時的蛋白尿と相関する病理所見は無かった. くわえて, 糖尿病罹病期間は結節性病変とメサ

腎硬化症の病理所見は, 生検時の年齢, BMI, および血圧の影響をほとんど受けない T検定

Table showing the impact of age, BMI, and blood pressure on various pathological findings in hypertensive nephropathy. The table is organized by finding type and includes statistical values.

観察期間中のイベント数

Table showing the number of events during observation for diabetes and nephropathy. The table is titled 'イベント数' and lists events like dialysis, cardiovascular events, and total mortality.

- 糖尿病性腎症の各イベントに影響する病理所見は(多変量解析:強制投入法)
・透析導入 : 基底膜二重化(0.006)
・sCr倍化, eGFR半減, HD導入 : びまん性病変(0.001)
・心血管イベント : 滲出性病変(0.049)
・総死亡 : 全節性硬化(0.029)

たが、ROC曲線の解析では、その影響は小さかった。そこで、その他の病理因子を組み合わせて予後を推測する病理スコアリングの試みを行っている。さらに、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症に関して、臨床的に診断可能なフローチャート案が作成されている。

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指針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

昨年度までに定義のついた病理所見評価基準とアトラスが作成された。また、臨床評価項目についても確定された。今年度は、これらの基準に従って症例の収集と解析を進めた。症例数は、ほぼ当初の予定の各群 200 例、合計 400 例に近い症例集積となっている。これらのデータ解析により、予後と関連する病理所見、それに影響する臨床指標が明らかにされた。

現在これらの解析結果を基に、糖尿病性腎症および腎硬化症の定義を含めた病理診断指針を作成すると共に、臨床診断のためのフローチャートを作成している。

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

- 1) なし
2. 学会発表
- 1) 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 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学

研究要旨

過去に腎生検を実施した糖尿病性腎症34例および腎硬化症16例の合計50例を対象とした。性別の年齢（平均±SD）は、糖尿病性腎症の男性19例で 56.5 ± 13.2 、女性15例で 54.6 ± 15.6 、腎硬化症の男性11例で 51.1 ± 11.5 、女性5例で 56.4 ± 12.1 歳であった。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するとともに、腎生検後の予後も含めた臨床データを収集し、各々を病理評価票と臨床評価票として作成した。

A. 研究目的

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である。昨年度の本研究班で作成した病理診断基準案が、臨床的な重症度や予後を反映するか否かを検討するために、過去に腎生検を実施した症例を用いて、病理評価票と臨床評価票を作成することを目的とする。

B. 研究方法

新潟大学で過去に腎生検を実施した症例のうち、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。腎生検標本はバーチャル化して、その腎組織画像データ

を病理診断基準案に従って評価し病理評価票を作成する。腎生検後の予後も含めた臨床データは、新潟大学医歯学総合病院腎膠原病内科外来で行い臨床評価票を作成する。なお、腎組織画像データの評価は、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病分野および協力大学である神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学で行う。

（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した。ただし、本学の場合は過去に腎生検を実施した症例のみを対象とする

ために、通常の臨床研究のような同意書の取得は困難であることから、次項に記載する方策を行う。

なお、研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により連結可能匿名化を行う。個人情報の流出などの有害事象が発現した際には、適切な処置を行うとともに病院長および医学部倫理委員会に速やかに報告する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

従来から腎生検の実施時には、検査自体の説明とともに、採取した組織標本の腎疾患診断以外の目的（研究などの二次用途）にも使用する旨を説明し、それを含めた同意書を取得している。また、今回の登録症例は、過去約 20 年間に実施した症例であるために、腎生検を実施した各人から同意書を取得するのが困難である。このため、新潟大学医歯学総合病院腎膠原病内科外来に文書を掲示し、本研究の内容を周知するとともに、趣旨に賛同しない場合には参加の辞退を文書で取得することとした。

研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性

過去に腎生検を実施した症例の、検査時およびその後の臨床経過の観察研究であり、治療介入などは行わない。このために、本研究により特別な不利益および危険性は伴わない。

C. 研究結果

過去に新潟大学で腎生検を実施した糖尿病性腎症 34 例と腎硬化症 16 例の合計 50 例を選択した。選択基準は、過去約 20 年間に腎生検を行った症例のうち、腎組織で PAS, PAM, PAM-M, E1-M の 4 種類の染色標本を有する症例、および臨床データを充足する症例とした。性別の年齢（平均±SD）

は、糖尿病性腎症の男性 19 例で 56.5 ± 13.2 、女性 15 例で 54.6 ± 15.6 、腎硬化症の男性 11 例で 51.1 ± 11.5 、女性 5 例で 56.4 ± 12.1 であった。腎組織画像データを病理診断基準案に従って組織病変を評価するとともに、腎生検後の予後も含めた臨床データを収集し、各々を病理評価票と臨床評価票として作成した。なお、掲示した前記の掲示文書に対して、趣旨に賛同しない旨の申し出はなかった。

D. 考察

本学では 50 例の病理評価票と臨床評価票を作成した。本学を含めた多施設の多数例の症例を集約することにより、この基準案が臨床的な重症度や予後を反映されることが実証できれば、本邦の一つの重要な病理診断基準になると考えられる。

E. 結論

糖尿病性腎症 34 例および腎硬化症 16 例の合計 50 例を対象とした。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て病理評価票を作成した。予後も含めた臨床データを収集し、臨床評価票を作成した。倫理面の問題の発生はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

分担研究報告書

腎臓病総合レジストリーの構築とその解析：糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病

研究協力者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学

清水美保, 和田隆志 金沢大学附属病院 腎臓内科

研究要旨

腎臓病総合レジストリーにおいて、移植腎を除く成人腎生検 15,304 例（男性 8,064 例, 女性 7,240 例；年齢 20～99 歳, 平均 52.1 歳）より、糖尿病性腎症として組織診断の確定した 904 例（男性 642 例, 女性 262 例；年齢 21～89 歳, 平均 59.7 歳）を抽出した。糖尿病診断ありと登録された 1,591 例（男性 1,069 例, 女性 522 例；年齢 21～90 歳, 平均 61.0 歳）の解析により、糖尿病性腎症の組織診断に関連する臨床指標として、降圧薬服用(+), 尿蛋白定性高度陽性, 尿潜血陰性, 血清総蛋白低値, HbA1c 高値, 若年齢, 平均血圧高値, 推算 GFR 低値, 血清総コレステロール低値が抽出された。成人ネフローゼ症候群の病理組織診断（病因分類）における糖尿病性腎症の比率は、高齢成人において非高齢成人よりも低率であった。組織学的な糖尿病性腎症確定例の臨床診断は、代謝性疾患に伴う腎障害 239 例(26.4%), ネフローゼ症候群 222 例(24.6%), ネフローゼ症候群+代謝性疾患に伴う腎障害 143 例(15.8%)であり、臨床指標による診断例も加えるとその 53.8%がネフローゼ状態を伴っていた。さらに、2013 年 12 月に改訂された糖尿病性腎症病期分類による各レジストリー登録別の分布を確認したところ、腎生検レジストリー（J-RBR）における糖尿病性腎症例は、糖尿病性腎症レジストリー（JDNCS）に登録された糖尿病例と比較して、より進行した病期で登録が行われていた。

A. 研究目的

わが国の糖尿病性腎症の実態は明らかでなく、腎臓病総合レジストリーを用いてこれを解析し、糖尿病性腎症および糖尿病を合併した腎臓病の病態を解明する。

B. 研究方法

インターネットを用いて第 3 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、症例毎に登録施設名, 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, 血清総蛋白, 血清アルブミン, 血清総コレステロール, HbA1c), 臨床指標 (血圧, 降圧薬服用の有無, 糖尿病診断の有無) を登録して疫学解析を行った。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：
症例毎に登録施設名，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，血清総蛋白，血清アルブミン，血清総コレステロール，HbA1c），臨床指標（血圧，降圧薬服用の有無，糖尿病診断の有無）を Web 上で登録し，2013 年 12 月 31 日現在で 23,850 例の登録が行われた．これより移植腎を除く成人腎生検 15,304 例（男性 8,064 例，女性 7,240 例；年齢 20～99 歳，平均 52.1 歳）を対象として解析した．さらに，組織診断が確定した糖尿病性腎症 904 例（男性 642 例，女性 262 例；年齢 21～89 歳，平均 59.7 歳）を抽出した．

2) 糖尿病診断例における，糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病の解析：
移植腎を除く成人腎生検 15,304 例のうち，糖尿病診断ありと登録された 1,591 例（男性 1,069 例，女性 522 例；年齢 21～90 歳，平均 61.0 歳）を抽出し，病理組織診断（病因分類）により，糖尿病性腎症 605 例（38.0%）と，糖尿病合併腎臓病 986 例（62.0%）に分類した．臨床所見の比較により，糖尿病性腎症例は，糖尿病合併腎臓病例よりも若年齢で，BMI，収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧，降圧薬服用率，1 日尿蛋白排泄量，尿蛋白/クレアチニン比，HbA1c が高値であり，尿潜血陽性率，推算 GFR，血清総蛋白，血清アルブミンは低値であることが示された（表 1）．多変量解析により，糖尿病性腎症の組織診断に関連する臨床所見として，降圧薬服用（+），尿蛋白定性高度陽性，尿潜血陰性，血清総蛋白低値，HbA1c 高値，若年齢，平均血圧高値，推算 GFR 低値，血清総コレステロール低値が抽出された（表 2）．

3) 成人ネフローゼ症候群における糖尿病性腎症の解析：
移植腎を除く成人腎生検 15,304 例のうち，臨床診断においてネフローゼ症候群が選択されている登録例およびその他の臨床指標において，尿蛋白定量が 3.5g/日以上もしくは尿蛋白/クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上かつ血清アルブミン 3.0g/dL 以下もしくは血清総蛋白 6.0g/dL 以下を示した 4,506 例を抽出した．病因分類では，原発性糸球体疾患（IgA 腎症を除く）が 2,384 例（52.9%）と最も多く，次いで糖尿病性腎症が 486 例（10.8%）と第 2 位の原因であった．高齢成人（65 歳以上）における糖尿病性腎症の比率（9.9%）は，非高齢成人（65 歳未満）よりも低率であった（図 1）．

4) 組織学的な糖尿病性腎症確定例の解析：
移植腎を除く成人腎生検 15,304 例のうち，病理組織診断（病因分類）において糖尿病性腎症が選択されていた 904 例の臨床診断は，代謝性疾患に伴う腎障害 239 例（26.4%），ネフローゼ症候群 222 例（24.6%），ネフローゼ症候群＋代謝性疾患に伴う腎障害 143 例（15.8%）であり，その他の臨床指標において，尿蛋白定量が 3.5g/日以上もしくは尿蛋白/クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上かつ血清アルブミン 3.0g/dL 以下もしくは血清総蛋白 6.0g/dL 以下を示した症例も含めると，486 例（53.8%）がネフローゼ状態を伴っていた（表 3）．

5) 糖尿病性腎症病期分類（改訂）による解析：
2013 年 12 月に改訂された糖尿病性腎症病期分類（改訂）による各レジストリー登録別の分布を確認した．腎生検レジストリー

(J-RBR)における糖尿病性腎症 604 例の病期は、第 1・2 期 35 例 (5.8%)、第 3 期 364 例 (60.3%)、第 4 期 205 例 (30.2%) であった。一方、糖尿病性腎症レジストリー (JDNCs) 468 例の病期は、第 1・2 期 280 例 (59.8%)、第 3 期 79 例 (16.9%)、第 4 期 109 例 (23.3%) であり、J-RBR の糖尿病性腎症例はより進行した病期で登録が行われていた (図 2)。なお、JDNCs 登録例においては、その 6.2% がネフローゼ状態を伴っていた。

2. 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)」(和田隆志・主任研究者)の追跡データ登録を促進した。

D, E. 考察と結論

このレジストリーシステムで、腎生検で診断された糖尿病性腎症および糖尿病合併腎臓病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、わが国の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および糖尿病合併腎臓病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。

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; 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 17, 819-826, 2013

2) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T and Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. Diabetes Care 36, 3655-3662, 2013

3) Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S, Furuichi K. Nodular lesions and mesangiolysis in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 17, 3-9, 2013

4) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol, 2013 in press

- 5) Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. Clin Exp Nephrol, 2013 in press

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

表 1：糖尿病診断例における糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病の臨床所見
(糖尿病性腎症 605 例と糖尿病合併腎臓病 986 例)

	糖尿病性腎症		糖尿病合併腎臓病		<i>P</i>
年齢 (歳)	59.5 ± 11.8	(n=605)	61.8 ± 12.5	(n=986)	<0.01
男性 (%)	70.1	(n=605)	65.4	(n=986)	0.05
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 4.2	(n=580)	24.7 ± 4.4	(n=959)	<0.01
収縮期血圧 (mmHg)	144.2 ± 21.4	(n=547)	135.3 ± 19.9	(n=944)	<0.01
拡張期血圧 (mmHg)	78.8 ± 13.3	(n=547)	77.4 ± 12.8	(n=943)	<0.05
平均血圧(mmHg)	100.6 ± 14.4	(n=547)	96.6 ± 13.4	(n=943)	<0.01
降圧薬服用 (+) (%)	86.6	(n=499)	73.8	(n=866)	<0.01
尿蛋白定性		(n=605)		(n=986)	
(-) (%)	4.1		7.8		
(+/-) (%)	3.6		5.6		
(1+) (%)	8.8		16.2		
(2+) (%)	21.0		25.7		
(3+) (%)	45.3		31.3		
(4+) (%)	17.2		13.4		
尿蛋白定量 (g/日)	4.1 ± 3.5	(n=477)	2.8 ± 3.3	(n=752)	<0.01
尿蛋白/クレアチン比 (g/gCr)	5.6 ± 5.1	(n=375)	3.7 ± 4.6	(n=723)	<0.01
尿潜血陽性(1+以上) (%)	49.9	(n=605)	62.6	(n=986)	<0.01
尿赤血球数 (/HVF)		(n=605)		(n=986)	
(-) (%)	15.9		13.8		
<5 (%)	47.1		32.3		
5-10 (%)	18.3		17.2		
<10-30 (%)	11.6		16.5		
多数 (%)	7.1		20.2		
血清クレアチン (mg/dl)	1.5 ± 1.2	(n=603)	1.6 ± 1.8	(n=981)	<0.01
推算 GFR (ml/分/1.73m ²)	48.0 ± 24.0	(n=603)	51.5 ± 26.9	(n=981)	<0.01
血清総蛋白 (g/dl)	6.2 ± 1.1	(n=599)	6.4 ± 1.2	(n=971)	<0.01
血清アルブミン (g/dl)	3.1 ± 0.9	(n=597)	3.2 ± 1.0	(n=968)	<0.05
血清総コレステロール(mg/dl)	222.7 ± 76.5	(n=577)	227.7 ± 91.5	(n=936)	0.95
HbA1c (NGSP) (%)	7.2 ± 1.7	(n=578)	6.9 ± 1.1	(n=888)	<0.05