

予後を関連する病変は？  
eGFRと相関する病理所見；相関係数  
腎硬化症

黄色 ; p<0.01  
淡黄色; p<0.05

		全節性硬化	分節性硬化	糸球体肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	動脈硬化
腎生検時	相関係数	-0.315**	-0.086	-0.099	-0.307**	-0.391**	-0.169	-0.182
	有意確率	0.002	0.408	0.341	0.002	<0.001	0.103	0.083
	N	95	95	95	95	95	94	91
1年目	相関係数	-0.221	-0.148	-0.305	-0.084	-0.381*	-0.376*	-0.222
	有意確率	0.171	0.363	0.055	0.605	0.015	0.017	0.168
	N	40	40	40	40	40	40	40
3年目	相関係数	-0.313	-0.188	-0.162	-0.261	-0.508**	-0.199	-0.153
	有意確率	0.076	0.295	0.367	0.142	0.003	0.266	0.396
	N	33	33	33	33	33	33	33
5年目	相関係数	-0.354	-0.166	-0.326	-0.391	-0.548**	-0.521**	-0.067
	有意確率	0.082	0.429	0.111	0.053	0.005	0.008	0.749
	N	25	25	25	25	25	25	25
最終観察	相関係数	-0.15	-0.163	-0.27	-0.345*	-0.321*	-0.182	-0.023
	有意確率	0.357	0.315	0.092	0.029	0.044	0.261	0.89
	N	40	40	40	40	40	40	39
腎生検時	相関係数	-0.185	-0.154	-0.308	-0.137	-0.432**	-0.402*	-0.213
1年目の	有意確率	0.253	0.343	0.053	0.400	0.005	0.010	0.187
40例限定	N	40	40	40	40	40	40	40
腎生検時	相関係数	-0.15	-0.163	-0.27	-0.345*	-0.321*	-0.182	-0.023
最終観察の	有意確率	0.357	0.315	0.092	0.029	0.044	0.261	0.89
40例限定	N	40	40	40	40	40	40	39

腎硬化症における検討

sBP 140 以上未満で変わる因子

dBp 90以上未満で変わる因子

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性糸球体硬化	0.066	0.982	0.962	1.001
分節性糸球体硬化	0.505	0.966	0.871	1.07
糸球体肥大	0.409	0.679	0.271	1.701
IFTA	0.046	2.277	1.015	5.108
間質の細胞浸潤	0.936	1.033	0.467	2.286
細動脈硝子化	0.898	0.971	0.619	1.522
動脈硬化	0.99	1.005	0.51	1.977

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性糸球体硬化	0.322	1.012	0.988	1.037
分節性糸球体硬化	0.565	0.97	0.875	1.076
糸球体肥大	0.681	0.787	0.252	2.461
IFTA	0.434	0.672	0.248	1.819
間質の細胞浸潤	0.868	0.923	0.358	2.376
細動脈硝子化	0.218	1.42	0.812	2.481
動脈硬化	0.663	1.205	0.52	2.791

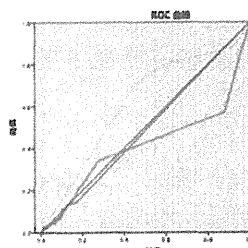
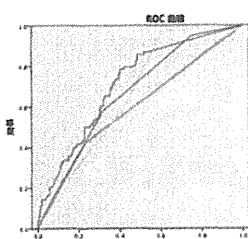
## 糖尿病性腎症(黄, 緑)、腎硬化症(緑) 病理評価表

	病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Score
糖尿病性腎症のみ	糸球体病変	びまん性病変(メサンギウム拡大, 基質増加)		0-3
		結節性病変(結節性硬化)		0, 1
		糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大		0-3
		滲出性病変		0, 1
		メサンギウム融解		0, 1
		糸球体門部小血管増生		0, 1
(糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	糸球体病変	全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化		%
		分節性糸球体硬化		%
		糸球体肥大		0, 1
	尿細管間質病変	間質繊維化・尿細管萎縮 (IFTA)		0-3
		間質の細胞浸潤		0-3
	血管病変	細動脈硝子化		0-3
		動脈硬化		0-2

## 糖尿病性腎症と腎硬化症の共通評価項目における特徴的病変は？ ロジスティック解析, ROC曲線

### 強制投入法

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性硬化率	0.001	0.974	0.959	0.989
分節性硬化率	0.019	1.075	1.012	1.142
糸球体肥大	0.010	0.405	0.204	0.805
IFTA	0.008	0.462	0.260	0.820
間質炎症細胞浸潤	0.036	1.833	1.040	3.232
細動脈硝子化	0.000	1.997	1.479	2.698
動脈硬化	0.000	0.430	0.278	0.666



糖尿病性腎症と腎硬化症の共通評価項目における特徴的病変は？  
血圧で分割検討；ロジスティック解析

sBP 140以上

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性糸球体硬化	0.110	0.978	0.952	1.005
分節性糸球体硬化	0.010	1.147	1.034	1.272
糸球体肥大	0.004	0.151	0.041	0.554
IFTA	0.006	0.230	0.081	0.656
間質の細胞浸潤	0.027	2.975	1.135	7.798
細動脈硝子化	0.001	2.574	1.504	4.407
動脈硬化	0.014	0.371	0.168	0.819

dBp 90以上

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性糸球体硬化	0.156	0.951	0.888	1.019
分節性糸球体硬化	0.039	1.315	1.014	1.706
糸球体肥大	0.056	0.026	0.001	1.102
IFTA	0.153	0.105	0.005	2.314
間質の細胞浸潤	0.700	1.714	0.11	26.688
細動脈硝子化	0.007	12.733	2.004	80.904
動脈硬化	0.179	0.237	0.029	1.94

sBP 140未満での検討

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性糸球体硬化	0.003	0.969	0.949	0.989
分節性糸球体硬化	0.455	1.031	0.951	1.118
糸球体肥大	0.460	0.716	0.294	1.740
IFTA	0.344	0.699	0.333	1.468
間質の細胞浸潤	0.423	1.365	0.637	2.924
細動脈硝子化	0.081	1.422	0.958	2.111
動脈硬化	0.007	0.471	0.272	0.814

dBp 90未満での検討

	有意確率	オッズ比	下限	上限
全節性糸球体硬化	0.001	0.973	0.957	0.989
分節性糸球体硬化	0.105	1.061	0.988	1.139
糸球体肥大	0.046	0.476	0.23	0.985
IFTA	0.029	0.508	0.277	0.933
間質の細胞浸潤	0.046	1.869	1.011	3.455
細動脈硝子化	0.003	1.627	1.182	2.238
動脈硬化	0.001	0.433	0.274	0.684

	sysBP >= 140 (FILTER)		
	未満	以上	合計
NS	58	43	101
DM	82	83	165
	140	126	266

	diaBP >= 90 (FILTER)		
	未満	以上	合計
NS	83	18	101
DM	146	19	165
	229	37	266

## 結果のまとめ

- 糖尿病性腎症の腎予後関連因子は結節性病変，糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大，滲出病変，メサンギウム融解，全節性硬化，分節性硬化，間質線維化・尿細管萎縮，間質細胞浸潤であった。
- 腎硬化症の腎予後に関連する明らかな因子は無かった。
- 病理所見から予後を推測するスコアリング作成の可能性が示された。
- 糖尿病性腎症および腎硬化症の共通評価項目には，両疾患に特徴的な病理所見は無かった。

## 糖尿病性腎症の診断指針(案)

診断指針は以下の4つより構成される。

1. 糖尿病性腎症の定義
1. 病理所見の定義が付いた病理アトラス
2. 予後を反映する病理スコア
3. 臨床フローチャート

## 糖尿病性腎症の診断指針(案)

- 糖尿病性腎症は、糖尿病を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものと定義される。
- 血管病変を主体とする腎硬化症を合併してもよい。

注1;腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡病変としてびまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化が認められる。

注2;電子顕微鏡所見における糸球体基底膜および尿細管基底膜の肥厚は参考となる。

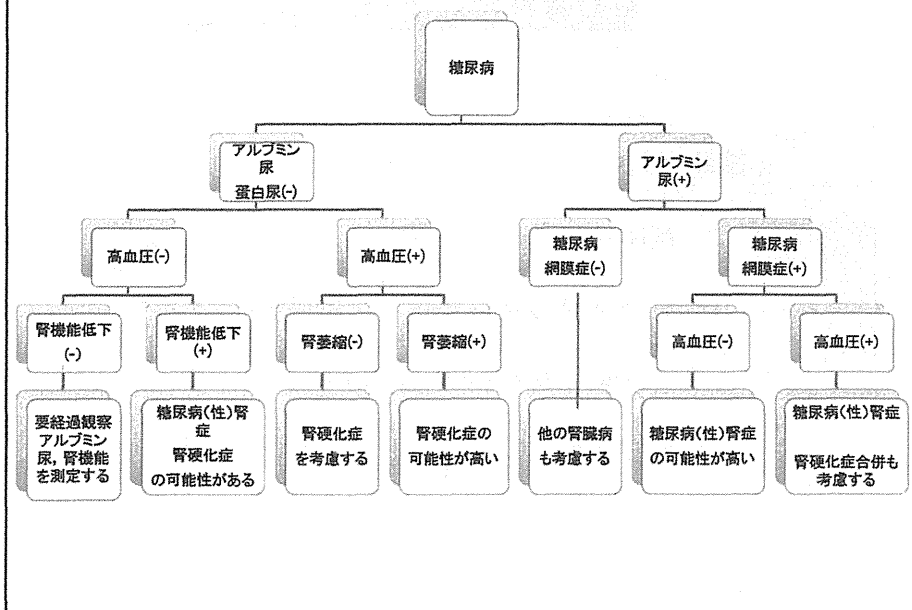
注3;結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、全節性硬化、分節性硬化、間質線維化・尿細管萎縮、間質細胞浸潤が糖尿病性腎症の腎予後に関連する因子である。

注4;病理学的所見が得られ無い場合は、糖尿病(性)腎症の臨床的診断フローチャートを参考にする。

注5;網膜症など糖尿病合併症を参考にする。

注6;診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

## 糖尿病(性)腎症の臨床的診断フローチャート(案)



## 腎硬化症の診断指針(案)

診断指針は以下の3つより構成される。

1. 腎硬化症の定義
1. 病理所見の定義が付いた病理アトラス
1. 臨床フローチャート

## 腎硬化症の診断指針（案）

- 腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

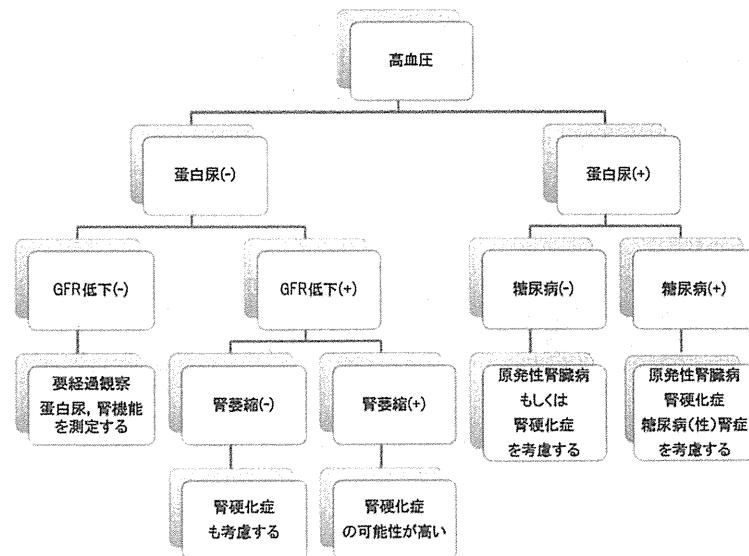
注1;腎硬化症の病理所見として、全節性硬化、動脈硬化(細動脈硝子化、内膜肥厚)、間質線維化・尿細管萎縮がみられる。

注2;病理学的所見が得られ無い場合は、臨床的診断フローチャートを参考にする。

注3. 高血圧性眼底所見なども参考にする。

注4. 診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

高血圧を起点とする臨床フローチャート(案)



施設名	糖尿病性腎症	腎硬化症	合計
新潟大学	34	16	50
長崎大学	23	10	33
東北大学	0	20	20
琉球大学	0	18	18
千葉東	4	2	6
筑波大学	3	2	5
藤田保健衛生大学	2	2	4
金沢医科大学	6	5	11
虎ノ門病院	3	0	3
金沢大学	93	29	122
合計	168	104	272

金沢大学より登録された糖尿病性腎症 93例を対象として、  
細動脈硝子化の評価法の変化が解析結果に及ぼす影響を検討した。

当科における従来の評価法：  
細動脈硝子化の拡がりのみで判定

今回班研究の評価法：  
血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価  
(部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)

スコア0: 6例  
スコア1: 13例  
スコア2: 22例  
スコア3: 50例  
欠損値: 2例



スコア0: 11例  
スコア1: 6例  
スコア2: 7例  
スコア3: 66例  
欠損値: 3例

スコア③の症例割合は、54.9%→68.0%へと増加した (p < 0.01)

<細動脈硝子化評価法の補足>

★ (金沢大学の)従来法

- Grade0: PAS陽性物質の沈着を有しない, 正常に見える細動脈
- Grade1: ほとんどの細動脈でPAS陽性物質の沈着がみられるが, その沈着が細動脈の半周を超えない
- Grade2: ほとんどの血管がPAS陽性物質の沈着により肥厚しているが, 明らかな内腔の狭窄を伴わない
- Grade3: ほとんどの血管が肥厚し, 内腔の狭窄あるいは閉塞を示す

(Takazakura E, et al. Diabetes 1975; 24: 1-9)

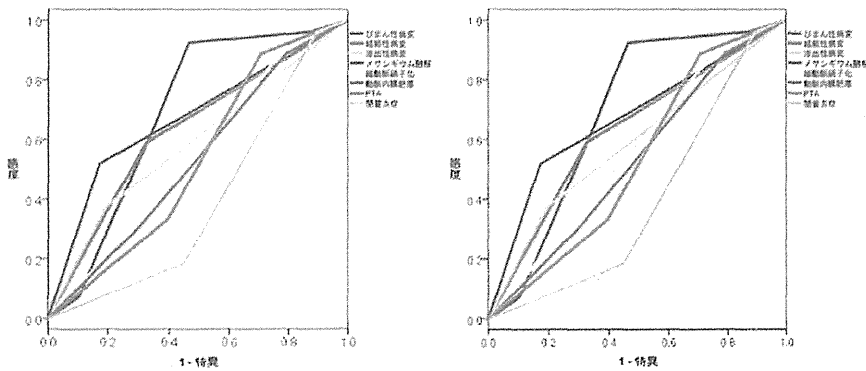
★ 班研究法

- 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)

腎イベント(eGFR半減, 透析導入)発症に関するROC曲線

従来法: 細動脈硝子化の拡がりのみで判定

班研究法: 血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価 (部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)



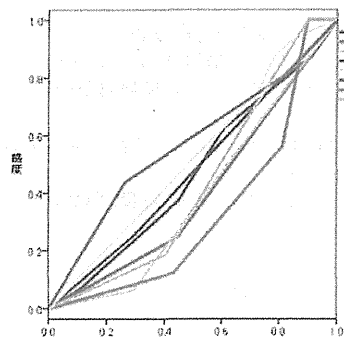
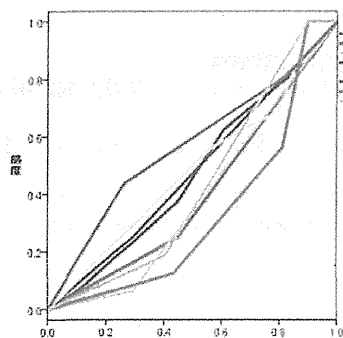
臨床結果変数	面積	標準偏差 <sup>1)</sup>	最適有意確率 <sup>2)</sup>	最近 95% 信頼区間		臨床結果変数	面積	標準偏差 <sup>1)</sup>	最適有意確率 <sup>2)</sup>	最近 95% 信頼区間	
				下限	上限					下限	上限
びまん性腎炎	.692	.058	.005	.578	.805	びまん性腎炎	.692	.058	.005	.578	.805
局所性腎炎	.633	.066	.050	.504	.761	局所性腎炎	.633	.066	.050	.504	.761
浸出性腎炎	.590	.068	.182	.456	.725	浸出性腎炎	.590	.068	.182	.456	.725
メサンギウム腎炎	.673	.066	.011	.543	.803	メサンギウム腎炎	.673	.066	.011	.543	.803
糖尿病硝子化	.542	.065	.570	.413	.670	糖尿病硝子化	.567	.065	.319	.440	.695
糖尿病内腔閉塞	.535	.066	.602	.407	.664	糖尿病内腔閉塞	.535	.066	.602	.407	.664
IF1A	.533	.064	.677	.408	.659	IF1A	.535	.064	.627	.409	.650
閉塞性病	.490	.063	.141	.278	.523	閉塞性病	.490	.063	.141	.278	.523



### 心血管イベント発症に関するROC曲線

従来法: 細動脈硝子化の拡がりのみで判定

本研究法: 血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価  
(部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)

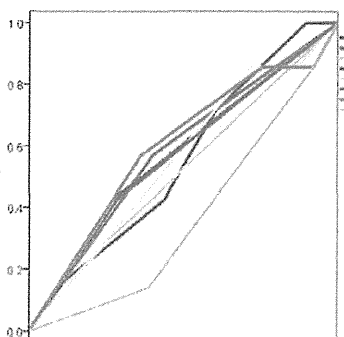
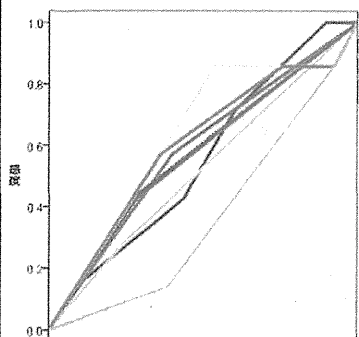


検定結果変数	面積	標準偏差 <sup>a</sup>	最近有意性値 <sup>b</sup>	最近 95% 信頼区間		検定結果変数	面積	標準偏差 <sup>a</sup>	最近有意性値 <sup>b</sup>	最近 95% 信頼区間	
				下限	上限					下限	上限
びまん性病変	.499	.078	.698	.315	.673	びまん性病変	.468	.078	.698	.315	.673
結節性病変	.400	.076	.216	.252	.549	結節性病変	.400	.076	.216	.252	.549
弥散性病変	.356	.071	.158	.248	.529	弥散性病変	.386	.071	.158	.248	.529
メサンギウム増殖	.450	.080	.305	.324	.636	メサンギウム増殖	.480	.080	.305	.324	.636
細動脈硝子化	.498	.081	.888	.329	.688	細動脈硝子化	.525	.077	.757	.326	.676
動脈内腫肥厚	.588	.086	.389	.400	.738	動脈内腫肥厚	.588	.086	.389	.400	.738
FTA	.326	.068	.051	.193	.459	FTA	.326	.068	.051	.193	.459
閉塞性病変	.432	.070	.399	.295	.570	閉塞性病変	.432	.070	.399	.295	.570

### 総死因死亡に関するROC曲線

従来法: 細動脈硝子化の拡がりのみで判定

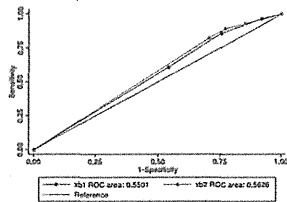
本研究法: 血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価  
(部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)



検定結果変数	面積	標準偏差 <sup>a</sup>	最近有意性値 <sup>b</sup>	最近 95% 信頼区間		検定結果変数	面積	標準偏差 <sup>a</sup>	最近有意性値 <sup>b</sup>	最近 95% 信頼区間	
				下限	上限					下限	上限
びまん性病変	.556	.104	.626	.351	.760	びまん性病変	.556	.104	.626	.351	.760
結節性病変	.587	.113	.448	.365	.629	結節性病変	.587	.113	.448	.365	.629
弥散性病変	.521	.116	.854	.298	.748	弥散性病変	.521	.116	.854	.298	.748
メサンギウム増殖	.580	.118	.457	.349	.610	メサンギウム増殖	.580	.118	.457	.349	.610
細動脈硝子化	.631	.113	.253	.310	.652	細動脈硝子化	.556	.111	.626	.341	.777
動脈内腫肥厚	.573	.117	.523	.343	.609	動脈内腫肥厚	.573	.117	.523	.343	.609
FTA	.601	.118	.379	.370	.832	FTA	.601	.118	.379	.370	.832
閉塞性病変	.368	.131	.250	.170	.567	閉塞性病変	.368	.131	.250	.170	.567

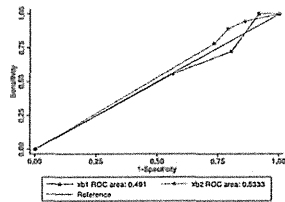
総死亡に関するROC曲線は、従来法が検出に優れていた。

腎イベント(eGFR半減, 透析導入)



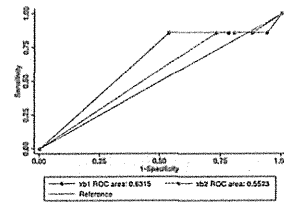
AUC  
従来法 0.55  
班研究法 0.56  
p = 0.79

心血管イベント



AUC  
従来法 0.49  
班研究法 0.53  
p = 0.46

総死亡



AUC  
従来法 0.63  
班研究法 0.55  
p = 0.01

腎イベント(eGFR半減, 透析導入)発症に関する多変量解析

従来法: 細動脈硝子化の拡がりのみで判定

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp (B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
びまん性病変	.310	.327	.899	1	.343	1.364	.718	2.590
結節性病変	.601	.577	1.085	1	.298	1.824	.588	5.666
滲出性病変	1.104	.627	3.101	1	.078	3.016	.883	10.302
メサンギウム融解	2.188	.520	17.707	1	.000	8.919	3.219	24.714
細動脈硝子化	.044	.397	.012	1	.912	1.045	.480	2.273
動脈内膜肥厚	.362	.426	.723	1	.395	1.437	.623	3.313
IFTA	-.016	.346	.002	1	.964	.984	.500	1.939
間質炎症	-.470	.498	.891	1	.345	.625	.235	1.659

班研究法: 血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価  
(部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp (B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
びまん性病変	.313	.325	.924	1	.337	1.367	.722	2.587
結節性病変	.602	.578	1.087	1	.297	1.827	.589	5.669
滲出性病変	1.106	.627	3.106	1	.078	3.021	.883	10.331
メサンギウム融解	2.194	.522	17.693	1	.000	8.971	3.227	24.934
細動脈硝子化	.030	.375	.007	1	.935	1.031	.494	2.151
動脈内膜肥厚	.373	.403	.859	1	.354	1.452	.660	3.197
IFTA	-.019	.356	.003	1	.958	.981	.489	1.971
間質炎症	-.459	.477	.926	1	.336	.632	.248	1.610

心血管イベント発症に関する多変量解析

従来法:細動脈硝子化の拮がりのみで判定

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp (B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
びまん性病変	1.056	.402	6.903	1	.009	2.876	1.308	6.325
結節性病変	-.247	.836	.087	1	.767	.781	.152	4.017
滲出性病変	-2.199	1.186	3.440	1	.064	.111	.011	1.133
メサンギウム融解	.436	.791	.304	1	.582	1.546	.328	7.279
細動脈硝子化	.466	.460	1.041	1	.308	1.599	.645	3.937
動脈内膜肥厚	.632	.537	1.385	1	.239	1.881	.657	5.387
IFTA	-1.107	.427	6.739	1	.009	.330	.143	.762
間質炎症	-.128	.561	.052	1	.819	.880	.293	2.640

班研究法:血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価  
(部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)

方程式中の変数

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp (B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
びまん性病変	.944	.399	5.601	1	.018	2.569	1.176	5.614
結節性病変	-.203	.838	.059	1	.808	.816	.158	4.218
滲出性病変	-2.166	1.177	3.388	1	.066	.115	.011	1.151
メサンギウム融解	.723	.813	.790	1	.374	2.060	.419	10.131
細動脈硝子化	.650	.447	2.117	1	.146	1.916	.796	4.599
動脈内膜肥厚	.662	.482	1.884	1	.170	1.939	.753	4.988
IFTA	-1.170	.426	7.546	1	.006	.310	.135	.719
間質炎症	-.238	.533	.200	1	.655	.788	.277	2.240

総死因死亡に関する多変量解析

従来法:細動脈硝子化の拮がりのみで判定

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp (B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
びまん性病変	-.085	1.066	.006	1	.937	.919	.114	7.420
結節性病変	2.395	2.429	.973	1	.324	10.969	.094	1280.779
滲出性病変	-1.986	1.590	1.560	1	.212	.137	.006	3.096
メサンギウム融解	.026	1.809	.000	1	.989	1.026	.030	35.598
細動脈硝子化	4.090	2.428	2.839	1	.092	59.748	.513	6962.593
動脈内膜肥厚	-.831	.865	.923	1	.337	.436	.080	2.374
IFTA	.345	.851	.164	1	.685	1.412	.266	7.492
間質炎症	-6.982	3.792	3.389	1	.066	.001	.000	1.570

班研究法:血管壁の壁厚に対する硝子化の割合も評価  
(部分的でも全層性の硝子化をスコア③と判定)

方程式中の変数

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp (B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
びまん性病変	-.165	.751	.048	1	.826	.848	.194	3.696
結節性病変	2.481	1.769	1.967	1	.161	11.952	.373	382.926
滲出性病変	-.844	1.295	.424	1	.515	.430	.034	5.447
メサンギウム融解	.463	1.361	.116	1	.734	1.589	.110	22.907
細動脈硝子化	.410	.802	.261	1	.610	1.506	.313	7.254
動脈内膜肥厚	.030	.802	.001	1	.970	1.030	.214	4.961
IFTA	.692	.887	.610	1	.435	1.998	.352	11.356
間質炎症	-2.714	1.509	3.233	1	.072	.066	.003	1.277

## まとめ

細動脈硝子化を、その拵がりのみで評価する従来法と、血管壁厚に対する割合も評価する班研究法を用いて判定・比較した結果、

・班研究法では、細動脈硝子化スコア=3と判定される症例の割合が増加した。

・総死亡に関するROC曲線は、従来法が検出に優れていた。

(腎イベントと心血管イベントのROC曲線には、差を認めなかった。)

・多変量解析の結果には、差を認めなかった。

## 今後の予定

9月末までに病理追加

<第2回全体会議>

平成25年8月30日(金) 13時30分~15時30分

会場:ステーションコンファレンス東京 6F「605A」

<第3回病理WG>

日時:平成25年11月8日又は10月30日、

会場:

<第3回全体会議>

日時:平成25年11月17日、13時から

会場:

松尾班・和田班合同研究成果発表会

日時:平成26年1月26日(日)12:30~15:15

会場:学術総合センター(一橋記念講堂)

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.

よろしくお願い致します.

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 25 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 11 月 8 日（金）12：00～14：00  
場所：Georgia World Congress Center（アトランタ）

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 25 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 11 月 8 日 (金)

1. 挨拶
- 12 : 00 ~ 12 : 05  
研究代表者 和田 隆志
- 12 : 05 ~ 12 : 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
- 1) 症例解析の経過報告 12 : 10 ~ 12 : 30  
2) 糖尿病性腎症;腎硬化症の定義 遠山 直志  
3) 検体収集と今後の解析
- II. ディスカッション
- 12 : 30 ~ 13 : 55
3. 事務連絡
- 今後の予定 13 : 55 ~ 14 : 00

<第3回全体会議>

日時：平成25年11月17日，13時から

会場：13時00分～15時00分

会場；ステーションコンファレンス東京 402C+D

<松尾班・和田班合同研究成果発表会>

日時：平成26年1月26日（日）12：30～15：15

会場：学術総合センター（一橋記念講堂）

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25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11月8日(金)12:00~14:00  
場所:Georgia World Congress Center(アトランタ)

研究代表者 和田 隆志

## 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
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	93	29	122
合計	198	131	329

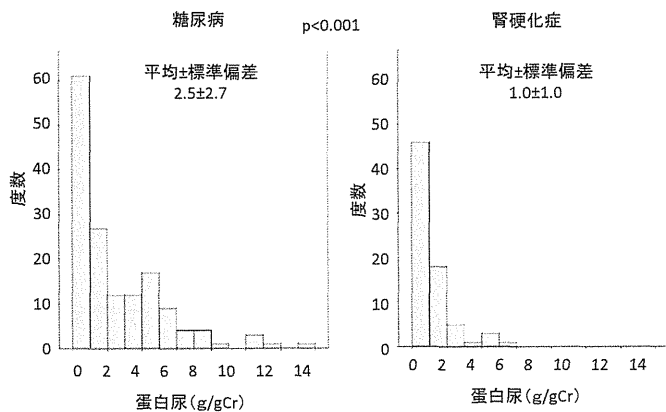
## 登録症例背景

	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)	79.3	74.9	58.4	66.5	0.029
年齢	56.2	12.2	55.3	13.0	0.097
身長	163.4	9.0	162.4	7.3	0.219
体重	65.0	13.4	68.5	13.1	0.648
BMI	24.1	4.4	26.0	4.4	0.427
収縮期血圧	144.5	21.6	137.4	18.9	0.128
拡張期血圧	78.9	11.9	80.8	14.6	0.028

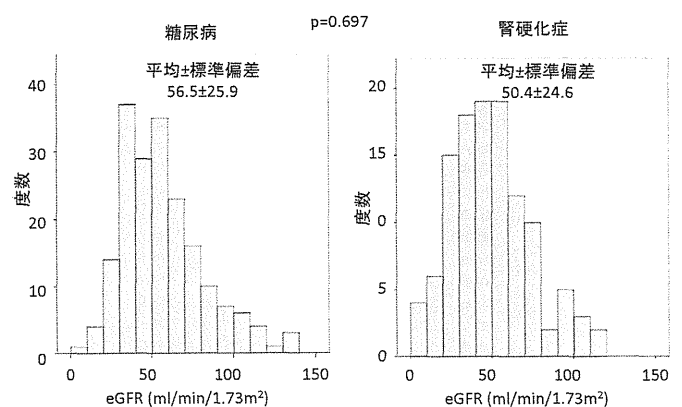
## 登録症例背景

	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
Hb	12.3	2.3	13.5	2.1	0.044
UA	6.7	1.5	7.3	1.8	0.192
TP	6.2	0.9	6.9	0.7	0.001
Alb	3.4	0.8	4.0	0.5	<0.001
BS	153.0	77.3	104.8	24.5	<0.001
HbA1c	8.0	2.3	5.7	0.6	<0.001
TCho	220.6	78.8	198.5	48.9	0.020
LDL	93.4	40.9	112.2	33.4	0.168
HDL	57.5	27.5	49.3	17.1	0.077
TG	155.1	75.1	207.9	182.2	0.001

## 腎生検時蛋白尿



## 腎生検時eGFR





予後に関連する病変は？  
eGFRと相関する病理所見；相関係数  
糖尿病性腎症

黄色；p<0.01  
淡黄色；p<0.05

滲出病変，メサンギウム融解，間質細胞浸潤が  
腎生検時，長期観察時のeGFRと相関する

	びまん性 腎炎	結節性 腎炎	二重化	滲出病変	メサンギ ウム融解	血管増生	全節性 硬化	分節性 硬化	糸球体 肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚	
腎生検時	相関係数	-203**	-285**	-265**	-395**	-309**	-224**	-312**	-279**	-0.137	-408**	-321**	-255**	-293**
	有意確率	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.059	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	N	190	190	190	190	190	190	190	190	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
1年目	相関係数	0.003	-0.146	-0.038	-333*	-0.263	0.209	-0.084	-0.269	-0.031	-345*	-0.239	-0.191	-0.247
	有意確率	0.985	0.301	0.792	0.016	0.06	0.137	0.555	0.054	0.829	0.012	0.087	0.176	0.077
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
最終観察時	相関係数	-0.086	-0.113	-0.118	-333**	-229*	0.125	-0.013	-245*	-0.203	-225*	-237*	-0.118	-0.171
	有意確率	0.389	0.314	0.29	0.002	0.038	0.263	0.911	0.027	0.067	0.042	0.032	0.29	0.125
	N	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82

生検時蛋白尿と相関する病理所見；相関係数

	びまん性 腎炎	結節性 腎炎	二重化	滲出病変	メサンギ ウム融解	血管増生	全節性 硬化	分節性 硬化	糸球体 肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚	
腎生検時	相関係数	-193*	291**	0.066	208*	289**	0.098	0.01	285**	206*	0.143	0.167*	0.116	0.107
	有意確率	0.017	<0.001	0.422	0.011	<0.001	0.232	0.907	<0.001	0.011	0.08	0.039	0.153	0.191
	N	152	152	152	152	152	152	152	152	152	152	152	152	152

糖尿病性腎症における  
病理スコアリングと予後について

結節性病変	0(なし), 1(あり)
メサンギウム融解	0(なし), 1(あり)
滲出性病変	0(あり), 1(なし)
全節性硬化	0(0%), 1(1-25%), 2(25-100%)
IFTA	0(0点), 1(1,2,3点)

スコアは最大 6

Score	透析導入		Cr倍, GFR半減, HD		心血管イベント		総死亡	
	Incidence	rate	Score	rate	Score	rate	Score	rate
0	4.7	0	0	2.8	0	1.5	0	0.4
1	7.2	1	1	7.3	1	5.0	1	N/A
2	1.9	2	2	5.8	2	2.7	2	1.8
3	2.1	3	3	16.5	3	2.8	3	1.6
4	5.9	4	4	11.5	4	N/A	4	N/A
5	8.8	5	5	17.5	5	3.6	5	N/A
6	11.7	6	6	21.2	6	1.8	6	1.8

incidence rate: 100 person-years  
N/A, not available

予後に関連する病変は？  
eGFRと相関する病理所見；相関係数  
腎硬化症

黄色；p<0.01  
淡黄色；p<0.05

間質細胞浸潤が  
腎生検時，長期観察時のeGFRと相関する

	全節性 硬化	分節性 硬化	糸球体 肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚
腎生検時	相関係数	-320**	-0.11	-0.103	-321**	-350**	-192*
	有意確率	<0.001	<0.001	0.274	<0.001	0.085	0.042
	N	115	115	115	115	114	112
1年目	相関係数	-0.244	-0.183	-0.241	-0.195	-373**	-343*
	有意確率	0.085	0.198	0.089	0.17	0.007	0.014
	N	51	51	51	51	51	51
最終観察時	相関係数	-0.162	-0.216	-0.184	-373**	-289*	-268*
	有意確率	0.228	0.107	0.171	0.004	0.029	0.044
	N	57	57	57	57	57	57

生検時蛋白尿と相関する病理所見；相関係数

	全節性 硬化	分節性 硬化	糸球体 肥大	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内臓肥厚
腎生検時	相関係数	0.094	-0.034	-0.038	0.043	0.092	-0.012
	有意確率	0.427	0.771	0.749	0.713	0.438	0.917
	N	74	74	74	74	74	74

糖尿病性腎症，腎硬化症の病理所見は  
生検時の年齢，BMI，および血圧に関連するか？

年齢	糖尿病	腎硬化	合計	BMI	糖尿病	腎硬化	合計
65歳以上	43	34	77	25以上	38	44	82
65歳未満	147	87	234	24未満	81	30	111
	190	121	311		119	74	193

収縮期血圧	糖尿病	腎硬化	合計	拡張期血圧	糖尿病	腎硬化	合計
140以上	84	85	137	90以上	26	31	57
140未満	51	51	101	90未満	110	70	180
	136	136	238		136	101	237

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

	年齢			BMI			収縮期血圧			拡張期血圧		
	年齢	Mean	SD	有意確率	BMI	Mean	SD	有意確率	収縮期血圧	Mean	SD	有意確率
全節性糸球体硬化	85歳未満	30.26	24.22	0.202	24未満	38.45	25.24	0.315	140未満	30.82	24.85	0.818
	85歳以上	37.69	27.56		25以上	29.28	21.41		140以上	30.05	25.23	
					24未満	1.51	3.92	0.418	140未満	1.03	2.77	0.094
分節性糸球体硬化	85歳未満	1.74	4.91	0.305	24未満	2.05	4.16		140以上	1.62	4.16	
	85歳以上	1.18	3.92		25以上	0.59	0.50	0.195	140未満	0.38	0.49	0.764
					24未満	1.97	0.81	0.099	140未満	1.64	0.83	0.632
糸球体肥大	85歳未満	0.35	0.49	0.418	24未満	1.80	0.88		140以上	1.98	0.83	
	85歳以上	0.35	0.49		25以上	0.59	0.50		140未満	1.16	0.71	0.050
					24未満	1.37	0.79	0.004	140以上	1.37	0.84	
IFTA	85歳未満	1.75	0.85	0.651	24未満	2.37	0.81	0.147	140未満	2.02	0.98	0.519
	85歳以上	1.79	0.84		25以上	1.35	0.79		140以上	1.42	0.85	
					24未満	2.37	0.81	0.147	140未満	2.01	1.02	0.992
間質の細胞浸潤	85歳未満	1.86	1.11	0.781	24未満	1.53	0.63	0.446	140未満	1.41	0.67	0.329
	85歳以上	1.94	1.07		25以上	1.43	0.70		140以上	1.56	0.61	
					24未満	1.53	0.63	0.446	140未満	1.41	0.67	0.329
細胞膜硝子化	85歳未満	1.41	0.70	0.234	24未満	1.43	0.70		140以上	1.58	0.62	
	85歳以上	1.41	0.70		25以上	1.43	0.70		140未満	1.43	0.66	0.487
					24未満	1.43	0.70		140以上	1.58	0.62	

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

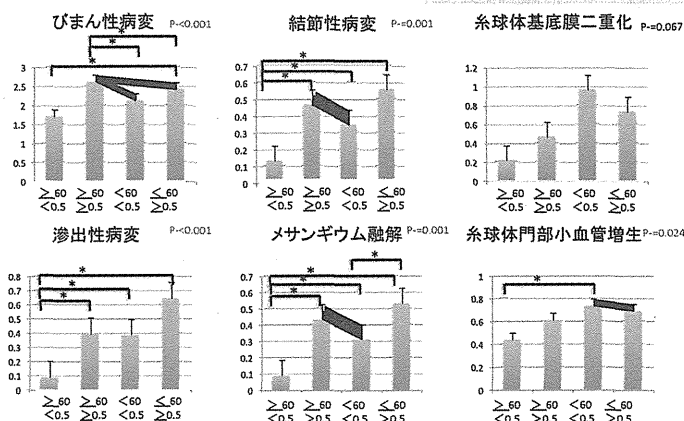
	年齢			BMI			収縮期血圧			拡張期血圧		
	年齢	Mean	SD	有意確率	BMI	Mean	SD	有意確率	収縮期血圧	Mean	SD	有意確率
びまん性腎炎	85歳未満	2.24	0.92	0.587	24未満	2.23	0.94	0.625	140未満	2.06	0.90	0.371
	85歳以上	2.00	1.02		25以上	2.18	1.01		140以上	2.32	0.97	
					24未満	0.39	0.49	0.467	140未満	0.31	0.42	0.001
結節性病変	85歳未満	0.38	0.49	0.241	24未満	0.42	0.56		140以上	0.47	0.53	
	85歳以上	0.44	0.50		25以上	0.25	0.21	0.046	140未満	0.47	0.55	0.785
					24未満	0.25	0.21	0.046	140以上	0.59	0.83	0.857
糸球体基底膜二重化	85歳未満	0.39	0.49	0.219	24未満	0.33	0.47	0.478	140未満	0.29	0.40	0.010
	85歳以上	0.47	0.50		25以上	0.37	0.49		140以上	0.40	0.46	
					24未満	0.33	0.47	0.478	140未満	0.40	0.46	0.232
メサンギウム融解	85歳未満	0.36	0.46	0.445	24未満	0.38	0.48	0.134	140未満	0.23	0.30	<0.001
	85歳以上	0.40	0.49		25以上	0.32	0.47		140以上	0.40	0.46	<0.001
					24未満	0.38	0.48	0.134	140未満	0.23	0.30	<0.001
糸球体門部小血管増生	85歳未満	0.56	0.60	0.002	24未満	0.52	0.50	0.205	140未満	0.43	0.50	0.929
	85歳以上	0.67	0.47		25以上	0.42	0.50		140以上	0.46	0.51	
					24未満	0.52	0.50	0.205	140未満	0.43	0.50	0.929
全節性糸球体硬化	85歳未満	15.97	22.26	0.223	24未満	13.34	21.69	0.137	140未満	9.55	19.42	0.023
	85歳以上	17.93	23.99		25以上	17.93	23.99		140以上	18.82	27.56	0.001
					24未満	1.58	4.88	0.080	140未満	1.45	5.08	0.277
分節性糸球体硬化	85歳未満	2.77	0.99	0.001	24未満	2.40	0.77	0.001	140未満	1.89	5.56	0.25
	85歳以上	0.29	0.42	0.670	25以上	0.60	0.25	0.001	140以上	0.16	0.27	0.903
					24未満	0.29	0.42	0.670	140未満	0.16	0.27	0.903
糸球体肥大	85歳未満	0.21	0.41		24未満	0.22	0.12		140以上	0.19	0.40	
	85歳以上	1.12	1.12	0.610	25以上	1.07	1.16	0.498	140以上	1.02	1.37	0.806
					24未満	0.22	0.12		140以上	1.29	1.14	
IFTA	85歳未満	1.70	1.17		24未満	1.94	1.10		140以上	1.35	1.13	
	85歳以上	1.70	1.17		25以上	1.94	1.10		140以上	1.35	1.13	
					24未満	1.94	1.10		140以上	1.35	1.13	
間質の細胞浸潤	85歳未満	0.93	1.00	0.085	24未満	0.90	1.13	0.193	140未満	0.94	1.12	0.611
	85歳以上	1.63	3.00		25以上	1.53	3.23		140以上	1.28	2.28	
					24未満	0.90	1.13	0.193	140以上	0.94	1.12	0.611
細胞膜硝子化	85歳未満	2.42	1.05	0.169	24未満	2.52	0.96	0.051	140未満	2.27	1.15	0.013
	85歳以上	2.18										

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

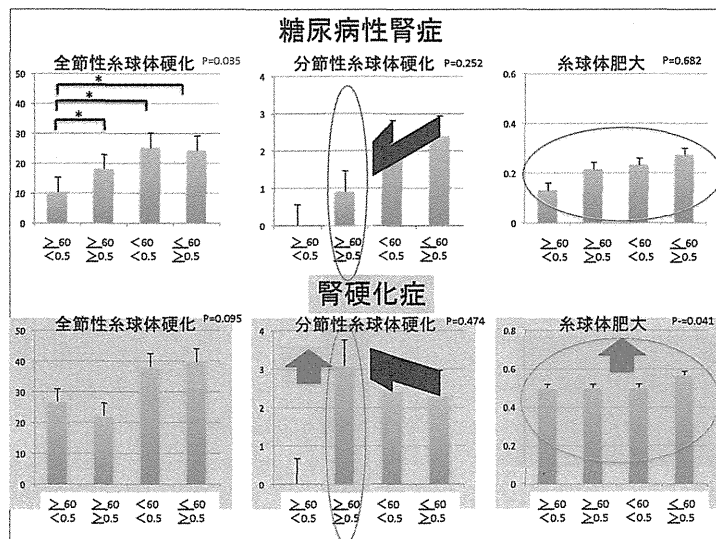
	年齢 (65歳)	BMI (25)	収縮期血圧 (140)	拡張期血圧 (90)
結節性病変				
糸球体基底膜二重化				
滲出性病変				
メサンギウム融解				
糸球体門部小血管増生				
全節性糸球体硬化				
分節性糸球体硬化				
糸球体肥大				
IFTA				
間質の細胞浸潤				
細動脈硝子化				
内膜肥厚				

### 腎機能, 蛋白尿別の 病理評価

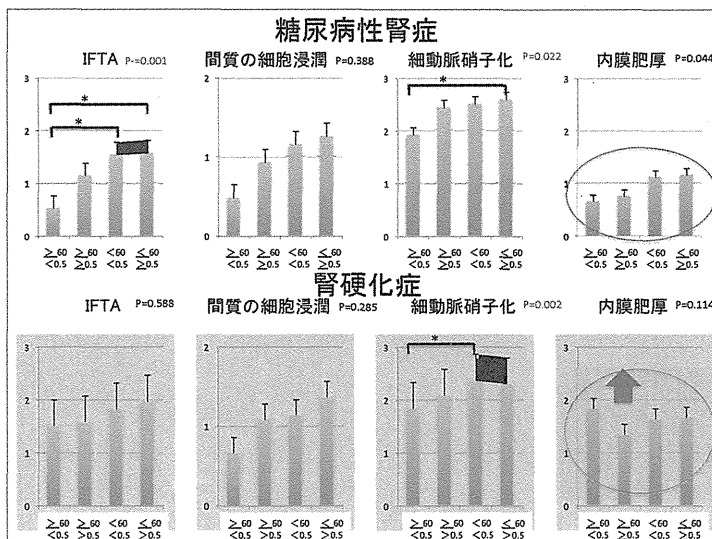
	U-Pro<0.5	U-Pro>0.5
GFR>60	1	2
GFR<60	3	4



### 糖尿病性腎症



### 糖尿病性腎症



### 観察期間中のイベント数

	イベント数	
	糖尿病	腎硬化症
透析導入	30/195 (15.4%)	2/95 (2.1%)
sCr倍化, eGFR半減, HD導入	80/188 (42.5%)	7/85 (8.2%)
心血管イベント	30/195 (15.4%)	3/95 (3.2%)
総死亡	11/195 (5.6%)	1/102 (1.0%)

### 糖尿病性腎症の診断指針(案)

診断指針は以下の4つより構成される。

1. 糖尿病性腎症の定義
2. 病理所見の定義が付いた病理アトラス
3. 予後を反映する病理スコア
4. 臨床フローチャート

## 糖尿病性腎症の診断指針(案)

- 糖尿病性腎症は、糖尿病を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものと定義される。
- 血管病変を主体とする腎硬化症を合併してもよい。

注1; 腎理所見では、特徴的な光学顕微鏡病変としてびまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化が認められる。

注2; 電子顕微鏡所見における糸球体基底膜および尿管基底膜の肥厚は参考となる。

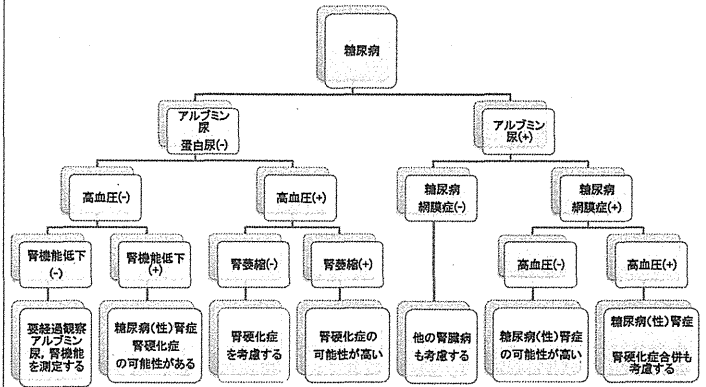
注3; 結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、全節性硬化、分節性硬化、間質線維化・尿管萎縮、間質細胞浸潤が糖尿病性腎症の腎予後に関連する因子である。

注4; 病理学的所見が得られ無い場合は、糖尿病(性)腎症の臨床的診断フローチャートを参考にする。

注5; 網膜症など糖尿病合併症を参考にする。

注6; 診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

## 糖尿病(性)腎症の臨床的診断フローチャート(案)



## 腎硬化症の診断指針(案)

診断指針は以下の3つより構成される。

1. 腎硬化症の定義
2. 病理所見の定義が付いた病理アトラス
3. 臨床フローチャート

## 腎硬化症の診断指針(案)

- 腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

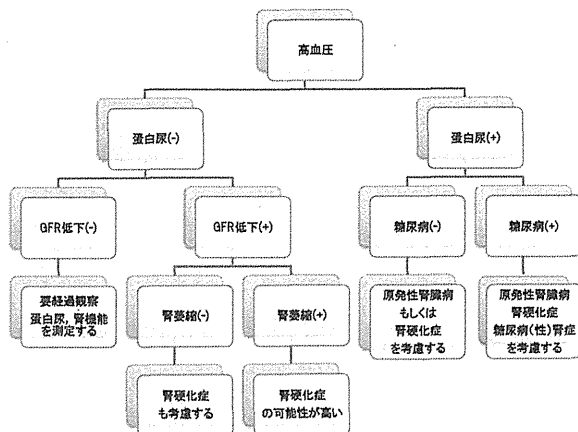
注1; 腎硬化症の病理所見として、全節性硬化、動脈硬化(細動脈硝子化、内膜肥厚)、間質線維化・尿管萎縮がみられる。

注2; 病理学的所見が得られ無い場合は、臨床的診断フローチャートを参考にする。

注3. 高血圧性眼底所見なども参考にする。

注4. 診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

## 高血圧を起点とする臨床フローチャート(案)



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 25 年度 第 3 回班会議

プログラム

日時：平成 25 年 11 月 17 日（日）13：00～15：00  
場所：ステーションコンファレンス東京 402C+D

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