

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 4 回ワーキンググループ会議 プログラム
平成 26 年 1 月 26 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

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

病理分科会

平成25年度
全体報告会

日時:平成26年1月26日(日)
場所:一橋記念講堂(学術総合センター)

湯澤由紀夫

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

1. 症例背景
2. 腎機能と病理所見の相関
3. 年齢, BMI, 血圧の影響
4. 蛋白尿, 腎機能の影響

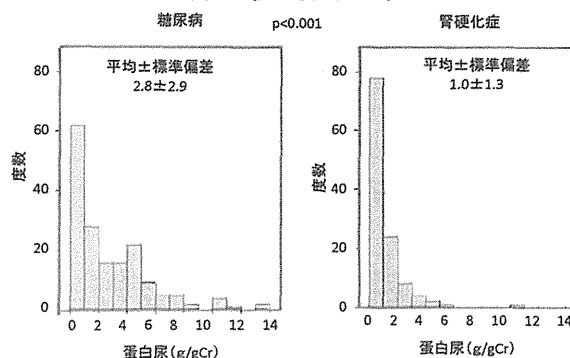
登録症例背景

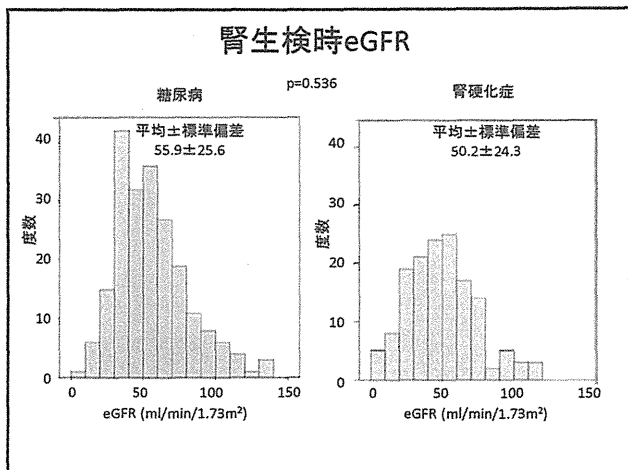
	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
観察期間(月)	76.3	74.3	58.7	66.8	0.046
年齢	56.2	12.0	54.7	13.7	0.014
身長	163.2	8.9	162.7	7.5	0.347
体重	63.8	13.6	68.4	13.1	0.762
BMI	24.1	4.4	25.9	4.4	0.674
収縮期血圧	144.3	20.9	137.5	19.0	0.293
拡張期血圧	79.6	11.9	80.5	14.5	0.016

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
Gr	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

腎生検時蛋白尿





1. 症例背景
 - 糖尿病性腎症は蛋白尿が多く、血清総タンパク、アルブミンが低値で、総コレステロールが高値であった。
 - eGFRには2群間で差は無かった。
2. 腎機能と病理所見の相関
3. 年齢, BMI, 血圧の影響
4. 蛋白尿, 腎機能の影響

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, 分節性硬化, IFTA, 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	糸球体硬化	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内皮肥厚	
腎生検時	相関係数	-0.212	-0.275	-0.267	-0.408	-0.305	-0.230	-0.323	-0.284	-0.134	-0.415	-0.314	-0.266	-0.293
	有意性	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.059	<0.001	<0.001	<0.001	
	N	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199	
1年目	相関係数	0.011	-0.151	-0.059	-0.344	-0.269	0.201	-0.080	-0.287	-0.048	-0.345	-0.225	-0.199	-0.250
	有意性	0.938	0.274	0.683	0.011	0.049	0.145	0.566	0.025	0.732	0.011	0.101	0.150	0.038
	N	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	
最終観察	相関係数	-0.050	-0.101	-0.123	-0.348	-0.220	0.111	-0.018	-0.270	-0.189	-0.235	-0.228	-0.134	-0.182
	有意性	0.414	0.355	0.292	<0.001	0.043	0.310	0.871	0.012	0.068	0.030	0.036	0.222	0.078
	N	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	

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	糸球体硬化	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内皮肥厚	
腎生検時	相関係数	0.202	0.307	0.169	0.239	0.310	0.126	0.022	0.357	0.244	0.201	0.204	0.140	0.105
	有意性	<0.001	<0.001	0.029	0.002	<0.001	0.107	0.779	<0.001	0.002	0.009	0.008	0.072	0.176
	N	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	

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

IFTAと間質細胞浸潤が
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	糸球体硬化	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内皮肥厚	
腎生検時	相関係数	-0.311	-0.092	-0.072	-0.375	-0.392	-0.159	-0.216
	有意性	<0.001	0.282	0.403	<0.001	<0.001	0.084	0.012
	N	139	139	139	139	139	139	
1年目	相関係数	-0.244	-0.183	-0.241	-0.195	-0.373	-0.343	-0.241
	有意性	0.085	0.198	0.089	0.17	0.007	0.014	0.088
	N	51	51	51	51	51	51	
最終観察	相関係数	-0.162	-0.216	-0.184	-0.373	-0.289	-0.268	-0.188
	有意性	0.228	0.107	0.171	0.004	0.029	0.044	0.213
	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	糸球体硬化	IFTA	細胞浸潤	硝子化	内皮肥厚	
腎生検時	相関係数	0.198	0.048	0.079	0.146	0.119	0.076	0.067
	有意性	0.022	0.580	0.363	0.082	0.171	0.388	0.450
	N	135	135	135	135	135	133	129

観察期間中のイベント数

	イベント数		
	糖尿病	腎硬化症	P
透析導入	35/206 (17.0%)	2/102 (2.0%)	<0.001
sCr倍化, eGFR半減, HD導入	83/198 (41.9%)	12/112(10.7%)	<0.001
心血管イベント	34/216 (15.7%)	8/129 (6.2%)	0.006
総死亡	12/216 (5.6%)	1/136 (0.7%)	0.015

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 : びまん性腎炎 (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)

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

結節性腎炎	0(なし), 1(あり)
メサンギウム融解	0(なし), 1(あり)
滲出性腎炎	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

透析導入	Cr倍化		心血管イベント		総死亡		
	Incidence	rate	Incidence	rate	Incidence	rate	
Score	rate	Score	rate	Score	rate	Score	rate
0	5.7	0	0.9	0	1.4	0	0.4
1	8.0	1	4.1	1	5.6	1	N/A
2	3.7	2	1.4	2	2.6	2	1.8
3	2.9	3	3.5	3	3.9	3	2.0
4	5.6	4	3.3	4	1.6	4	N/A
5	10.9	5	7.0	5	1.5	5	N/A
6	12.7	6	7.4	6	1.1	6	2.1

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

1. 症例背景

2. 腎機能と病理所見の相関

糖尿病性腎症では、滲出病変、メサンギウム融解、分節性硬化、IFTA、細胞浸潤が腎硬化症では、IFTA、細胞浸潤が腎機能と相関した。

3. 年齢, BMI, 血圧の影響

4. 蛋白尿, 腎機能の影響

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	50	38	279	25以上	46	49	95
65歳未満	165	114	243	24未満	94	33	127
	215	1520	367		140	82	222

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	97	70	167	90以上	32	41	73
140未満	62	65	127	90未満	127	93	220
	159	135	294		159	134	293

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	有病率		Mean SD		有意性
				有病率	有病率	有病率	有病率	
びまん性病変	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
結節性病変	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
糸球体基底膜二重化	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
メサンギウム融解	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
糸球体門部小血管増生	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
全節性糸球体硬化	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
分節性糸球体硬化	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
IFTA	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
細胞浸潤	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
細胞肥厚	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性

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
糖尿病性腎症

黄色; p<0.01
淡黄色; p<0.05

結節性病変とメサンギウム融解は糖尿病罹病期間と相関する

罹病期間	びまん性病変	結節性病変	二重化	メサンギウム融解	糸球体基底膜二重化	全節性糸球体硬化	分節性糸球体硬化	糸球体肥厚	IFTA	細胞浸潤	細胞肥厚	内臓肥厚	
相関係数	-0.184	-0.242	-0.209	-0.079	-0.231	-0.138	0.035	-0.167	-0.067	-0.066	-0.03	0.025	-0.088
有意性	0.118	0.039	0.076	0.509	0.049	0.251	0.769	0.159	0.572	0.58	0.803	0.831	0.457
N	73	73	73	73	73	73	73	73	73	73	73	73	73

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 (140mmHg)	拡張期血圧 (90mmHg)
びまん性病変				
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				
糸球体肥厚				
IFTA				
細胞浸潤				
細胞肥厚				
内臓肥厚				

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	有病率		Mean SD		有意性
				有病率	有病率	有病率	有病率	
全節性糸球体硬化	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
分節性糸球体硬化	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
糸球体肥厚	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
IFTA	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
細胞浸潤	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
細胞肥厚	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性
内臓肥厚	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有意性

1. 症例背景

2. 腎機能と病理所見の相関

3. 年齢, BMI, 血圧の影響

糖尿病性腎症において

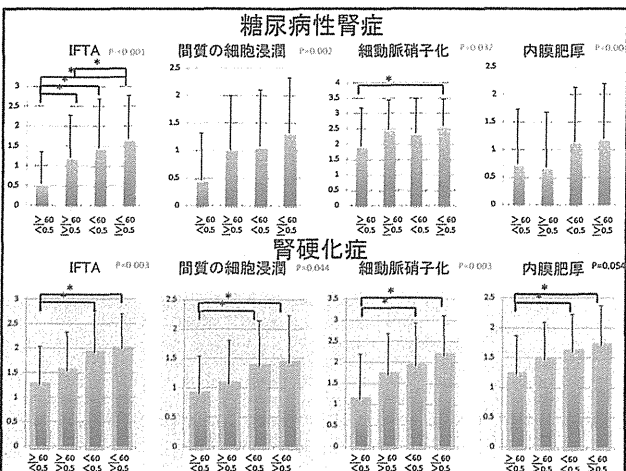
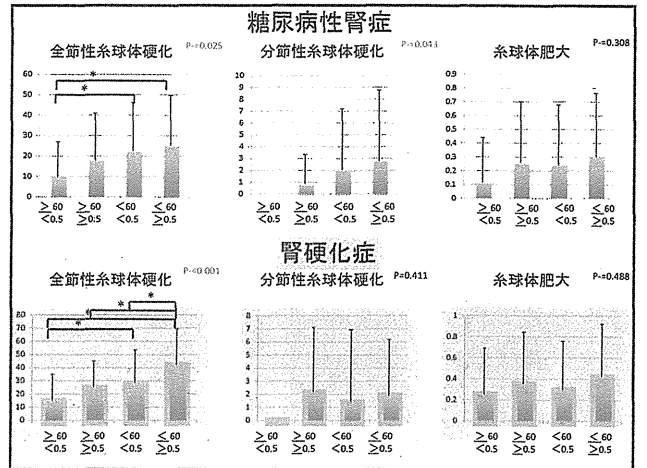
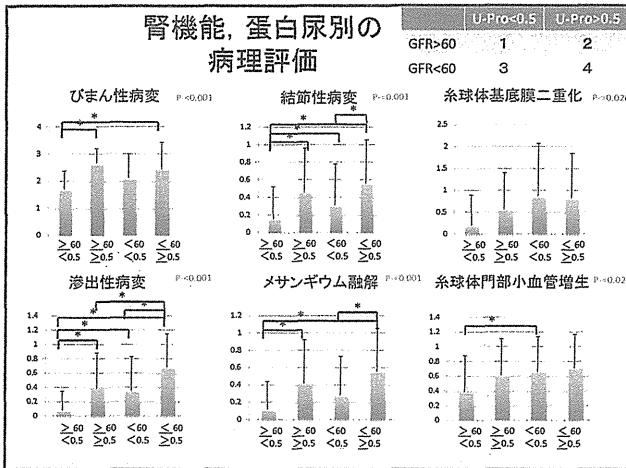
年齢に依存する病変は、基底膜二重化、糸球体門部小血管増生、分節性糸球体硬化、細動脈硝子化
 BMIに依存する病変は、基底膜二重化、分節性糸球体硬化、糸球体肥大、細動脈硝子化
 収縮期血圧に依存する病変は、結節性病変、滲出性病変、メサンギウム融解、全節性糸球体硬化、細動脈硝子化
 拡張期血圧に依存する病変は、全節性糸球体硬化、間質の細胞浸潤であった。

腎硬化症において

年齢, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧に依存する病変は間質の細胞浸潤であった

4. 蛋白尿, 腎機能の影響

	U-Pro<0.5		U-Pro>0.5	
	GFR>60	GFR<60	1	2
			3	4
糖尿病				
GFR	≥60	<60	≥60	<60
U-Pro	<0.5	≥0.5	<0.5	≥0.5
症例数	26	34	29	87
観察期間(月)	150.4	80.5	61.2	46.8
年齢	52.6	53.9	62.6	56.3
BMI	23.9	22.5	24.2	25.0
収縮期血圧	134.5	144.6	145.5	151.7
拡張期血圧	79.2	76.7	78.6	82.3
Hb	14.2	12.5	12.3	11.3
TP	7.1	6.5	5.9	6.1
Alb	4.3	3.7	3.0	3.2
HbA1c	9.2	8.7	8.7	7.2
eGFR	87.0	78.1	48.1	39.1
U-Pro	0.2	2.6	0.2	4.1



観察期間中のイベント数

	糖尿病		腎硬化症	
	GFR ≥60, U-Pro <0.5	GFR <60, U-Pro ≥0.5	GFR ≥60, U-Pro <0.5	GFR <60, U-Pro ≥0.5
透析導入	2	2	4	23
sCr倍化, eGFR半減, HD導入	7	14	9	47
心血管イベント	10	5	5	9
総死亡	2	3	4	2

糖尿病性腎症の病理診断指針(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

糖尿病性腎症の定義(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所見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、滲出性病変、メサンギウム融解、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、糖尿病合併慢性腎臓病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。

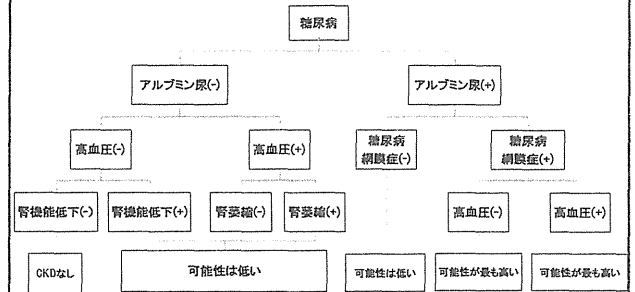
腎生検の適応

- ・ 主として尿蛋白陽性を代表とする検尿異常の患者で、長年の糖尿病や糖尿病性網膜症を有している場合など、その原因として糖尿病性腎症が強く疑われる場合、臨床診断の感度が95%と高く、腎生検による組織診断の意義は乏しい。ただし、以下の場合は糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるため腎生検の適応がある。
- ・ 1) 糖尿病性網膜症を認めない場合。
- ・ 2) 沈渣で多数の変形赤血球や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める場合。
- ・ 3) 腎症の時期に合致しない病態(尿蛋白の出現が糖尿病発症に先行する場合や急激な尿蛋白の増加や急激なGFRの低下などを認める場合。

- ・ 腎生検が施行できない場合は臨床フローチャートを参考にする。

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, P11より引用、一部改変

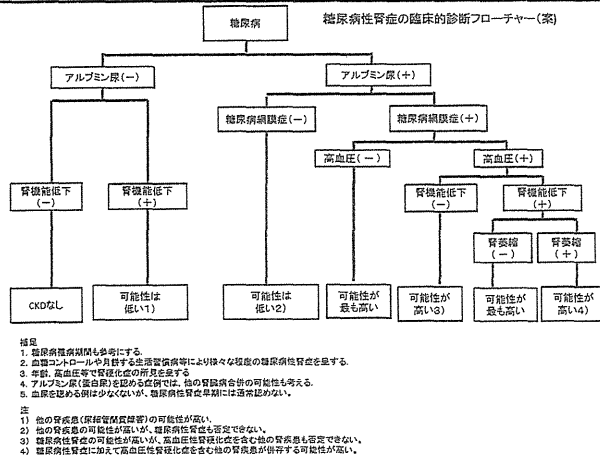
糖尿病性腎症の臨床的診断フローチャート(案)



注:

1. 早期の糖尿病性腎症は、尿尿を認めないことが多い。
2. 糖尿病罹病期間も参考にする。
3. 血糖コントロールや月餅する生活習慣病等により様々な程度の糖尿病性腎症を呈する。
4. 年齢、高血圧等で腎硬化症の所見を呈する。
5. アルブミン尿(蛋白尿)を認める症例では、他の腎臓病合併の可能性も考える。

糖尿病性腎症の臨床的診断フローチャート(案)



補足

1. 糖尿病罹病期間も参考にする。
2. 血糖コントロールや月餅する生活習慣病等により様々な程度の糖尿病性腎症を呈する。
3. 年齢、高血圧等で腎硬化症の所見を呈する。
4. アルブミン尿(蛋白尿)を認める症例では、他の腎臓病合併の可能性も考える。
5. 尿尿を認めないが、糖尿病性腎症早期には通常認めない。

- 1) 他の腎疾患(尿細管腎臓病)の可能性が高い。
- 2) 他の腎疾患の可能性が高いが、糖尿病性腎症も否定できない。
- 3) 糖尿病性腎症の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症を含む他の腎疾患も否定できない。
- 4) 糖尿病性腎症に加えて高血圧性腎硬化症を含む他の腎疾患が併存する可能性がある。

高血圧性腎硬化症の病理診断指針(案)

診断指針は以下の3つより構成される。

1. 高血圧性腎硬化症の定義
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

高血圧性腎硬化症の定義(案)

・高血圧性腎硬化症は、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; 高血圧の基準値は、診察室血圧で140/90mmHg以上とする。

注2; 高血圧性腎硬化症の病理所見として、全筋性硬化、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。

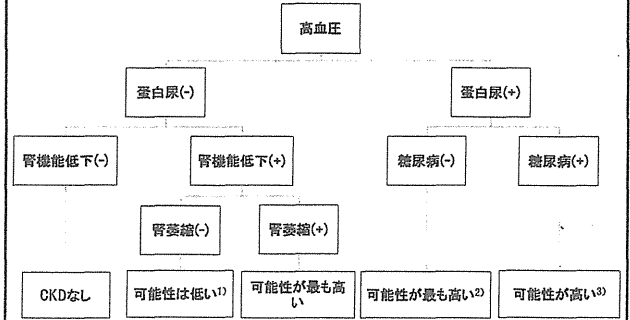
注3; 病理学的所見が得られ無い場合は、臨床的診断フローチャートを参考にする。

注4. 高血圧性眼底所見なども参考にする。

注5. 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。

注6. 高血圧を伴わない場合でも、老化、虚血などで腎硬化症を呈することがある。

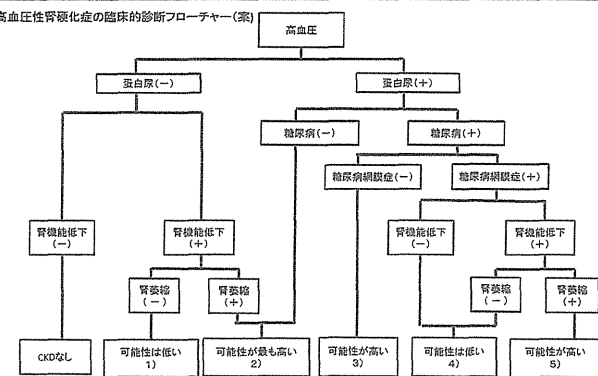
高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート(案)



補足

1. 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。
2. 腎萎縮、腎機能低下が参考所見となる。高度蛋白尿の症例もある。
3. 高血圧性腎硬化症に加えて糖尿病性腎症の可能性もある。網膜症の有無、罹病期間を確認する。

高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート(案)



注

- 1) 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。
- 2) 高血圧性腎硬化症には高度蛋白尿の症例もある。他の腎疾患も否定できない。
- 3) 高血圧性腎硬化症の可能性が高いが、糖尿病性腎症も否定できない。
- 4) 糖尿病性腎症の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症を含む他の腎疾患も否定できない。
- 5) 高血圧性腎硬化症に加えて糖尿病性腎症が併存する可能性が高い。

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

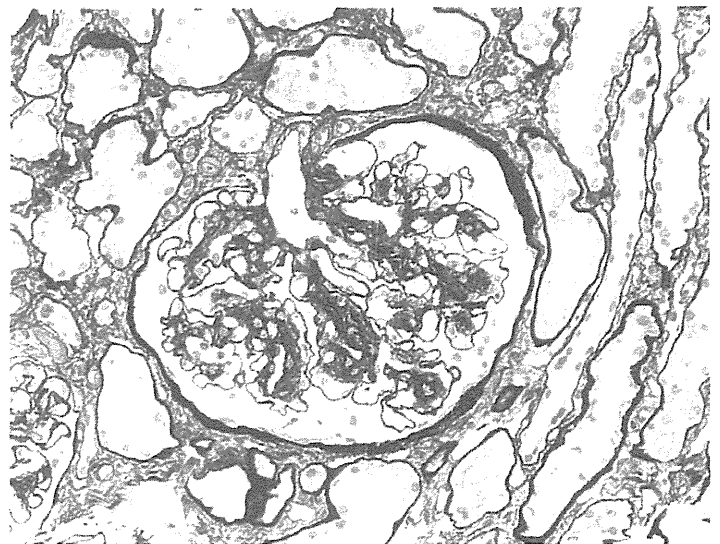
腎硬化症評価項目

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

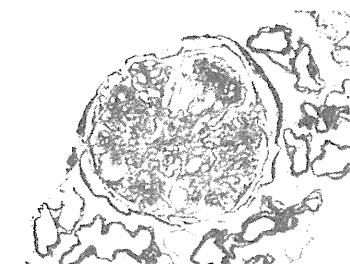
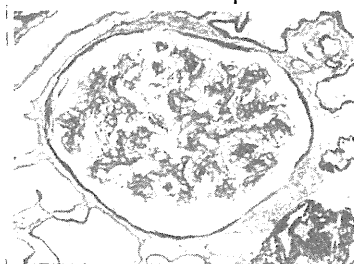
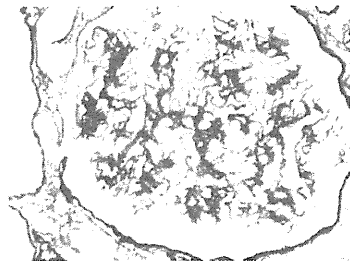
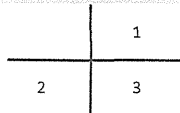
メサンギウムにおける細胞外基質の増加で、
少なくとも2つの分葉においてメサンギウム基質
の幅がメサンギウム細胞の核2個分を超える
(末梢係蹄で評価する)

- 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



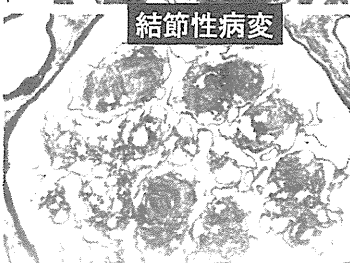
◆メサンギウム拡大

- 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

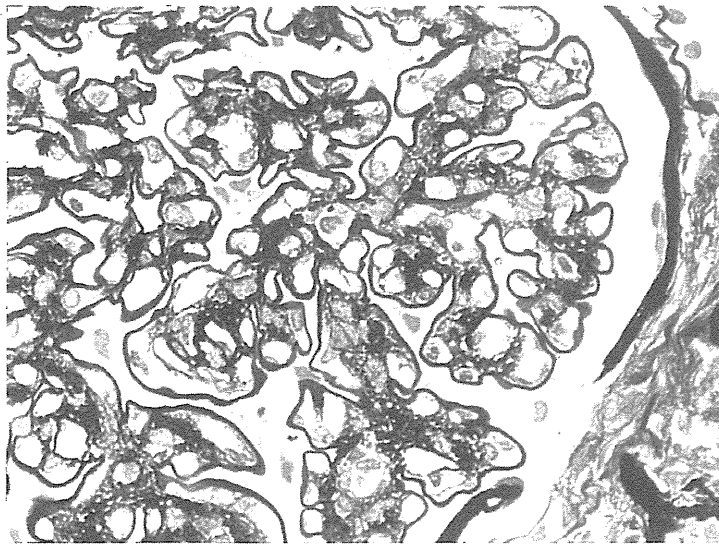
病変の周囲に係蹄が有る場合は結節性病変ではなく
びまん性病変とする



◆GBM二重化・内皮下腔開大

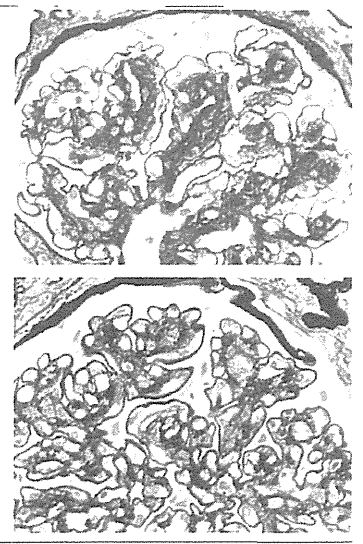
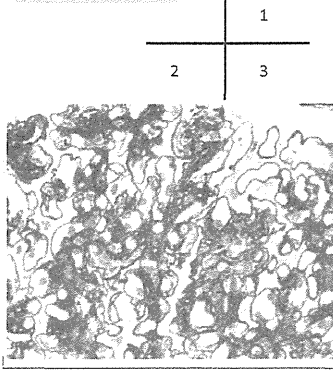
内皮下腔が浮腫状に拡大し、基底膜の新生を
伴い糸球体基底膜が二重の輪郭を示す

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



GBM二重化・内皮下腔開大

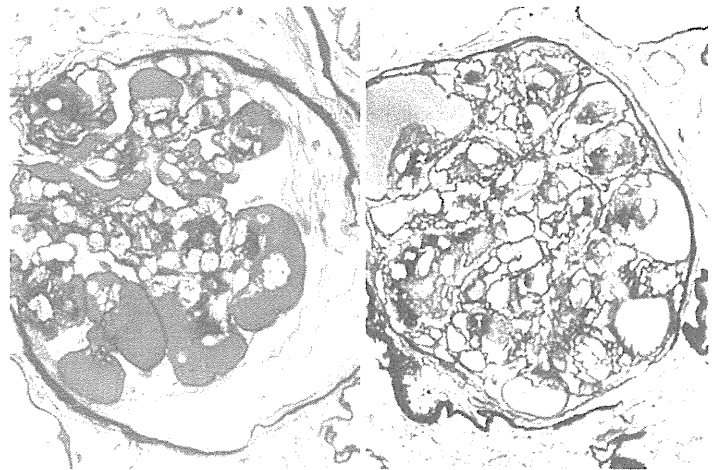
0 (<10%),
1 (10-25%),
2 (25-50%),
3 (≥50%)



◆ 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。

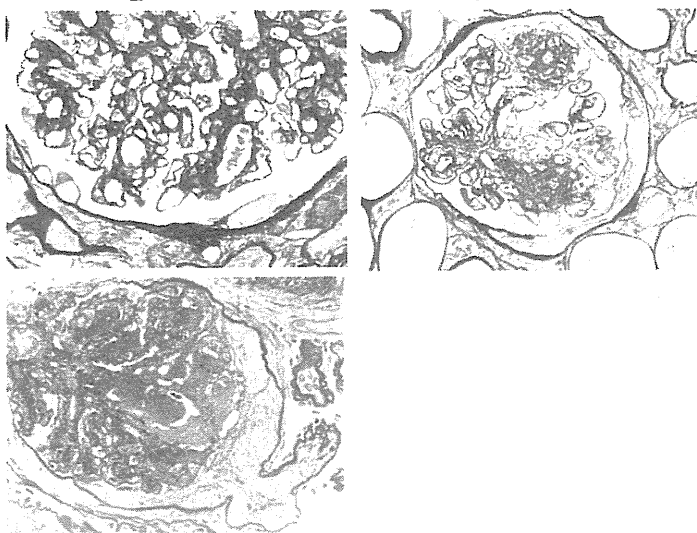
0, 1 0(なし), 1(有り)

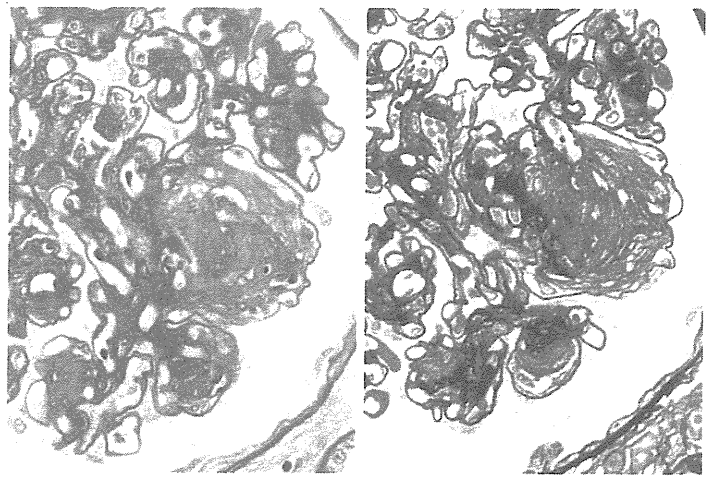
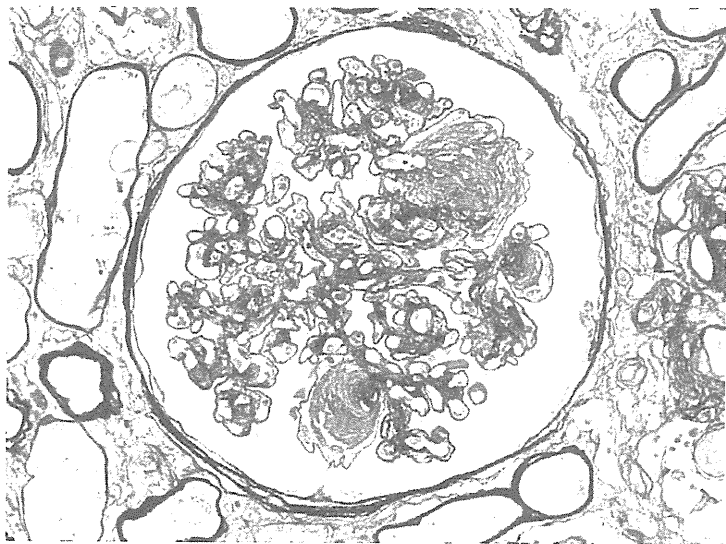


◆ 結節性病変

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)

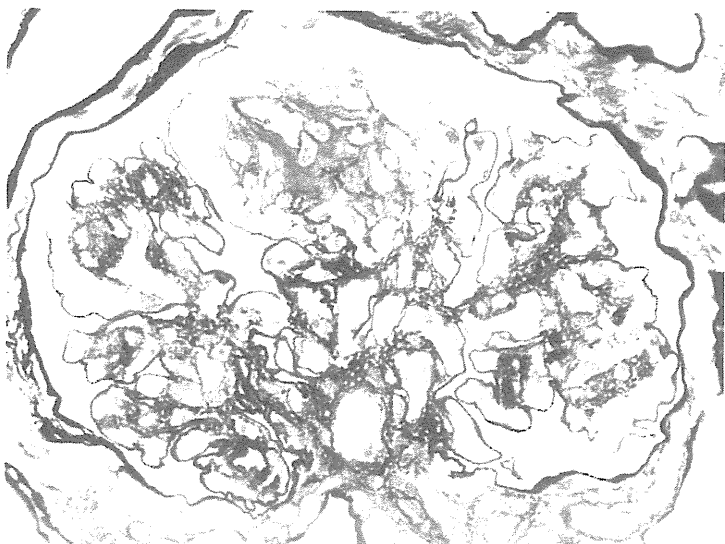
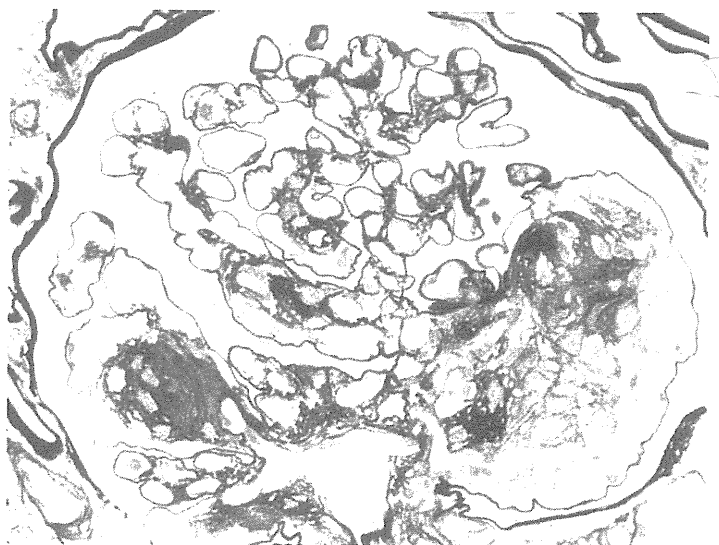
0, 1 全標本中に一カ所でも有れば、有りとする。結節の大きさは問わない
0(なし), 1(有り)





◆メサンギウム融解・微小血管瘤

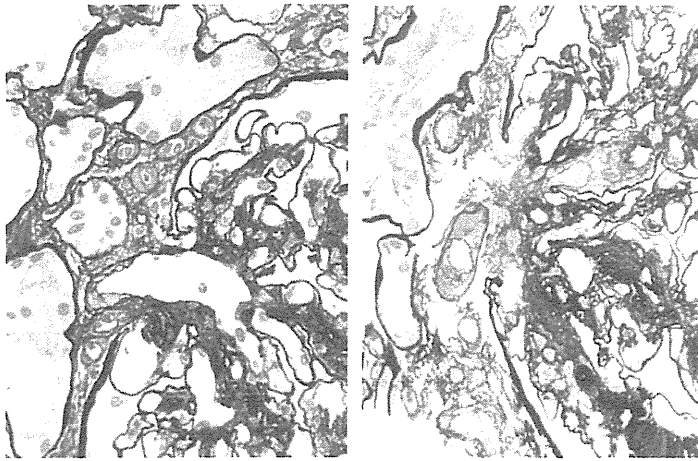
0, 1 0 (なし), 1 (有り)



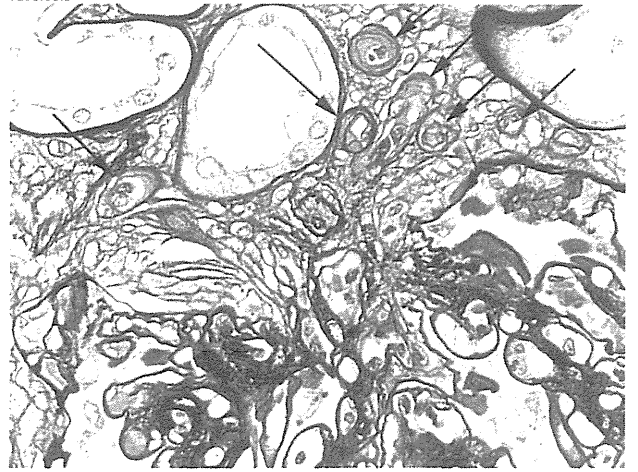
◆糸球体門部小血管増生

- 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)



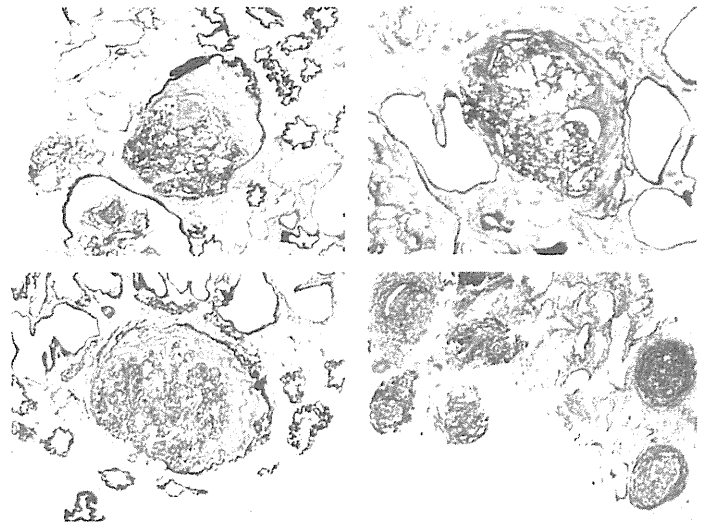
Polar vasculosis



◆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

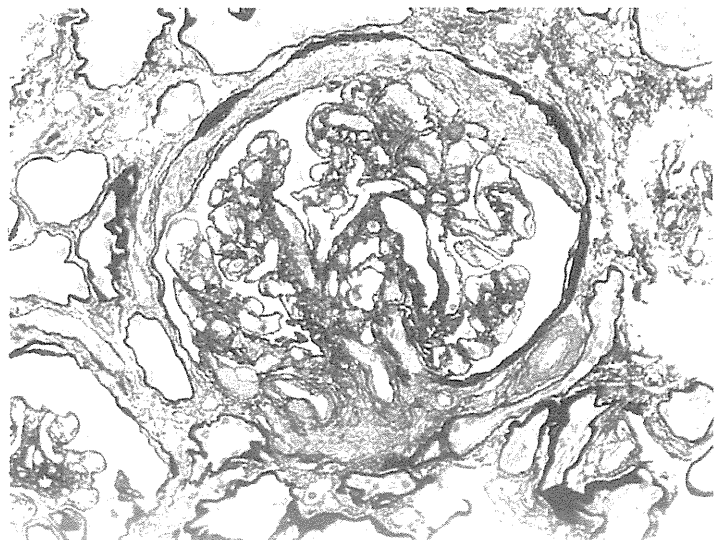
% 全糸球体数に占める全節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合



◆分節性硬化

すべての係蹄に及ばない糸球体係蹄の硬化

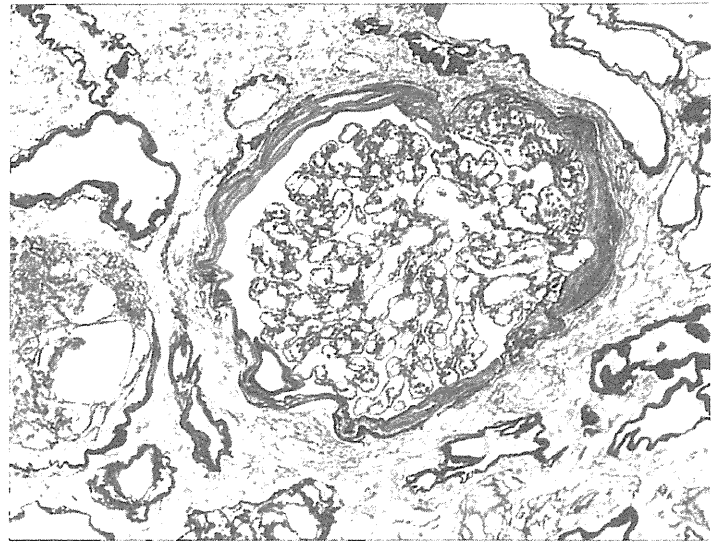
% 全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合



◆虚脱

糸球体毛細血管係蹄が虚脱を示す糸球体

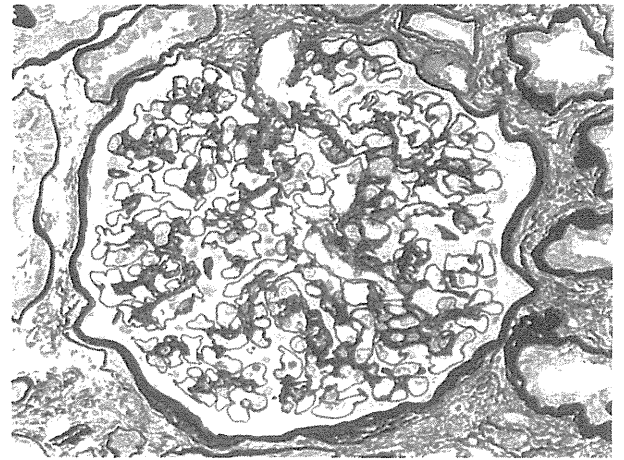
% 全糸球体数に占める虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合



◆糸球体肥大

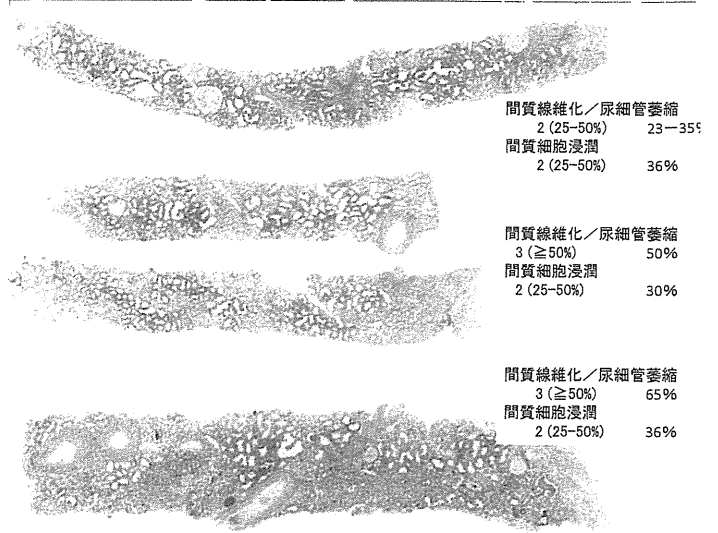
血管極を通る最大断面において直径が $250\mu\text{m}$ 以上
(通常40倍視野の直径が $500\mu\text{m}$ である)

0, 1 250 μm 以上の糸球体
0 (なし), 1 (有り)



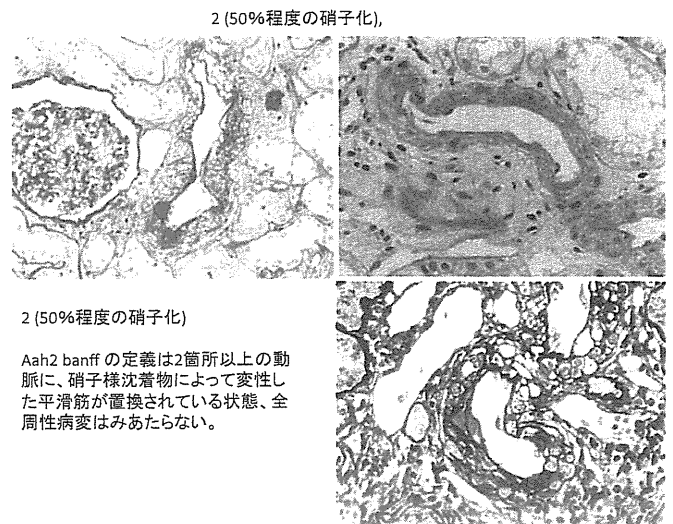
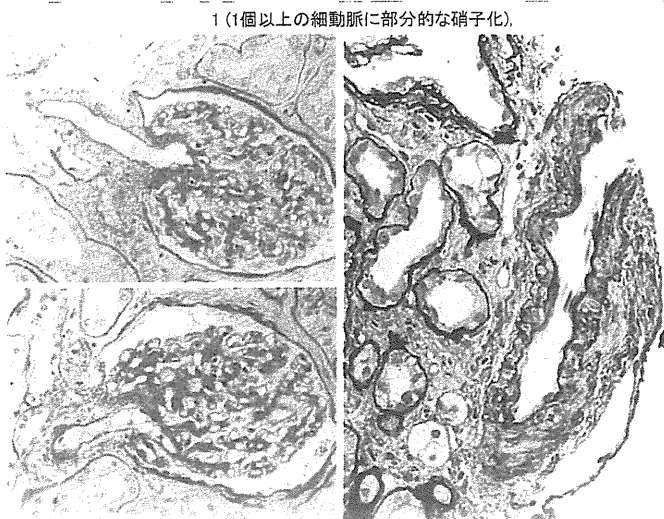
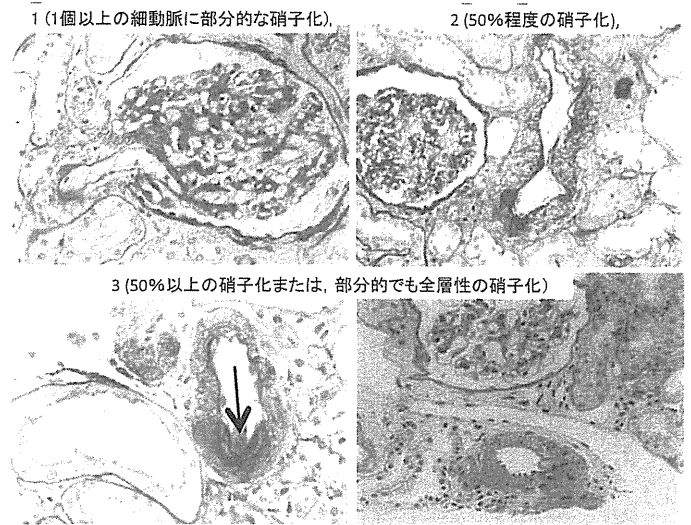
間質線維化／尿細管萎縮 (IFTA)

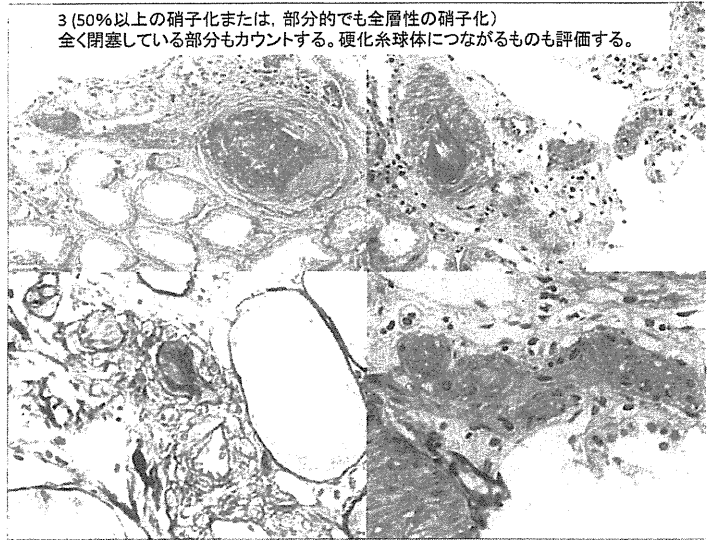
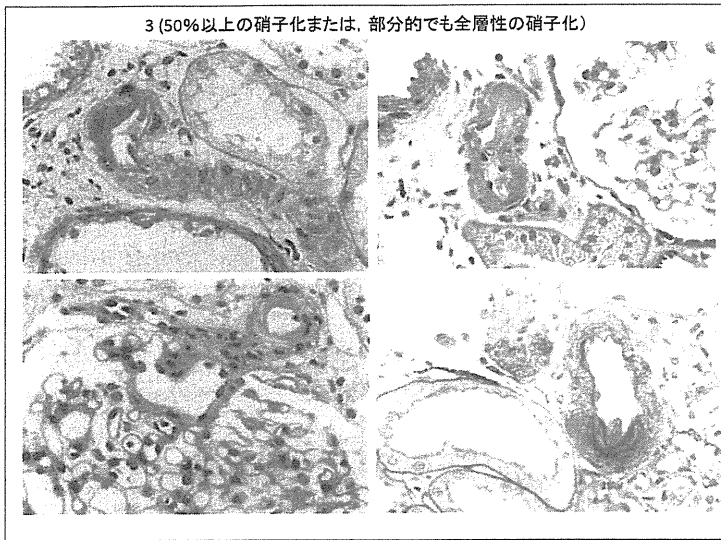
間質線維化／尿細管萎縮 (IFTA)	0-3	0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
間質の細胞浸潤	0-3	0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)



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





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

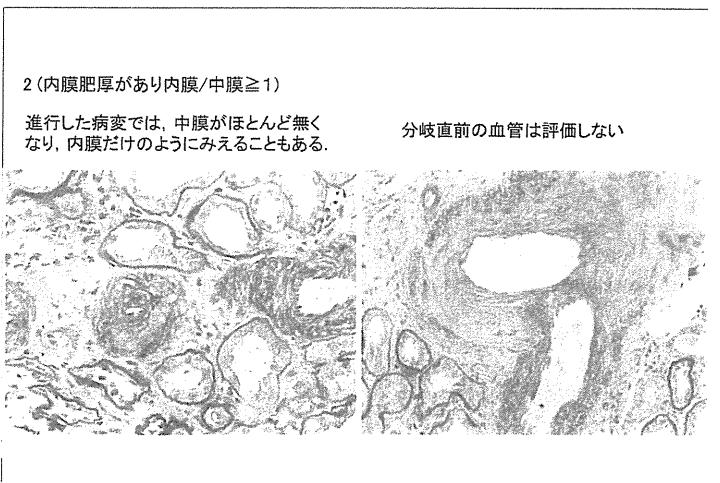
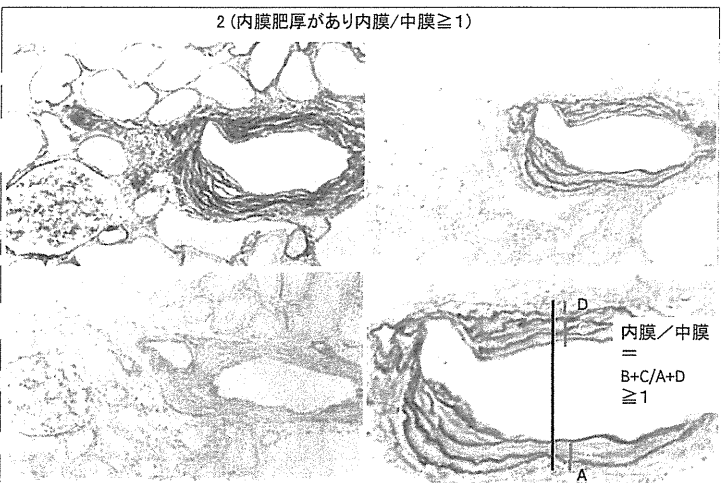
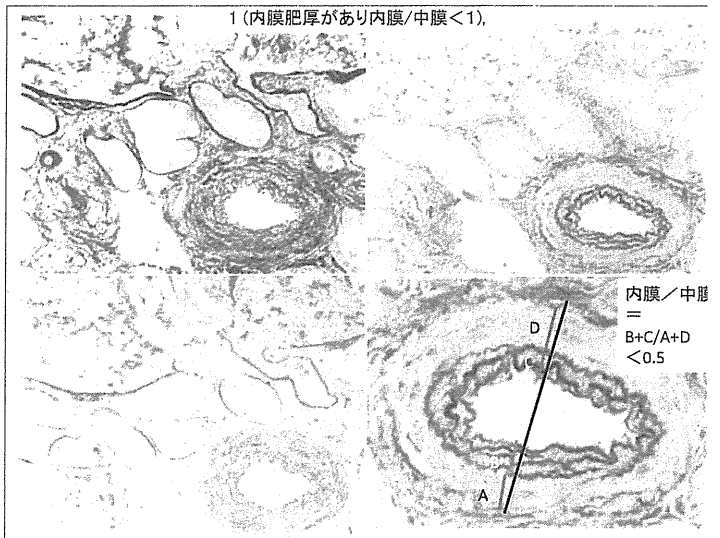
0-2

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)



平成 25 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
(腎疾患対策研究事業)**

「かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(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 26 年 1 月 26 日 (日曜日)

於 一橋講堂 (学術総合センター)

平成 25 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」
合同研究成果発表会

平成 26 年 1 月 26 日 (日曜日)
於 一橋講堂 (学術総合センター)

11:00 ~ 12:00 「かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」研究成果発表

11:00 ~ 11:10	FROM-J 参加患者の地域特性	甲斐平康
11:10 ~ 11:20	FROM-J 紹介、逆紹介と予後	斎藤知栄
11:20 ~ 12:00	FROM-J 3.5 年介入研究	山縣邦弘

13:00 ~ 16:50 「進行性腎障害に関する調査研究」研究成果発表

13:00 ~ 13:05	班長挨拶	松尾清一
13:05 ~ 13:30	疫学・疾患登録分科会 横山 仁 渡辺 毅	長田道夫
13:30 ~ 14:05	IgA 腎症分科会 川村 哲也 鈴木 祐介	城謙輔
14:05 ~ 14:40	急性進行性腎炎分科会	山縣邦弘 杉山 斉
14:40 ~ 15:15	難治性ネフローゼ症候群分科会	丸山 彰一 南学正臣
15:15 ~ 15:40	多発性嚢胞腎分科会	堀江重郎 奴田原 紀久雄
15:40 ~ 16:15	診療ガイドライン作成分科会	
	木村 健二郎 湯澤 由紀夫 有村 義宏 西 慎一	堀江重郎
16:15 ~ 16:25	生体試料活用分科会	成田 一衛
16:25 ~ 16:40	病因・病態解明分科会	猪阪 善隆 横尾 隆
16:40 ~ 16:45	総括	松尾清一
16:45 ~ 16:50	事務局連絡	

16:50 ~ 17:00 休憩

17:00 ~ 18:00 「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

17:00 ~ 17:05	班長挨拶	和田隆志
17:05 ~ 17:20	糖尿病性腎症レジストリー	清水美保
17:20 ~ 17:40	診療水準向上にむけた重症度評価法の開発	湯澤 由紀夫
17:40 ~ 18:00	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 健二郎

平成25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

(腎疾患対策研究事業)

「かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」

- 【研究代表者】 山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
- 【研究分担者】 井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
北村健一郎 熊本大学大学院生命科学研究部
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
草野 英二 宇都宮社会保険病院
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
柴田 孝則 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
成田 一衛 新潟大学医歯学総合研究科
西野 友哉 長崎大学病院第二内科
槇野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科
御手洗哲也 埼玉医科大学総合医療センター
安田日出夫 浜松医科大学第一内科
渡辺 毅 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
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
中村 丁次 公益社団法人日本栄養士会
- 【研究協力者】 斎藤 知栄 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
甲斐 平康 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
高橋 秀人 筑波大学医学医療系疫学・医療情報学
岡田 昌史 筑波大学医学医療系疫学・医療情報学
土井麻理子 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センターデータサイエンス部
今野 雄介 聖マリアンナ医科大学川崎市立多摩病院腎臓高血圧内科
伊藤 貞嘉 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座
宮崎真理子 東北大学病院血液浄化療法部
吉村吾志夫 昭和大学藤が丘病院腎臓内科
緒方 浩顕 昭和大学横浜市北部病院
實吉 拓 熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学
丸山 弘樹 新潟大学医歯学系腎臓医学医療センター
後藤 眞 新潟大学医歯学系腎臓・膠原病内科
藤垣 嘉秀 帝京大学医学部附属病院腎臓内科
小畑 陽子 長崎大学病院第二内科・腎臓内科学
森 典子 静岡県立総合病院腎臓内科
前島 洋平 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
駒井 則夫 川崎医科大学医学部臨床医学腎臓・高血圧内科学
安田 宜成 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

長谷川 元	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科
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
旭 浩一	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
今田 恒夫	山形大学医学部医学科内科学第一
北川 清樹	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター
遠山 直志	金沢大学附属病院集中治療部

「FROM-J3.5年の介入研究」

【目的】

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）を対象とした、かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する診療システムを構築し、診療システムがCKDの重症化予防にもたらす有用性を検討する。具体的には本診療システムで、CKD患者の受診中断率、かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成率の向上を目指す。さらにCKD診療における診療目標の達成度が向上することにより、CKDの重症化を予防することが可能かを検討する。

【方法】

参加地区医師会を1クラスターとして、かかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医との診療連携を促進するための「通常診療連携群」（介入A群）と「診療連携支援群」（介入B群）の2群に割り付けるクラスター・ランダム化比較試験を実施し、システムが腎臓病の重症化予防に与える有効性について検証する。対象となる参加者は40歳以上75歳未満のCKD患者で、ステージ3の場合は蛋白尿を有しかつ糖尿病または高血圧を有する患者である。両群ともに、CKD診療ガイドに従って参加者の診療を行い、介入B群ではさらに受診促進支援センター・生活食事指導・診療目標達成支援ITシステムの支援を受ける。生活食事指導では、各都県の栄養ケアステーションの管理栄養士がかかりつけ医のもとで、1回30分、3か月毎の継続指導を行い、食事指導のほか、服薬確認、禁煙指導、家庭血圧測定の勧奨など、生活習慣全般の指導を行った。

主要評価項目は「受診継続率」「かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率」「CKDのステージ進行率」であり、副次評価項目は「CKD診療目標の実施率」「血圧管理目標達成率」「尿蛋白50%減少達成率」「血清クレアチニン値の2倍化到達数、eGFR50%低下到達数」「新規透析導入患者数の年次推移」「心血管イベント発症率」である。

【結果】

49の地区医師会・医会が参加し、目標参加者数2,500名に対し2,490名の参加者が登録された。このうち登録基準を満たす2,417名が本登録された。介入A群に23医師会、参加者1,211名、介入B群に26医師会、参加者1,206名が割り付けられた。不適合例を除いたA群1,195人B群1,184人で研究を開始した。経過中A群に割り付けられた13人、B群の68人が同意撤回した。B群の同意撤回の大半は研究開始前に説明の会った生活食事指導が実際行われる段階での同意撤回であった。

介入B群で行われた生活食事指導は、期間中12回すべての生活食事指導に参加した参加者は46%、11回参加が23%、10回参加が5%と、介入B群の参加者の73.2%が3.5年間で10回以上継続指導を受けており、かかりつけ医の診療における生活食事指導は高い継続率を示した。

主要評価項目1の受診継続率は、介入A群（83.8%）、介入B群（88.5%）で介入B群で有意に高

値を示した ($P = 0.021$)。主要評価項目2の紹介基準に達した患者のうち、かかりつけ医から腎臓専門医へ紹介された紹介率は介入A群 (16.0%) より介入B群 (34.3%) が有意に高かった ($P < 0.0001$)。紹介後かかりつけ医に逆紹介された連携達成率は介入A群 (9.2%) より介入B群 (20.4%) が有意に高かった ($P < 0.0001$)。主要評価項目3のCKDのステージ進行率はステージ進行というカテゴリーの変化で無く、年間のGFR変化スピードで評価した。eGFR3.5年間における腎機能の悪化スピードは介入A群 ($-2.6 \pm 5.8 \text{ml} / \text{min} / 1.73 \text{m}^2$)、介入B群 ($-2.4 \pm 5.1 \text{ml} / \text{min} / 1.73 \text{m}^2$) で、介入B群で悪化スピードが緩徐になる傾向 ($P = 0.068$) がみられた。

副次評価項目では、CKD診療目標達成率において、BMI、血圧、HbA1c、non-HDL-Cの各目標達成率で介入A群よりも介入B群で目標達成率は高かったものの、有意差なかった。尿蛋白50%減少達成率は介入A群43.1%、介入B群49.5%で、有意差は認められなかった ($p = 0.17$)。血清クレアチニン値の2倍化到達数は介入A群 (6.7%) より介入B群 (4.4%) が有意に低かった ($P = 0.02$)。eGFR50%低下到達数は介入A群 (8.1%) より介入B群 (5.6%) が有意に低かった ($P = 0.01$)。3.5年間での新規透析導入患者数は介入A群 (24人)、介入B群 (24人) で、両群間に有意差なかった。3.5年間での心血管イベント発症率は介入A群 (6.6%)、介入B群 (5.7%) で、両群間に有意差なかった ($p = 0.35$)。

【考察】

かかりつけ医のもとで管理栄養士による生活食事指導が可能となるように、本研究参加都道府県には栄養ケアステーションが整備された。透析導入患者の減少を確認するためには、さらに数年を要する見込みであり、フォローアップを継続する。

本CKD診療システムがCKD重症化予防に効果的であったかどうかを確認するため、研究計画に則り、戦略研究終了後のフォローアップを日本腎臓学会が中心となって実施し、研究参加者の腎機能、アウトカムを確認し、研究期間5年間での予後を検証する予定である。

本研究で得られた診療システムが腎疾患重症化予防につながり、各CKDのステージ進行が1%抑制可能となると、我が国の各ステージ別のCKD患者数 (Clin Exp Nephrol. 2009; 13 (6) : 621-30) を基に、各CKDステージの年間医療費 (Clin Exp Nephrol 2012; 16 (2) : 279-91) を使用し、過去の報告からのCKDステージ進行率 (Hypertens Res. 2011 Oct; 34 (10) : 1106-10) から年間183億円節約が可能となる。さらにCKDステージ進行に伴うQOL悪化抑制が加わることを考慮すれば、医療経済上は格段の節約効果が期待できる。

【結論】

3.5年間の介入研究の結果では、主要評価項目1の受診継続率は有意に ($p = 0.0121$) 教育介入群 (B群) が高かった。主要評価項目2の連携達成率は有意に ($p < 0.0001$) 教育介入群 (B群) が高く、逆紹介率も有意に ($p < 0.0001$) 教育介入群 (B群) で高かった。

主要評価項目3はCKDステージ進行率は全体では $p = 0.068$ で教育介入群 (B群) で進行が抑制される傾向が見られた。わが国で最も患者数の多いCKDステージ3では有意に ($P = 0.028$) 教育介入群 (B群) で進行を抑制させた。今後5年間の経過でのデータをあわせ、CKDの理想的診療スタイルの提言を行う予定である。