

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(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。

今後の予定

<第3回病理WG>

日時:平成25年10-11月,

<第3回全体会議>

日時:平成26年11月

松尾班・和田班合同研究成果発表会

日時:平成26年2月1日(日)

会場:学術総合センター(一橋記念講堂)

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、これら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。
しかし、L-FABP高値群は低値群に比較し、有意にGFRが低く、これが予後を悪化させている可能性が高い。
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）。

しかし、尿L-FABPが悪化あるいは高値持続群ではeGFRが低く、これが予後に影響している可能性が否定できないという結果であった。

以上から、尿L-FABPと予後の関連については、GFRの影響を除外できないことから、GFRが同等な群において、尿L-FABPの高値群と低値群で予後の比較を行う必要がある。しかし、本研究の症例においては、GFRが同等な群における尿L-FABP値のばらつきが少なく、別のコホートを用い、可能なら前向きで検討することが望ましいと思われた。

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。

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3回班会議

プログラム

日時：平成26年11月30日(日) 9:00~10:00
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

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 3 回班会議 プログラム
平成 26 年 11 月 30 日 (日)

1. 挨拶 9 : 00～9 : 10
研究代表者 和田 隆志
日本腎臓学会理事長 松尾 清一

2. 活動報告
 - I. 全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用 9 : 10～9 : 25
清水 美保

 - II. 「診療水準向上にむけた重症度評価法の開発」分科会 9 : 25～9 : 40
佐藤 博
古市 賢吾

 - III. 「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 9 : 40～9 : 55
柴垣 有吾
丸山 彰一
安部 秀斉

3. 事務連絡 9 : 55～10 : 00
今後の予定

全体研究 抄録

糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析

糖尿病を背景とした糖尿病性腎症例、ならびに高血圧や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が、本邦では両疾患の実態を把握する症例登録システム（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。

これらの現状を背景に、2009年から開始された「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）」は、本研究班で運用を引き継いでいる。本研究は日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーの二次研究であり、長期に利用可能なデータベースという利点を有する。

本レジストリーの症例登録期間は、日本腎臓学会倫理委員会の承認を得て、2014年12月末まで延長された。2014年10月末時点で602例が登録されており、前向き調査の継続により298例の追跡データも登録されている。3年後のデータが登録された186例のデータを時系列で比較すると、尿アルブミン（蛋白）/クレアチニン比、推算GFR値、その他の臨床所見には差を認めなかったが、尿アルブミン（蛋白）カテゴリーの変化を37例（増悪21例/改善16例）、推算GFRカテゴリーの変化を54例（増悪43例/改善11例）に認めた。イベント発生数は、透析導入43例、心血管疾患発症（狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳出血、足潰瘍）27例、総死亡6例であった。多変量解析では、透析導入関連因子として推算GFR低値と若年齢、心血管疾患発症関連因子として高年齢、総死亡関連因子としてヘモグロビン低値と高年齢が抽出された。

本レジストリーの特色は、腎生検例ならびに尿検体の収集が含まれることであり、病理診断基準案作成やバイオマーカー開発についても、この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて検討を進める予定である。

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) の解析結果

(2009年5月20日～2014年10月31日登録分)

Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCs)
「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」

登録症例数(～2013年10月31日) 602例

施設名	症例数
金沢大学附属病院	213
岡山大学病院	102
金沢医科大学病院	101
泉が丘内科クリニック	35
みずほ病院	26
徳島大学病院	23
京都大学医学部附属病院	19
福島県立医科大学附属病院	17
大阪市立総合医療センター	16
奈良県立医科大学附属病院	15
加量病院	14
自治医科大学附属病院	4
藤田保健衛生大学病院	4
新潟大学医学部総合病院	3
宮崎大学医学部附属病院	3
内藤内科クリニック	2
久留米大学病院	1
不明	4
計	602例

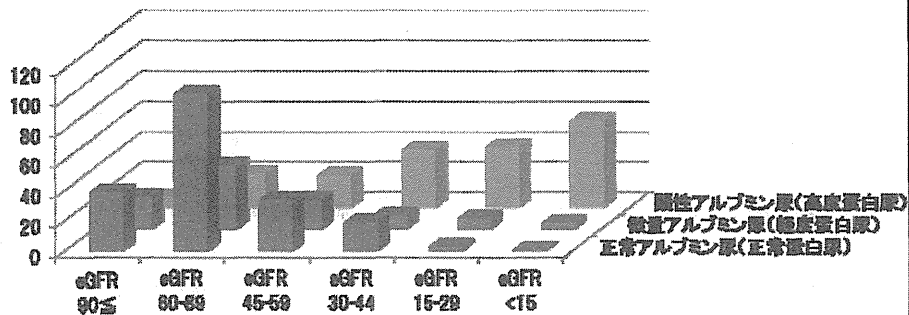
登録時患者背景と血液検査所見 (n=602)

- 性別 : 男性 390例, 女性 212例
- 腎生検施行 : 21例
- 尿検体収集 : 342例

検査項目	症例数	平均値	標準偏差	最低値	最高値	単位
年齢	601	64.8 ± 11.3	(23 - 93)			歳
糖尿病罹病期間	542	13.9 ± 10.0	(1 - 50)			年
BMI	546	25.2 ± 4.8	(15.0 - 56.4)			kg/m ²
収縮期血圧	591	130.5 ± 19.0	(80 - 217)			mmHg
拡張期血圧	591	73.4 ± 12.1	(40 - 124)			mmHg
血清クレアチニン値	578	1.5 ± 1.6	(0.3 - 12.3)			mg/dl
血清総蛋白値	554	6.9 ± 0.8	(3.7 - 8.9)			g/dl
血清アルブミン値	537	3.9 ± 0.7	(1.4 - 6.1)			g/dl
総コレステロール値	448	183.5 ± 44.7	(65 - 370)			mg/dl
LDLコレステロール値	389	103.8 ± 31.8	(23 - 263)			mg/dl
HDLコレステロール値	530	50.9 ± 17.0	(20 - 160)			mg/dl
中性脂肪値	567	141.4 ± 90.8	(29 - 799)			mg/dl
血糖値	587	150.8 ± 60.3	(50 - 431)			mg/dl
ヘモグロビンA1c値	578	6.9 ± 1.4	(4.2 - 13.5)			%
ヘモグロビン値	574	12.6 ± 2.2	(5.4 - 19.1)			g/dl

登録時のアルブミン(蛋白)尿と推算GFR

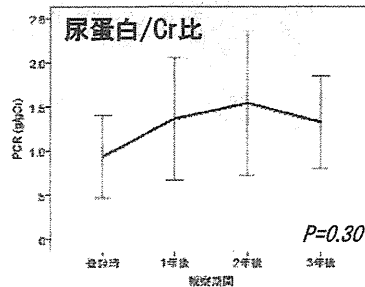
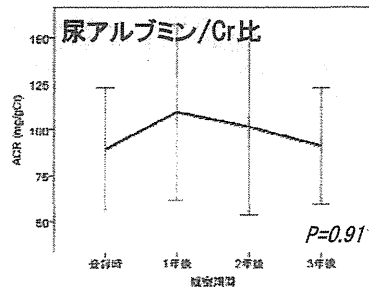
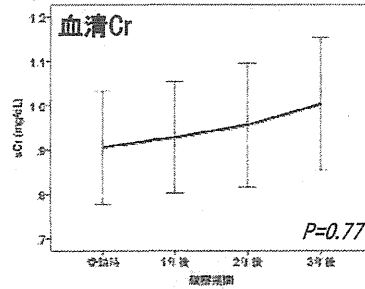
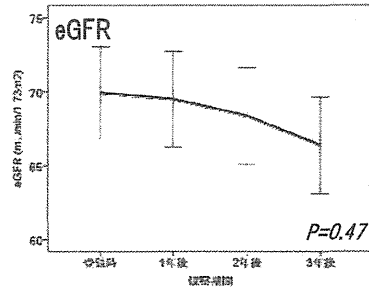
症例数(人)



追跡データ登録症例数

- 6か月後 : 298例
- 1年後 : 245例
- 2年後 : 220例
- 3年後 : 186例
- 4年後 : 91例
- 5年後 : 34例

観察期間 3年で、腎機能ならびに尿アルブミン・尿蛋白には
変化を認めなかった



観察期間 3年で、尿アルブミン(蛋白)やeGFRカテゴリーが変化した症例が存在する

＜尿アルブミン (蛋白) カテゴリーの変化＞ 解析対象 132例

(A1, 85例; A2, 37例; A3, 10例)

改善 16例

増悪 21例

●A2→A1 : 12例 (32.4%)

●A1→A2/A3 : 15例 (17.6%)/2例 (2.3%)

●A3→A2 : 4例 (40%)

●A2→A3 : 4例 (10.8%)

＜eGFRカテゴリーの変化＞ 解析対象 185例

(G1, 26例; G2, 106例; G3a, 34例; G3b, 16例; G4, 1例; G5, 2例)

改善 11例

増悪 43例

●G2→G1 : 2例 (2.2%)

●G1→G2 : 9例 (34.6%)

●G3a→G2 : 6例 (17.6%)

●G2→G3a/G3b : 19例 (17.9%)/1例 (0.9%)

●G3b→G3a : 3例 (18.8%)

●G3a→G3b/G4 : 8例 (23.5%)/1例 (2.9%)

●G3b→G4 : 4例 (25%)

●G4→G5 : 1例 (100%)

イベント発生数

➤ 透析導入 : 43例

➤ 心血管疾患 : 27例

➤ 総死亡 : 6例

> 透析導入関連因子: 推算GFR低値, 若年齢

Parameters	HR	(95% CI)	P
推算GFR低値 (<1mL/min/1.73m ²)	1.08	(1.055 - 1.112)	<0.01
年齢 (-1歳)	1.06	(1.019 - 1.105)	<0.01

> 心血管疾患発症関連因子: 高年齢

Parameters	HR	(95% CI)	P
年齢 (+1歳)	1.06	(1.012 - 1.112)	<0.05

> 総死亡関連因子: ヘモグロビン低値, 高年齢

Parameters	HR	(95% CI)	P
ヘモグロビン低値 (<1g/dl)	1.55	(1.033 - 2.320)	<0.05
年齢 (+1歳)	1.17	(1.028 - 1.342)	<0.05

※共変量: 年齢, 性別, 推算GFR, 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), ヘモグロビンA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 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

News Letter

糖尿病性腎症研究班 事務局

Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCS)

「糖尿病腎症例を対象とした予後, 合併症, 治療に関する観察研究」

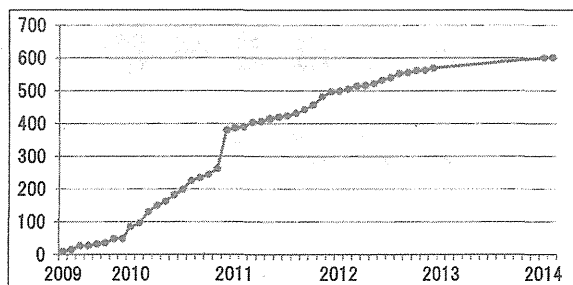
本班研究における糖尿病性腎症レジストリーに多大なご尽力を賜り, ありがとうございます。

・本レジストリーの症例登録期間は, 日本腎臓学会倫理委員会の承認を得て, 2014年12月末まで延長されました。

・定期的な経過観察のデータ入力も, 引き続きお願いする計画となっております。

今後とも本レジストリーへのご協力をよろしくお願い申し上げます。

2014年10月末時点
累積登録症例
602例



診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

分担研究者名：

湯沢 由紀夫 藤田保健衛生大学

佐藤 博 東北大学

鈴木 芳樹 新潟大学

北村 博司 千葉東病院

病理分科会では、糖尿病性腎症と腎硬化症の病理診断基準案を作成し、診療水準向上、重症化予防を行うことを目的としている。本年度は最終年度であり、これまで検討を重ねてきた糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の手引きの完成に向けた校正を進めている。また、糖尿病性腎症データの解析結果の論文化に向けた準備も進めている。

病理診断手引の作成に関しては、前回会議での指摘部位の改訂および各執筆者の校正を行った。また、事務局にて全体の構成の統一を図るための調整を行った。現在これらの改訂部分を反映した校正刷りの準備中である。再度班員の先生がたの確認をいただき完成の予定である。

糖尿病性腎症のデータ解析に関しては、356例のデータ解析を行い論文化に向けて準備中である。平均観察期間は76.3ヶ月、169例に腎複合イベント（透析導入，Cr倍化，eGFR半減），94例に腎死，34例に心血管イベント，30例に死亡が認められた。このうち、腎複合イベントおよび腎死はタンパク尿増加およびeGFR低下に従い発症頻度が増加する事が確認された。特に、タンパク尿が少なく、腎機能が保持されているCKD分類G1-3 a A1-2の症例において基底膜二重化および間質細胞浸潤が腎複合イベントの、糸球体肥大が心血管イベントの危険因子であった。また、4つの病理あるいは臨床因子（基底膜二重化または結節病変の有無，間質細胞浸潤の有無，eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満，タンパク尿1.0 g/gCr以上）でスコア化した場合、腎複合イベントおよび腎死の100人年で表す発症頻度を的確に表す事を確認した。現在論文発表に向けて準備中である。

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

全体会議

平成26年度
 第3回会議

【第3回全体会議】

日時:平成26年11月30日(日) 9時00分~10時00分
 会場:ステーションコンファレンス東京「402 C+D」

研究代表者 和田隆志

Table 1

病理スコア一覧表

	Pathologic findings	Score	Definition of score
Glomerular lesions	Diffuse lesion (mesangium expansion)	0-3	0 normal or mild mesangium expansion, 1 mesangium expansion \leq capillary lumen, 2 mesangium expansion = capillary lumen, 3 mesangium expansion \geq capillary lumen
	Nodular lesion (nodular sclerosis)	0, 1	0 (no nodular lesion), 1 (one or more nodular lesion in all biopsy specimen, not care of nodular size)
	Double contour of basement membrane/subendothelial space widening	0-3	Double contour of basement membrane (%) (Determined in peripheral capillary of most severe glomerulus): 0 (<10%), 1 (10-25%), 2 (25-50%), 3 (\geq 50%)
	Exudative lesion	0, 1	0 (not detected), 1 (detected one or more lesion in all biopsy specimen)
	Mesangiolytic/microaneurysm	0, 1	0 (not detected), 1 (detected one or more lesion in all biopsy specimen)
	Polar vasculosis	0, 1	0 (not detected), 1 (detected one or more lesion in all biopsy specimen)
	Global glomerulosclerosis/collapsing glomerulopathy • ischemic nephropathy	%	(number of global glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy • ischemic nephropathy)/number of all glomerulus (%)
	Segmental glomerulosclerosis	%	number of segmental glomerulosclerosis/number of all glomerulus (%)
Interstitial lesions	Glomerulomegaly	0, 1	more than 250 μ m in glomerular diameter 0 (not detected), 1 (detected)
	Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA)	0-3	0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (\geq 50%)
Vascular lesions	Interstitial inflammation	0-3	0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (\geq 50%)
	Arterial hyalinosis	0-3	0 (no hyalinosis), 1 (one or more partial arterial hyalinosis), 2 (around 50% hyalinosis), 3 (more than 50% hyalinosis, or penetrating hyalinosis)
	Intimal thickening	0-2	0 (no intimal thickening), 1 (intimal thickness/media thickness < 1), 2 (intimal thickening and intimal thickness/media thickness \geq 1) EVG staining is helpful for determination

Table 2A 臨床データ背景
Clinical and pathological baseline characteristics of this study

	G1-3aA1-2(n=71)			G1-3aA3(n=127)			G3b-5A1-2(n=27)			G3b-5A3(n=131)			All(n=356)			P
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	
Gender (% of male)	63.3			76.4			48.2			72.5			70.2			0.014
Age (years old)	55.0	56.1	13.6	56.6	57.6	11.3	62.5	65.3	12.8	57.3	59.5	11.7	57.0	58.5	13.7	0.042
Height (cm)	162.8	162.5	5.9	164.6	164.8	7.4	159.8	160.5	7.0	162.6	163.5	9.3	163.1	163.8	8.3	0.097
Weight (kg)	60.4	60.7	14.1	66.5	65.3	17.3	62.8	61.8	14.0	64.5	63.5	13.4	64.9	63.3	13.6	0.299
BMI	24.1	23.4	4.4	24.1	24.0	4.3	24.4	22.6	6.4	24.5	24.0	3.8	24.3	23.8	4.2	0.890
sysBP (mmHg)	133.6	136.7	17.3	144.5	141.3	16.1	146.6	143.0	26.7	153.8	156.0	21.7	146.1	143.5	20.8	0.000
diaBP (mmHg)	77.6	77.1	10.7	80.2	80.2	11.7	80.4	80.5	11.7	82.6	81.8	13.4	80.6	80.1	12.1	0.082
Hb (g/dl)	13.7*	14.0	2.0	12.9	13.0	2.0	10.7	10.6	2.0	11.0	11.0	2.0	12.2	12.1	2.3	0.000
UA (mg/dl)	6.1	5.9	1.7	6.4	6.0	4.8	7.1	7.0	1.6	7.0	6.9	1.5	6.7	6.4	3.2	0.396
TP (g/dl)	6.7	6.7	0.7	6.6	6.7	0.2	6.1	6.7	1.1	5.9	5.9	0.9	6.3	6.3	0.6	0.000
Alb (g/dl)	3.7	3.8	0.8	3.5	3.5	0.6	3.1	3.1	0.9	2.9	2.8	0.7	3.2	3.2	0.8	0.000
BS (mg/dl)	158.4	111.0	84.3	154.3	135.0	76.1	129.1	110.0	51.7	133.9	120.0	55.4	144.3	126.6	66.1	0.226
HbA1c (%)	8.6	8.3	1.5	8.1	8.0	1.9	7.1	6.9	1.7	7.0	6.6	1.7	7.7	7.2	2.1	0.000
Tcho (mg/dl)	202.6	201.5	41.8	225.4	216.3	51.1	209.2	177.0	61.8	231.6	229.0	31.3	221.9	210.5	71.5	0.038
LDL (mg/dl)	124.3	131.8	22.6	140.0	136.0	52.1	91.6	106.0	33.2	142.9	121.6	38.0	139.3	131.4	54.4	0.208
TG (mg/dl)	188.9	181.0	84.9	183.0	164.3	95.2	142.4	125.0	84.4	168.1	140.0	85.4	175.1	154.8	99.8	0.391
eGFR (mL/min/1.73m ²)	74.0*	68.8	22.8	65.4	60.8	17.7	32.8	34.3	9.7	31.6	32.7	8.6	52.6	48.3	24.3	0.000
uPro (g/gCr)	0.2	0.1	0.1	2.8	2.0	2.7	0.2	0.1	0.1	4.9	3.9	3.7	3.2	2.3	1.8	0.000

BMI, body mass index, sysBP, systolic blood pressure, diaBP, diastolic blood pressure, Hb, hemoglobin, UA, uric acid, TP, total protein, Alb, albumin, BS, blood sugar, Tcho, total cholesterol, LDL, Low-density lipoprotein cholesterol, TG, triglycerides, eGFR, estimated glomerular filtration rate, uPro, urinary protein.
P was calculated by one way ANOVA test followed by Tukey's post-hoc test. *: Score of G1-3aA1-2 group showed significant preserved findings compared to all the other groups.

Table 2B 病理データ背景
Clinical and pathological baseline characteristics of this study

	G1-3aA1-2(n=71)			G1-3aA3(n=127)			G3b-5A1-2(n=27)			G3b-5A3(n=131)			All(n=356)			P	
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD		
Glomerular lesions	Diffuse	1.68	1.65	0.85	2.28	2.41	0.90	2.28	2.38	0.84	2.44	2.58	0.88	2.22	2.35	0.92	0.000
	Nodular	0.13*	0.13	0.34	0.40	0.40	0.49	0.36	0.36	0.47	0.58	0.58	0.50	0.41	0.41	0.49	0.000
	Double	0.24*	0.17	0.60	0.68	0.55	0.80	1.16	0.87	1.28	1.17	1.04	1.04	0.81	0.69	0.97	0.000
	Exudative	0.15*	0.15	0.36	0.49	0.49	0.50	0.48	0.48	0.51	0.71	0.71	0.46	0.50	0.50	0.50	0.000
	MesLy	0.13*	0.13	0.34	0.35	0.35	0.48	0.32	0.32	0.48	0.66	0.66	0.48	0.42	0.42	0.48	0.000
	PVas	0.43	0.43	0.50	0.72	0.72	0.45	0.64	0.64	0.45	0.74	0.74	0.44	0.66	0.66	0.47	0.000
	GScI	10.98	0.89	18.18	19.93	14.00	20.98	31.30	35.70	24.92	33.29	31.80	25.42	23.93	18.01	24.01	0.000
	SScI	0.83	0.43	1.73	1.41	0.73	1.33	4.35	1.11	0.93	4.27	1.43	0.73	2.57	0.75	0.54	0.000
	GMeg	0.19	0.19	0.40	0.37	0.37	0.49	0.24	0.24	0.44	0.44	0.44	0.50	0.35	0.35	0.46	0.003
Interstitial lesions	IFTA	0.79	0.80	1.02	1.41	1.43	0.96	1.80	1.97	1.17	2.08	2.24	0.97	1.57	1.01	1.09	0.000
	ICell	0.62	0.49	0.88	1.01	0.98	0.78	1.44	1.47	0.87	1.30	1.28	0.78	1.07	1.07	0.85	0.000
Vascular lesions	Hyalin	2.09	2.41	1.22	2.20	2.11	0.95	1.88	1.90	1.30	2.46	2.57	0.81	2.25	2.44	1.01	0.012
	Arterio	0.88	0.84	0.81	1.05	1.05	0.72	1.12	1.15	0.75	1.37	1.41	0.70	1.14	1.17	0.75	0.000

Diffuse; diffuse lesion (mesangium expansion), Nodular; nodular lesion (nodular sclerosis), Double; double contour of basement membrane/subendothelial space widening, Exudative lesion, exudative lesion, MesLy; mesangiolysis/microaneurysm, PVas polar vasculosis, GScI; global glomerulosclerosis/collapsing glomerular change, ischemic glomerular change, SScI; segmental glomerulosclerosis, GMeg; glomerulomegaly, IFTA; interstitial fibrosis and tubular atrophy, ICell; interstitial cell infiltration, Hyalin; arteriolar hyalinosis, Arterio; Arteriosclerosis with intimal thickening.
P was calculated by one way ANOVA test followed by Tukey's post-hoc test. *: Score of G1-3aA1-2 group showed significant preserved findings compared to all the other groups.

Supplementary
Table 1

病理所見とタンパク尿、eGFRの相関

Pathological finding were positively correlated with eGFR at biopsy and urinary levels of proteinuria.

		eGFR		UPro	
		r	p	r	p
Glomerular lesions	Diffuse	-0.231	<0.001	0.222	<0.001
	Nodular	-0.288	<0.001	0.314	<0.001
	Double	-0.353	<0.001	0.352	<0.001
	Exudative	-0.406	<0.001	0.303	<0.001
	MesLy	-0.368	<0.001	0.415	<0.001
	PVas	-0.217	<0.001	0.125	0.026
	GScI	-0.366	<0.001	0.141	0.013
	SScI	-0.255	<0.001	0.161	0.005
	GMeg	-0.142	0.009	0.231	<0.001
Interstitial lesions	IFTA	-0.474	<0.001	0.304	<0.001
	ICell	-0.356	<0.001	0.204	<0.001
Vascular lesions	Hyalin	-0.233	<0.001	0.125	0.027
	Arterio	-0.306	<0.001	0.162	0.005

Diffuse; diffuse lesion (mesangium expansion), Nodular; nodular lesion (nodular sclerosis), Double; double contour of basement membrane/subendothelial space widening, Exudative; exudative lesion, MesLy; mesangiolysis/microaneurysm, PVas polar vasculosis, GScI; global glomerulosclerosis/collapsing glomerular change, ischemic glomerular change, SScI; segmental glomerulosclerosis, GMeg; glomerulomegaly, IFTA; interstitial fibrosis and tubular atrophy, ICell; interstitial cell infiltration, Hyalin; arteriolar hyalinosis, Arterio; Arteriosclerosis with intimal thickening.

Table 3

エンドポイント発症頻度

The incidence rates of composite kidney end points and kidney death were increased accompanied with increase of proteinuria or decrease of eGFR.

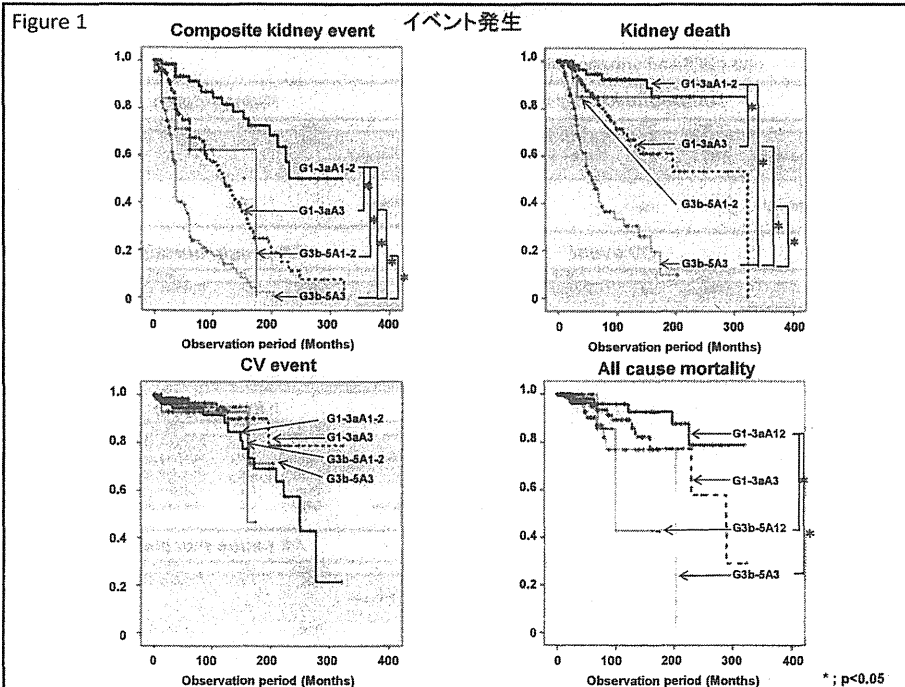
	G1-3aA1-2	G1-3aA3	G3b-5A12	G3b-5A3	All
Composite kidney event	2.36	7.60	8.58	18.51	8.36
Kidney death	1.03	3.36	4.90	12.20	4.65
CV event	2.65	1.00	2.45	1.31	1.68
All cause mortality	0.74	1.62	2.45	2.18	1.48

Events were shown as 100 person-years.

Supplementary
Table 2

イベント発生の詳細

		G1-3aA1-2	G1-3aA3	G3b-A1-2	G3b-5A3	All
Composite kidney event	Event -	52	63	17	36	168
	Event +	16	61	7	85	169
	All	68	124	24	121	337
Kidney death	Event -	60	92	20	70	242
	Event +	7	27	4	56	94
	All	67	119	24	126	336
CV event	Event -	51	115	22	124	312
	Event +	18	8	2	6	34
	All	69	123	24	130	346
All cause mortality	Event -	64	110	22	120	316
	Event +	5	13	2	10	30
	All	69	123	24	130	346



Supplementary Table 3

単変量解析

Univariate Cox proportional hazards regression analysis

	Composite kidney event					Kidney death									
	G1-3aA1-2		All			G1-3aA1-2		All							
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p			
Glomerular lesions	Diffuse	4.302	2.048	0.035	<0.001	Diffuse	1.828	1.499	2.230	<0.001	Diffuse	1.597	1.224	2.064	<0.001
	Nodular	2.724	2.507	24.982	<0.001	Nodular	3.208	2.287	4.522	<0.001	Nodular	2.927	1.936	4.448	<0.001
	Double	6.781	2.564	15.536	<0.001	Double	1.863	1.605	2.143	<0.001	Double	1.255	1.437	7.557	0.005
	Exudative	6.523	2.270	11.108	0.001	Exudative	1.107	0.785	1.490	<0.001	Exudative	NS	NS	NS	NS
	Mesly	5.096	1.658	15.315	0.004	Mesly	1.382	1.249	1.484	<0.001	Mesly	NS	NS	NS	NS
	PVas	NS	NS	NS	NS	PVas	2.276	1.602	3.223	<0.001	PVas	NS	NS	NS	NS
	GScI	1.043	1.016	1.070	0.002	GScI	1.017	1.011	1.023	<0.001	GScI	1.053	1.012	1.095	0.011
	SScI	N/A	N/A	N/A	N/A	SScI	1.076	1.004	1.048	0.021	SScI	1.419	1.106	1.820	0.006
	GMeg	8.582	2.177	33.834	0.002	GMeg	1.852	1.301	2.541	<0.001	GMeg	23.059	2.333	227.868	0.007
	IFTA	2.678	1.648	4.305	<0.001	IFTA	1.357	1.179	1.541	<0.001	IFTA	2.258	1.303	4.664	0.001
Interstitial lesions	KCell	2.601	1.418	4.770	0.002	KCell	1.707	1.440	2.023	<0.001	KCell	NS	NS	NS	NS
	Hyalin	NS	NS	NS	NS	Hyalin	1.358	1.136	1.596	<0.001	Hyalin	NS	NS	NS	NS
	Arterio	NS	NS	NS	NS	Arterio	1.256	1.182	1.792	<0.001	Arterio	NS	NS	NS	NS
	Sclerol	NS	NS	NS	NS	Sclerol	NS	NS	NS	NS	Sclerol	1.679	1.253	2.251	0.001
	Appl	NS	NS	NS	NS	Appl	NS	NS	NS	NS	Appl	NS	NS	NS	NS
Vascular lesions	Height	NS	NS	NS	NS	Height	NS	NS	NS	NS	Height	NS	NS	NS	NS
	BW	NS	NS	NS	NS	BW	0.980	0.964	0.997	0.019	BW	NS	NS	NS	NS
	BMI	NS	NS	NS	NS	BMI	NS	NS	NS	NS	BMI	NS	NS	NS	NS
	sysBP	NS	NS	NS	NS	sysBP	1.021	1.013	1.029	<0.001	sysBP	NS	NS	NS	NS
	diaBP	NS	NS	NS	NS	diaBP	1.021	1.013	1.029	<0.001	diaBP	NS	NS	NS	NS
	Hb	NS	NS	NS	NS	Hb	0.705	0.654	0.760	<0.001	Hb	NS	NS	NS	NS
	TP	0.568	0.021	0.999	0.013	TP	0.478	0.395	0.579	<0.001	TP	0.670	0.607	0.663	0.020
	Alb	0.111	0.021	0.583	0.009	Alb	0.338	0.263	0.433	<0.001	Alb	0.648	0.604	0.517	0.012
	BS	NS	NS	NS	NS	BS	NS	NS	NS	NS	BS	NS	NS	NS	NS
	HbA1c	1.125	1.017	1.241	0.031	HbA1c	NS	NS	NS	NS	HbA1c	1.416	1.033	1.941	0.031
Tcho	NS	NS	NS	NS	Tcho	1.001	1.003	1.006	0.011	Tcho	NS	NS	NS	NS	
LDL	NS	NS	NS	NS	LDL	NS	NS	NS	NS	LDL	1.005	1.000	1.009	0.043	
TG	NS	NS	NS	NS	TG	NS	NS	NS	NS	TG	NS	NS	NS	NS	
eGFR	NS	NS	NS	NS	eGFR	0.969	0.961	0.977	<0.001	eGFR	NS	NS	NS	NS	
UPro	NS	NS	NS	NS	UPro	1.206	1.158	1.255	<0.001	UPro	NS	NS	NS	NS	

Diffuse; diffuse lesion (mesangium expansion), Nodular; nodular lesion (nodular sclerosis), Double; double contour of basement membrane/subendothelial space widening, Exudative; exudative lesion, MesLy; mesangiolysis/microaneurysm, PVas polar vasculosis, GScI; global glomerulosclerosis/collapsing glomerular change - ischemic glomerular change, SScI; segmental glomerulosclerosis, GMeg; glomerulomegaly; IFTA; interstitial fibrosis and tubular atrophy, ICell; interstitial cell infiltration, Hyalin; arteriolar hyalinosis, Arterio; Arteriosclerosis with intimal thickening, BMI; body mass index, sysBP; systolic blood pressure, diaBP; diastolic blood pressure, Hb; hemoglobin, UA; uric acid, TP; total protein, Alb; albumin, BS; blood sugar, Tcho, total cholesterol, LDL; Low-density lipoprotein cholesterol, TG; triglycerides, eGFR; estimated glomerular filtration rate, UPro; urinary protein. NS; not significant, N/A; not available.

Supplementary Table 4

多変量解析: 病理+タンパク尿, eGFR

Multivariate Cox proportional hazards regression analysis with all pathologic findings plus eGFR and urinary protein (Model 1)

	Composite kidney event				Kidney death						
	Factor	HR	95% CI	p	Factor	HR	95% CI	p			
G1-3aA1-2	Pathological	Double	3.8	(2.831-36.709)	0.001	Pathological	SScI	1.4	(1.067-1.831)	0.015	
		ICell	3.4	(1.311-8.576)	0.012		Clinical	N/A			
	CV event										
	Pathological	GMeg	9.0	(1.198-67.485)	0.033	Pathological		GScI	1.1	(1.017-1.162)	0.087
		Clinical									
	All cause mortality										
Clinical											
All participants	Pathological	Mesly	1.7	(1.193-2.608)	0.004	Pathological	IFTA	1.9	(1.859-2.528)	<0.001	
		IFTA	1.5	(1.245-1.759)	<0.001		Double	1.4	(1.110-1.858)	0.006	
	Clinical	UPro	1.1	(1.034-1.150)	0.001	Clinical	ICell	0.6	(0.407-0.897)	0.012	
		eGFR	1.0	(0.976-0.994)	0.001		UPro	1.1	(1.020-1.166)	0.011	
	CV event										
	Pathological	N/A									
Clinical											
All cause mortality											
Pathological	SScI	1.0	(1.002-1.100)	0.043	Clinical	UPro	1.2	(1.102-1.387)	<0.001		
	Clinical										

Table 4

多変量解析

Multivariate Cox proportional hazards regression analysis with all pathologic findings plus gender, age, HbA1c, TChol, Hb, eGFR and urinary protein (Model 2)

	Composite kidney event				Kidney death					
	Factor	HR	95% CI	p	Factor	HR	95% CI	p		
G1-3a1-2	Pathological	Double	9.7	(2.656-36.50)	0.001	Pathological	SScl	1.4	(1.063-1.820)	0.016
		ICell	3.3	(1.302-9.556)	0.012					
	Clinical		N/A		Clinical		N/A			
	CV event				All cause mortality					
	Pathological	GMeg	8.4	(1.121-63.309)	0.038	Pathological		N/A		
	Clinical		N/A		Clinical		N/A			
All participants	Composite kidney event				Kidney death					
	Pathological	FTA	1.5	(1.202-1.776)	<0.001	Pathological	FTA	1.8	(1.348-2.452)	<0.001
		Double	1.2	(1.004-1.522)	0.045	Pathological	Double	1.5	(1.133-1.972)	0.004
		SScl	1.0	(1.003-1.049)	0.027	Pathological	Diffuse	0.6	(0.458-0.817)	0.001
	Clinical	Gender	2.0	(1.380-3.027)	0.001	Clinical	Gender	1.7	(1.007-2.932)	0.047
		HbA1c	1.1	(1.022-1.229)	0.016	Clinical	HbA1c	1.3	(1.127-1.468)	<0.001
		UPro	1.1	(1.056-1.174)	<0.001	Clinical	UPro	1.1	(1.029-1.189)	0.006
		Hb	0.7	(0.654-0.796)	<0.001	Clinical	eGFR	1.0	(0.959-0.989)	0.001
						Clinical	Hb	0.8	(0.654-0.880)	<0.001
		CV event				All cause mortality				
Pathological	Hyalin	1.5	(1.009-2.622)	0.046	Pathological		N/A			
Clinical	HbA1c	1.3	(1.070-1.515)	0.006	Clinical	Gender	2.9	(1.058-8.065)	0.039	
					Clinical	UPro	1.3	(1.169-1.496)	<0.001	
					Clinical	Age	1.1	(1.035-1.127)	<0.001	

Table 5

イベント発生予測スコアリング; 腎複合, 腎死

Scoring system for kidney events

A

Pathological score	Clinical score
1. Double ≥25% and/or Nodular	3. eGFR <60
2. ICell ≥25%	4. uPro ≥1.0 g/gCr

Each score is 1.

B

Composite kidney event

Score	Event (100 person-year)	95% Conf. Interval		Observation period (Person-year)	Events
0	1.75	0.73	4.21	285.1	5
1	5.69	3.30	9.80	228.5	13
2	9.00	5.98	13.54	255.6	23
More than 3	15.60	11.03	22.05	205.2	32

Kidney death

Score	Event (100 person-year)	95% Conf. Interval		Observation period (Person-year)	Events
0	1.05	0.34	3.26	285.1	3
1	1.34	0.43	4.16	223.5	3
2	3.84	2.00	7.39	234.2	9
More than 3	7.53	4.54	12.49	199.1	15

Double; double contour of basement membrane/subendothelial space widening, ICell; interstitial cell infiltration, eGFR; estimated glomerular filtration rate, uPro; urinary protein.

Supplementary
Table 5

イベント発生予測スコアリング; 心血管イベント, 総死亡

Scoring system for CV event and mortality

A

Pathological score	Clinical score
1. Double \geq 25% and/or Nodular +	3. eGFR $<$ 60
2. ICell \geq 25%	4. uPro \geq 1.0 g/gCr
Each score is 1.	

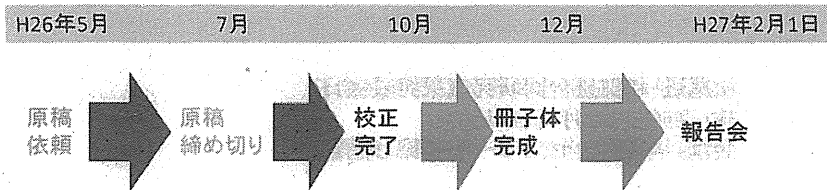
B

Cardiovascular event

All cause mortality

Score	Event (100 person- year)	95% Conf. interval	Observation period (Person- year)	Events	Score	Event (100 person- year)	95% Conf. interval	Observation period (Person- year)	Events
0	2.68	1.28 - 5.62	261.2	7	0	0.70	0.18 - 2.81	285.1	2
1	2.01	0.75 - 5.34	199.4	4	1	1.79	0.67 - 4.77	223.7	4
2	3.04	1.45 - 6.38	230.0	7	2	0.40	0.06 - 2.81	252.9	1
More than 3	2.52	1.05 - 6.05	198.5	5	More than 3	1.45	0.47 - 4.50	252.9	3

糖尿病性腎症と高血圧性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

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(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。