

透析導入  
Cox比例ハザードモデルによる解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
年齢	1.020	0.988-1.053	0.229			
性別	1.190	0.555-2.550	0.655			
びまん性病変	1.250	0.817-1.911	0.304			
結節性病変	2.553	1.231-5.296	0.012			
糸球体基底膜二重化	2.099	1.534-2.871	<0.001	1.765	1.144-2.733	0.010
滲出性病変	3.940	1.859-8.349	<0.001			
メサンギウム融解	2.978	1.443-6.148	0.003			
糸球体門部小血管増生	2.689	1.192-6.067	0.017			
全節性糸球体硬化	1.017	1.004-1.029	0.008			
分節性糸球体硬化	1.102	1.045-1.162	<0.001	1.099	1.029-1.174	0.005
糸球体肥大	4.162	1.981-9.835	<0.001	4.584	1.874-11.212	0.001

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
IFTA	1.767	1.267-2.425	<0.001	2.048	1.286-3.261	0.003
間質の細胞浸潤	1.444	1.023-2.037	0.037			
細胞脈硝子化	1.054	0.756-1.465	0.756			
内臓肥厚	1.360	0.873-2.118	0.173			

腎複合イベント  
Cox比例ハザードモデルによる解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
年齢	1.016	0.997-1.035	0.109			
性別	1.454	0.908-2.329	0.120			
びまん性病変	1.912	1.426-2.583	<0.001			
結節性病変	3.231	2.055-5.055	<0.001			
糸球体基底膜二重化	1.740	1.403-2.158	<0.001			
滲出性病変	3.048	1.942-4.784	<0.001			
メサンギウム融解	2.835	1.615-4.428	<0.001			
糸球体門部小血管増生	2.138	1.349-3.387	0.001			
全節性糸球体硬化	1.016	1.008-1.024	<0.001			
分節性糸球体硬化	1.092	1.040-1.147	<0.001	1.076	1.014-1.143	0.016
糸球体肥大	2.346	1.406-3.915	0.001	1.911	1.070-3.415	0.029

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
IFTA	1.693	1.394-2.057	<0.001	1.395	1.007-1.933	0.045
間質の細胞浸潤	1.684	1.355-2.095	<0.001			
細胞脈硝子化	1.276	1.021-1.593	0.032			
内臓肥厚	1.259	0.960-1.651	0.097			

CVイベント  
Cox比例ハザードモデルによる解析

単変量解析

多変量解析

項目	HR	95% CI	P値			
年齢	1.029	0.994-1.065	0.104			
性別	0.999	0.461-2.165	0.998			
びまん性病変	1.165	0.743-1.827	0.505			
結節性病変	0.810	0.295-2.221	0.682			
糸球体基底膜三重化	0.824	0.435-1.561	0.553			
滲出性病変	0.671	0.245-1.838	0.438			
メサンギウム融解	0.836	0.305-2.289	0.727			
糸球体門部小血管増生	1.119	0.511-2.450	0.779			
全節性糸球体硬化	1.017	1.004-1.033	0.036			
分節性糸球体硬化	1.052	0.966-1.145	0.242			
糸球体肥大	2.202	0.845-5.738	0.106			

項目	HR	95% CI	P値			
IFTA	1.423	0.978-2.070	0.065			
間質の細胞浸潤	1.517	0.967-2.379	0.069			
細動脈硝子化	1.163	0.812-1.665	0.410			
内膜肥厚	1.149	0.703-1.878	0.579			

死亡  
Cox比例ハザードモデルによる解析

単変量解析

多変量解析

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
年齢	1.083	1.015-1.155	0.017			
性別	0.738	0.224-2.426	0.617			
びまん性病変	1.042	0.519-2.094	0.907	0.305	0.096-0.872	0.045
結節性病変	3.733	1.108-12.577	0.034			
糸球体基底膜三重化	0.902	0.311-2.616	0.850			
滲出性病変	1.381	0.342-5.575	0.650			
メサンギウム融解	3.505	1.044-11.766	0.042			
糸球体門部小血管増生	2.229	0.642-7.737	0.207			
全節性糸球体硬化	1.021	0.999-1.044	0.059			
分節性糸球体硬化	0.778	0.205-2.953	0.712			
糸球体肥大	0.973	0.119-7.980	0.980			

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
IFTA	1.610	0.646-4.013	0.307			
間質の細胞浸潤	0.491	0.116-2.078	0.334			
細動脈硝子化	0.905	0.478-1.713	0.758			
内膜肥厚	0.858	0.371-1.987	0.722			



## 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

病理スコア	臨床スコア
基底膜二重化 ≥10%	尿蛋白 ≥1g/gCr
分節性硬化 ≥10%	eGFR <30ml/min/1.73m <sup>2</sup>
糸球体肥大あり	
IFTA 50%以上	
	上記6項目につき各1点 4点以上は一律4点とする。

透析導入		Cr倍化		心血管イベント		総死亡	
Score	Incidence rate	Score	Incidence rate	Score	Incidence rate	Score	Incidence rate
0 (2)	2.2	0 (2)	0.7	0 (12)	1.9	0 (5)	0.7
1 (6)	6.5	1 (6)	2.3	1 (8)	3.2	1 (6)	2.1
2 (9)	8.6	2 (8)	4.8	2 (2)	1.2	2 (0)	N/A
3 (7)	8.2	3 (9)	7.4	3 (4)	4.0	3 (0)	N/A
4 (6)	18.8	4 (6)	9.7	4 (1)	2.1	4 (0)	N/A

incidence rate: 100 人年あたりの発症数  
N/A, not available  
括弧は発症人数

## 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

病理スコア	臨床スコア
IFTA 50%以上	尿蛋白 ≥1g/gCr
結節性病変あり	eGFR <60ml/min/1.73m <sup>2</sup>
メサングウム融解あり	
	上記5項目につき各1点 4点以上は一律4点とする。

透析導入		Cr倍化		心血管イベント		総死亡	
Score	Incidence rate	Score	Incidence rate	Score	Incidence rate	Score	Incidence rate
0 (3)	3.2	0 (2)	1.0	0 (10)	2.2	0 (2)	0.4
1 (3)	3.3	1 (3)	1.8	1 (5)	2.0	1 (3)	1.1
2 (6)	8.9	2 (6)	3.1	2 (6)	3.6	2 (2)	1.0
3 (7)	10.3	3 (8)	6.5	3 (3)	1.9	3 (2)	1.3
4 (11)	12.7	4 (12)	5.7	4 (3)	2.0	4 (2)	1.3

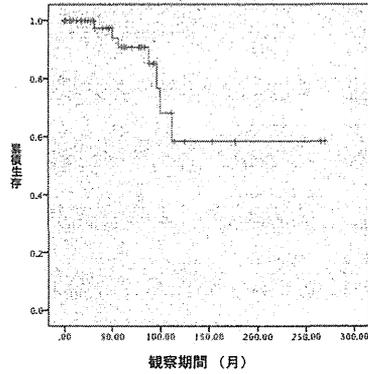
incidence rate: 100 人年あたりの発症数  
N/A, not available  
括弧は発症人数

1. 症例背景, 糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  1. 臨床, 病理解析結果
  2. スコア表
  3. サブ解析結果
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案)目次

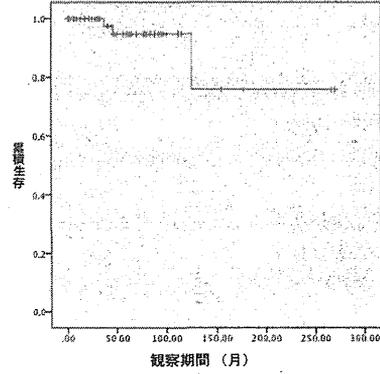
1. 症例背景, 糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  1. 臨床, 病理解析結果
  2. スコア表
  3. サブ解析結果
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案)目次

## 腎硬化症のイベント発生率

Kidney endpoint(HD, d2xCr, ½ eGFR)



Cardiovascular events



## 腎複合イベント Cox比例ハザードモデルによる解析

単変量解析

多変量解析

項目	HR	95% CI	P値
年齢	0.951	0.887-1.020	0.162
性別	5.303	0.629-44.746	0.125
全節性糸球体硬化	1.032	0.996-1.070	0.086
分節性糸球体硬化	0.984	0.889-1.090	0.763
糸球体肥大	1.617	0.361-7.235	0.530
IFTA	2.114	0.851-5.250	0.107
間質の細胞浸潤	1.913	0.778-4.704	0.158
細胞脈硝子化	0.862	0.405-1.836	0.700
内臓肥厚	0.303	0.079-1.164	0.082

CVイベント  
Cox比例ハザードモデルによる解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P値			
年齢	1.082	0.957-1.224	0.207			
性別	1.224	0.111-13.532	0.869			
全腎性糸球体硬化	0.969	0.904-1.038	0.370			
分腎性糸球体硬化	0.999	0.861-1.131	0.983			
糸球体肥大	2.376	0.214-26.445	0.481			
IFTA	0.849	0.217-3.323	0.814			
間質の細胞浸潤	0.671	0.124-3.631	0.643			
細胞膜硝子化	1.419	0.412-4.890	0.579			
内臓肥厚	1.490	0.218-10.176	0.684			

1. 症例背景, 糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  1. 臨床, 病理解析結果
  2. スコア表
  3. サブ解析結果
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案)目次

## 糖尿病性腎症の病理診断指針(案)

診断指針は以下の5つより構成される。

1. 糖尿病性腎症の定義
2. 腎生検の適応
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ー
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。

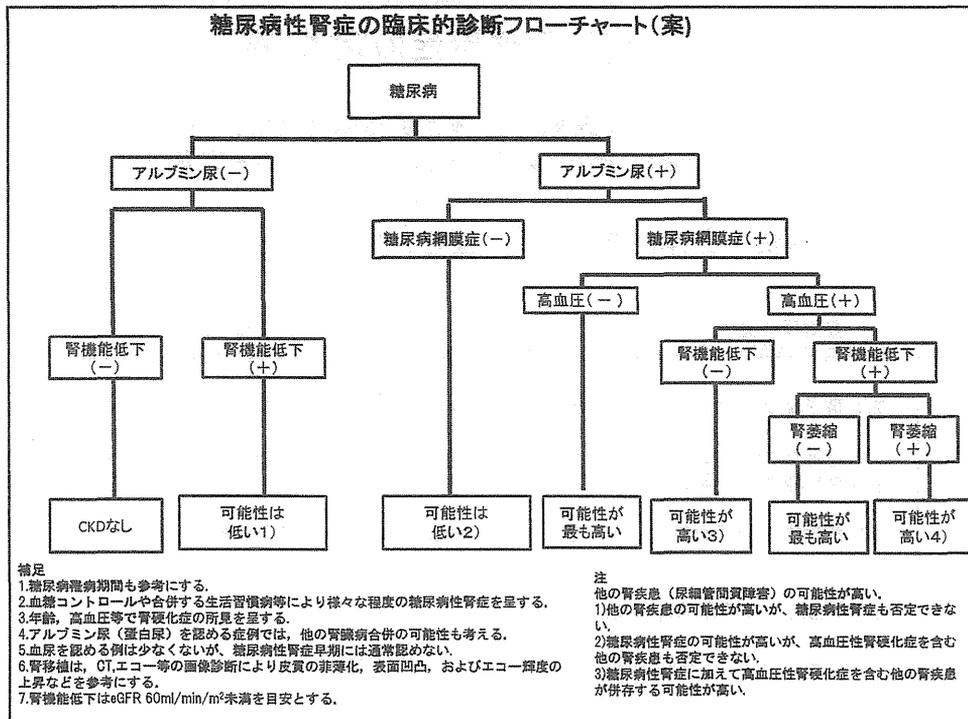
注6;診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

## 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、急激な尿蛋白の増加、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)



## 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。

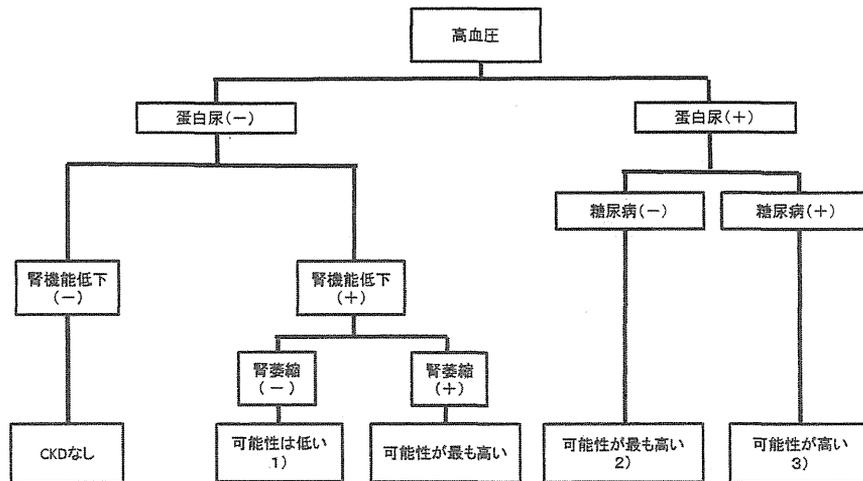
注3;病理学的所見が得られ無い場合は、臨床的診断フローチャートを参考にする。

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)



注

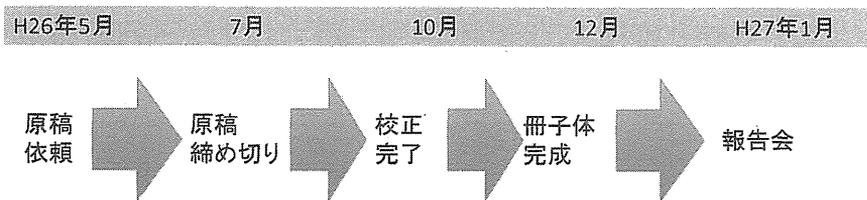
- 1) 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。
- 2) 腎萎縮、腎機能低下が参考所見となる。高度蛋白尿の症例もある。
- 3) 高血圧性腎硬化症に加えて糖尿病性腎症の可能性がある。網膜症の有無、罹病期間を確認する。

1. 症例背景、糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  1. 臨床、病理解析結果
  2. スコア表
  3. サブ解析結果
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案) 目次

糖尿病性腎症および腎硬化症の病理および臨床の手引き(案)  
(臨床の手引きダイジェスト版を別個作成)

総括		
総論 (病理評価表)		
病理評価各論——定義と解説		
糸球体病変		
糖尿病性腎症特異的評価項目		
びまん性病変	写真6枚	
結節性病変	写真6枚	
基底膜二重化	写真7枚	
滲出性病変	写真6枚	
メサンキウム融解	写真2枚	
糸球体門部小血管増生	写真3枚	
糖尿病性腎症・腎硬化症共通評価項目		
全節性硬化	写真3枚	
分節性硬化	写真1枚	
糸球体肥大	写真1枚	
尿細管間質病変(糖尿病性腎症・腎硬化症共通評価項目)	写真4枚	
間質線維化・尿細管萎縮		
間質の細胞浸潤		
血管病変(糖尿病性腎症・腎硬化症共通評価項目)		
細動脈硝子化	写真6枚	
動脈硬化	写真12枚	
診断の手引き		
糖尿病性腎症		
定義		
腎生検の適応		
臨床的診断フローチャート		
腎効硬化症		
定義		
腎生検の適応		
臨床的診断フローチャート		

糖尿病性腎症および腎硬化症の病理および臨床の手引き(案)  
作成の行程表



2014年05月初め 原稿依頼  
2014年07月末日 入稿完了  
2014年09月末日 初校開始  
2014年10月末日 校正完了  
2014年11月25日 印刷  
2014年12月10日 発行

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

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 26 年度 第 1 回班会議

プログラム

日時：平成 26 年 4 月 29 日 (火) 12:30~14:00  
場所：ステーションコンファレンス東京 6F 「605A」

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 26 年度 第 1 回班会議 プログラム  
平成 26 年 4 月 29 日 (火)

1. 挨拶 12 : 30～12 : 40  
研究代表者 和田 隆志  
日本腎臓学会理事長 松尾 清一
2. 活動計画
- I. 「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」分科会 活動予定  
12 : 40～12 : 55  
柴垣 有吾
- II. 全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用  
12 : 55～13 : 05  
清水 美保
- III. 「診療水準向上にむけた重症度評価法の開発」分科会 活動予定  
13 : 05～13 : 55  
湯澤 由紀夫
3. 事務連絡  
今後の予定 13 : 55～14 : 00

## 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：

柴垣 有吾 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

本班研究の目的である、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。本分科会では、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ために全体研究および各個研究を進めてきた。

分科会の全体研究として糖尿病性腎症および腎硬化症 294 例（聖マリアンナ医科大学 244 名と金沢大学 50 名）の尿検体を用いて、L-FABP、アルブミンおよび NAG を ISO15189, CAP システムの精度管理・品質保証体制が整っている施設にて集中測定した。その値の 1 ポイント及び経時的変化と患者の臨床情報（臨床転帰）との関連を解析し、以下の結果を得た。

1. 横断解析では CKD において尿中 L-FABP、アルブミン、NAG が高値であった。CKD の原因別では、糖尿病性腎症でこれらの値は高値であった。しかし、このバイオマーカーと腎機能は関連しなかった。
2. 縦断解析では、複合エンドポイント（脳卒中、心筋梗塞、要手術の ASO、透析導入、死亡）で見た予後は、L-FABP、尿中アルブミン、ANG 高値群で有意に悪く、その診断能は ROC 解析にて L-FABP が最も優れていた。
3. バイオマーカーの経時的変化の検討では、正常値持続群で最も予後が良く、異常値持続群で最も予後が悪かった。尿 L-FABP でのみ、値の変化が予後を予測した（悪化→予後悪化、改善→予後良好）。

26 年度は、バイオマーカーの経時的変化群（正常→異常：予後不良、異常→正常：予後良好）の医学的特徴を検討（患者特性、イベント発症時期や治療との関連など）し、バイオマーカーの経時的測定の意義を明らかにする予定である。さらに、これらのバイオマーカーのパネル化の臨床的有用性も検討する予定である。

各個研究としては、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（丸山彰一、名古屋大学）、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（安部秀斉、同、徳島大学）を進めている。

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では、昨年度に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。その結果、高精度で糖尿病性腎症を診断できる代謝物の候補を特定し、さらに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得た。本年度は、他の患者群を用いて、これまでに得られた結果のバリデーションを行う予定である。

又、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・研究では、腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者において尿中エクソゾームタンパクを抽出し、podocyte-derived exosomal transcriptional factors (PDETFs)を同定し、同分子の腎における発現の局在と硬化の重症度による発現量の変化を解析した。採取した尿中 exosome より、候補となる PDETFs を得、各分子について、特許申請、引き続いて定量化のための高感度 ELISA システムの樹立をすすめている。本年度は重症化防止にむけて、これら分子の尿中での定量と経時的な変化を解析し、各尿中マーカーの臨床的意義を明確化する予定である。

## 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

(○木村→柴垣, 今井→丸山, 安部)

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

平成  
24  
年度

血液、尿、腎組織とし、目標試料数はそれぞれ200例

### 1) 新規バイオマーカー開発の基盤研究

L-FABPの臨床的意義(柴垣, 聖マリアンナ医科大学)

プロテオーム、メタボローム解析(今井, 名古屋大学)

尿エクソソーム解析(安部, 徳島大学)

平成  
25  
年度

### 2) 既知マーカーパネル化での検証

レジストリーにて収集されている尿検体を用いて検証する

平成  
26  
年度

### 臨床応用にむけた検討

新規の臨床検査診断法として、特許申請、臨床応用への準備を目指す

レジストリーにて収集されている尿検体を用いて検証する

### 最終目標

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

腎生検例におけるバイオマーカーのvalidation

## 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→柴垣, 今井→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→柴垣, 今井→丸山, 安部)

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

平成  
24  
年度

### バイオマーカー開発の基盤研究

既存バイオマーカー評価 (木村→柴垣, 聖マリアンナ医科大学)

プロテオーム、メタボローム解析 (今井→丸山, 名古屋大学)

尿エクソソーム解析 (安部, 徳島大学)

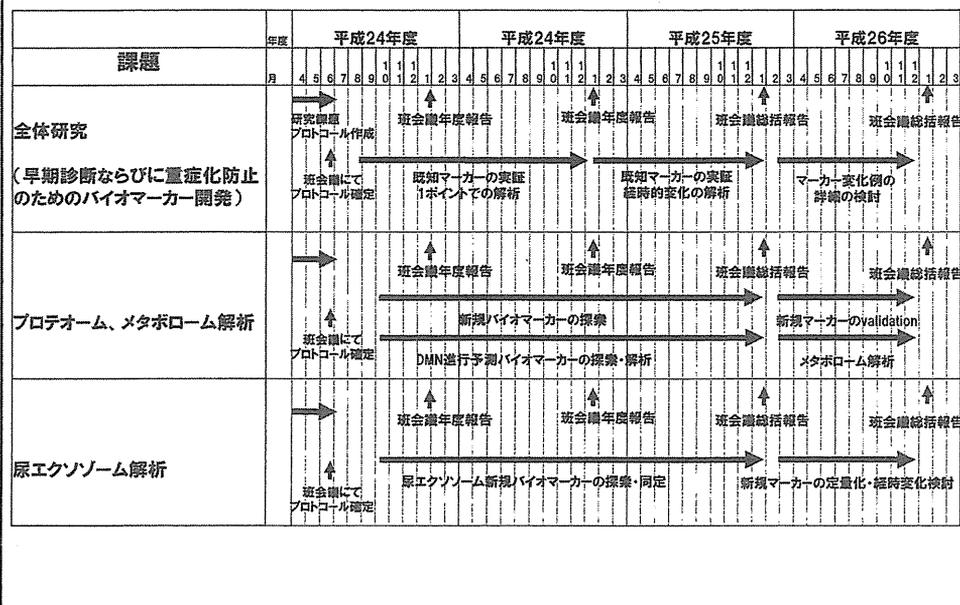
平成  
25  
年度

平成  
26  
年度

最終目標: 確立された既存の尿中バイオマーカーとそのパネル化の臨床的意義を明らかにする。また、新規のバイオマーカーの可能性を明らかにし、今後の開発につなげる。

## 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

(○木村→柴垣, 今井→丸山, 安部)



**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)**

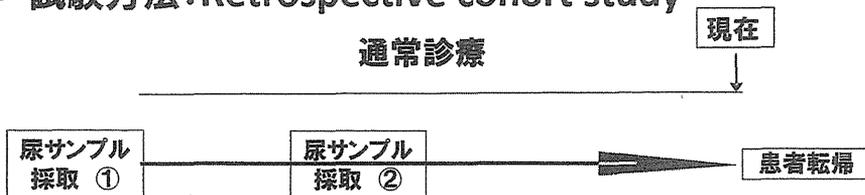
**方法**

**・対象患者:294症例(聖マ大244例、金沢大50例)**

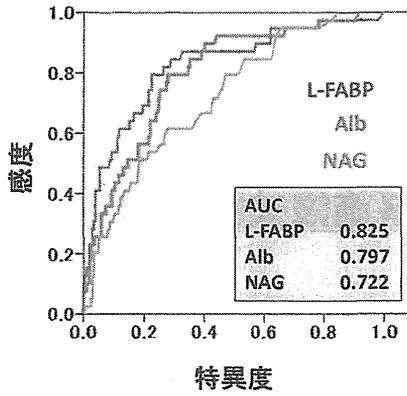
糖尿病性腎症および腎硬化症で通院していた外来患者で、すでに検体を保存し他の研究に用いることの同意を文書で得ている患者

1. 聖マリアン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 cohort study**



### ROC解析



### Cox比例ハザードモデル

	ハザード比	95% CI	P-value
L-FABP	9.9	4.4 - 22.5	<0.001
Albumin	12.7	3.9 - 41.3	<0.001
NAG	2.5	1.3 - 4.9	0.007

	L-FABP	Albumin	NAG
感度	82.1%	92.3%	66.7%
特異度	72.2%	55.1%	57.6%

### 尿中L-FABP, mg/gCr

