

図 3

登録時のアルブミン(蛋白)尿とeGFRによる症例分布

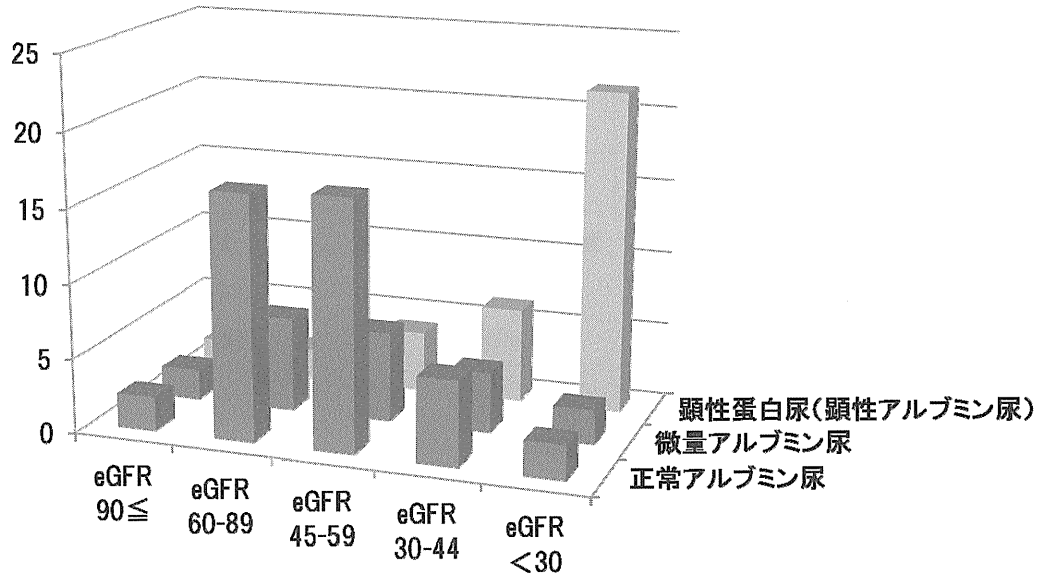


図 4

1年後の追跡データ:収縮期血圧の上昇を認めた

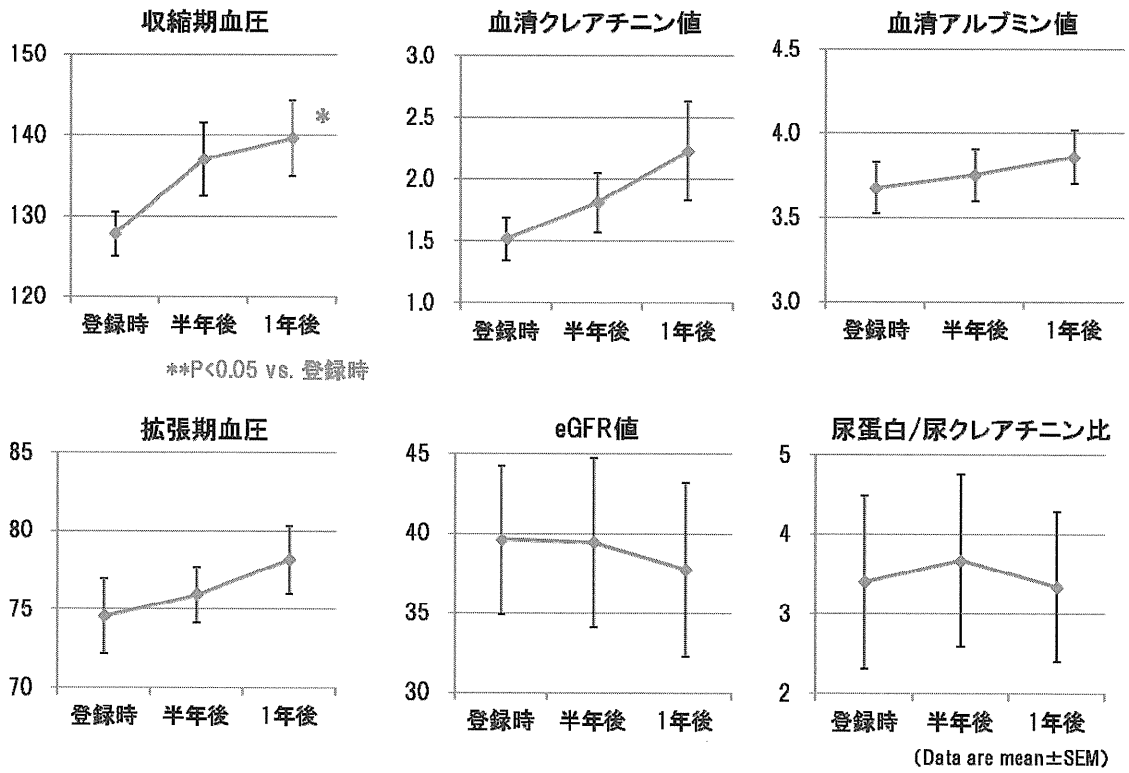
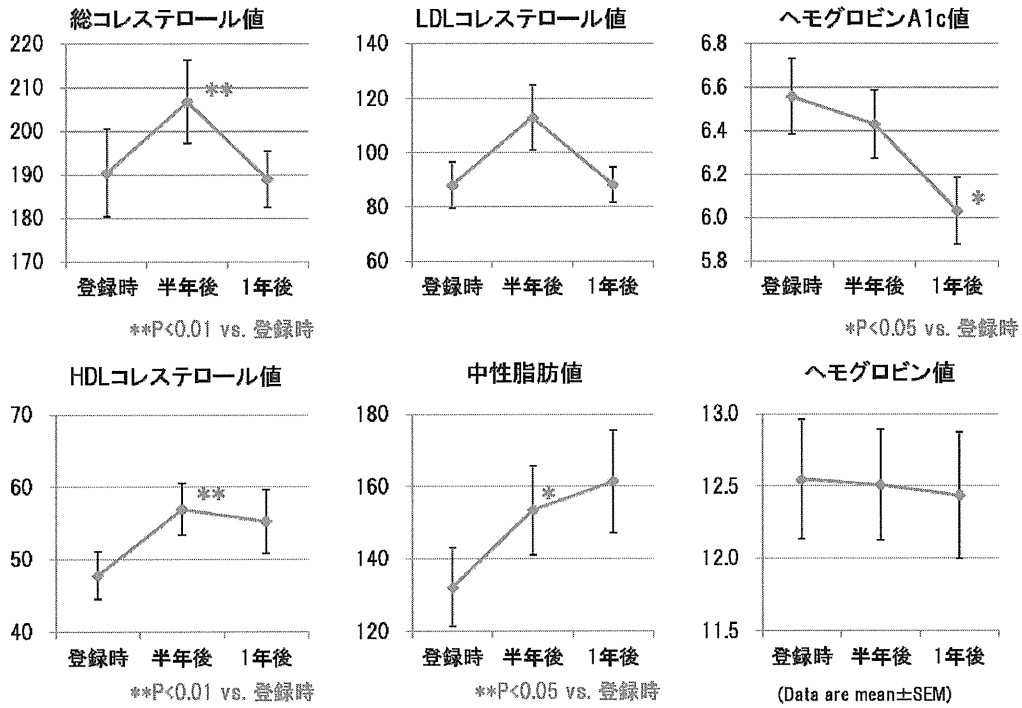


図 5

1年後の追跡データ:ヘモグロビンA1c値の低下を認めた



厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）

分担研究報告書

糖尿病性腎症での高カルシウム尿症における α -Klotho蛋白の意義に関する研究

研究協力者

岩野正之，浅井修，中谷公彦 奈良県立医科大学第1内科

研究要旨

α -Klotho(KL)蛋白は、遠位尿細管に発現する膜蛋白で、Ca代謝に関与する。糖尿病性腎症(DN)では、早期より尿中カルシウム(Ca)排泄が増加するが、その発症機序は不明である。われわれは、早期DN例で腎臓での α -Klotho(KL)蛋白発現が有意に低下、尿中Ca排泄が有意に上昇することを明らかとした。さらに、尿中Ca排泄と腎臓でのKL発現量は有意な負の相関関係を示していた。さらに、DNモデルマウスを用いた検討でも、尿中Ca排泄の増加に腎臓でのKL発現量に関与することを明らかとした。今回の研究から、DNでは早期から腎臓でのKL発現が低下し、それが尿中Ca排泄増加に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症では早期より高カルシウム(Ca)尿症を来すことが知られているが、その詳細な発症機序は不明である。 α -Klotho(KL)蛋白は、主に腎臓(遠位尿細管)で発現する膜蛋白で、近年Ca代謝に関与することが報告された。今回われわれは、腎臓でのKL蛋白の糖尿病性腎症における高Ca尿症に対する役割について検討する。

B. 研究方法

糖尿病性腎症(DN)例(74例)で尿中Ca排泄について検討し、IgA腎症(IgAGN)例(91例)と比較検討した。また、腎生検を施行しえたDN(31例)で、腎臓でのKL発現について検討し、同程度の腎機能を有するIgAGN例(31例)と比較検討、さらに尿中Ca排泄との関連性について検討した。腎臓でのKL mRNA発現量は、腎生検凍結標本よりmRNA

を抽出、real-time PCR法で解析した。さらに、ストレプトゾトシン(STZ)によるDNモデルマウスを作成し、腎臓でのKL発現と尿中Ca排泄との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

今回の臨床的研究の実施については、すでに奈良県立医科大学臨床研究審査委員会の承諾を得ている。さらに、奈良県立医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究委員会の審査を受け、許可されている。

C. 研究結果

早期の段階(eGFR値が $60\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上)では、DN例はIgAGN例に比して有意に尿中Ca排泄量が多く、腎臓でのKL発現量は有意に低下していた。また尿中Ca排泄量は、腎臓でのKL発現レベルと有意な負の相関関係を示した。一方で、STZ投与6週後よりDNモデルマウスでは腎臓でのKL発現

量は有意に低下, 尿中 Ca 排泄量は有意に増加した. さらに, KLヘテロマウスに STZ を投与し, DN を誘導すると, Wild マウスに比べ早期から尿中 Ca 排泄は有意に増加した.

D. 考察

KL 蛋白は遠位尿細管上皮に発現しており, 尿細管間質障害に伴い腎臓での KL 発現が低下することが報告されている. 今回の研究では, 早期の DN 例で腎臓での KL 発現量が IgAGN 例に比べ有意に低下していることを明かとしたが, 組織学的検討では尿細管間質障害の程度は IgAGN 例と有意な差は認められなかった. つまり, 早期の段階での KL 発現の低下は DN 例に特異的なものと考えられる. また, DN 例に特有に認められる尿中 Ca 排泄の増加の発症機序は未だ不明であったが, 今回の研究で, 腎臓での KL 発現低下がその機序の一つである可能性を示唆した. 早期の DN 例では腎臓で KL 発現が, IgAGN 例に比べその量は約半分であったため, われわれは, さらに KL ヘテロマウスに DN を誘導し, 尿中 Ca 排泄量を検討した. 腎臓での KL 発現が半量である KL ヘテロマウスでは, DN 発症早期から尿中 Ca 排泄は増加した. しかし, DN を誘導しなければ KL ヘテロマウスの尿中 Ca 排泄量は増加していなかった. このことから, DN での尿中 Ca 排泄増加には, 腎臓での KL 発現の低下が重要であり, これは DN 特有の現象であると考えられる.

E. 結論

DN では早期から腎臓での KL 発現が低下し, それが尿中 Ca 排泄増加に関与する可能性が示唆された.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asai O, Nakatani K, Iwano M, et al. Decreased renal α -Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney Int.* 2012 Jan 4. [Epub ahead of print]
- 2) Iwano M, Nakatani K, et al. Urinary FSP1 Is a Biomarker of Crescentic GN. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 浅井修, 中谷公彦, 岩野正之ら. 糖尿病性腎症では早期腎症より腎臓での Klotho 遺伝子の発現が低下し, それに伴い尿中カルシウム排泄が増加する. 第 108 回日本内科学会総会
- 2) 岩野正之, 中谷公彦ら. 半月体病変判定における尿中 FSP1 の臨床的意義. 第 54 回日本腎臓学会総会

G. 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

厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）

分担研究報告書

腎臓病総合レジストリー（糖尿病性腎症）の構築とその解析：高齢者糖尿病性腎症

協力研究者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学・教授

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 10,218 例（男性 5,391 例, 女性 4,427 例；年齢 20～99 歳）より糖尿病性腎症として組織診断の確定した 614 例（男性 438 例, 女性 176 例；年齢 21～89 歳, 平均 59.4 歳）を抽出した。臨床診断は、代謝性疾患に伴う腎障害 179 例（29.2%）、ネフローゼ症候群 167 例（27.2%）、ネフローゼ症候群＋代謝性疾患に伴う腎障害 87 例（14.2%）とその 41.4%がネフローゼ状態を伴い、高齢者（215 例）では、非高齢者（399 例）でより高率であった。検尿所見では、尿蛋白定性 1＋以上が 91.4%、平均 3.96g/日の高度蛋白尿に加えて、80.1%に尿沈渣で赤血球を認めた。さらに、高齢者糖尿病性腎症では、収縮期血圧および尿蛋白クレアチニン比の増加と収縮期血圧の低下が認められた。

A. 研究目的

わが国の高齢者糖尿病性腎症の実態は明らかでなく、総合腎臓病レジストリーを用いてこれを解析し、「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」班における臨床・疫学・病理研究へ応用する。

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実施施設名、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、総蛋白、アルブミン、コレステロール）、臨床指標（血圧、降圧薬の有無、糖尿病合併）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：症例毎に実施施設名、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、血液検査・腎機能検査所見（血清クレアチニン、総蛋白、アルブミン、コレステロール）を Web 上で登録し、2011 年 12 月 31 日現在で 15,464 例の登録が行われた。解析した移植腎を除く成人腎生検 10,218 例（男性 5,391 例, 女性 4,427 例；年齢 20～99 歳）より糖尿病性腎症として組織診断の確定した 614 例（男性 438 例, 女性 176 例；年齢 21～89 歳, 平均 59.4 歳）を抽出した。病因分類では、高齢者において糖尿病性腎症（7.7%）の比率が非高齢成人より高かった（図 1）。

2) 組織学的な糖尿病性腎症確定例の解析：臨床診断は、代謝性疾患に伴う腎障害 179 例（29.2%）、ネフローゼ症候群 167 例（27.2%）、ネフローゼ症候群＋代謝性疾患に伴う腎障害 87 例（14.2%）とその 41.4%がネフローゼ状

態を伴い、高齢者（215例）では、非高齢者（399例）47.9%とより高率であった。（表1）。これを反映して検尿所見では、尿蛋白定性1+以上が91.4%、平均3.96g/日の高度蛋白尿に加えて、80.1%に尿沈渣で赤血球を認めた。臨床検査所見では、血清クレアチニン値、血清コレステロール値、HbA1cの上昇と血清総蛋白・アルブミン値の低下が認められた。さらに高齢者では、収縮期血圧および尿蛋白クレアチニン比の増加と収縮期血圧の低下が観察された（表2）。

3) ネフローゼ症候群からみた糖尿病性腎症の解析：臨床分類のネフローゼ症候群およびその他の臨床診断において尿蛋白定量が3.5g/日以上かつ血清アルブミン値3.0g/dL以下もしくは血清総蛋白6.0g/dL以下を示した2,753例を抽出した。病因分類では、原発性（一次性）糸球体疾患が約60%と最も多く、ついで糖尿病性腎症がネフローゼ症候群の第2位の原因であった、40歳以後に糖尿病性腎症（15.6～9.6%）の占める割合が増加していたが、高齢者では、その比率は低下した（図2）。

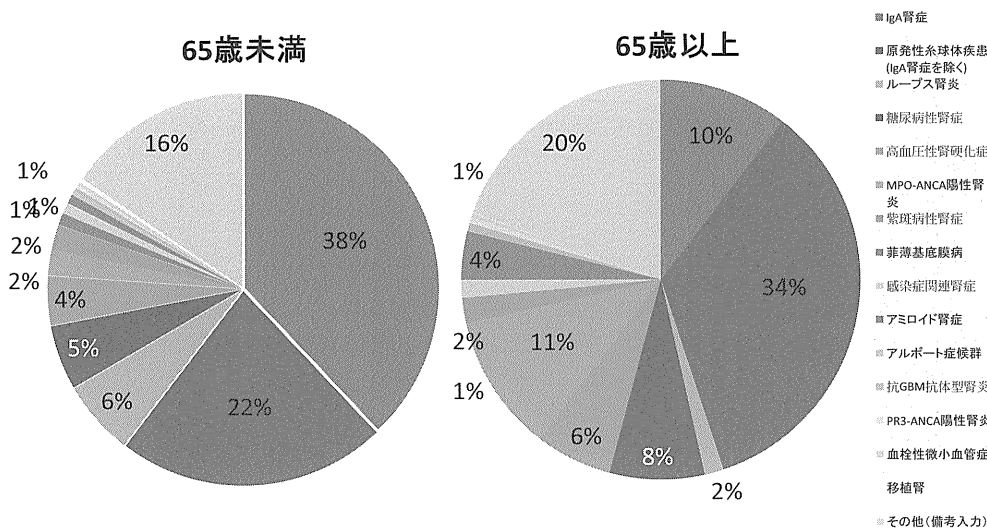


図1：腎臓病総合レジストリー（10,218例）における糖尿病性腎症病因分類では、IgA腎症を除く原発性疾患（34.5%）、ANCA陽性腎炎（11.7%）、糖尿病性腎症（7.7%）、高血圧性腎症（6.2%）、アミロイド腎（3.9%）の比率が非高齢成人より高かった。一方、IgA腎症（10.5%）およびループス腎炎（1.6%）の比率は低かった。

図1：腎臓病総合レジストリー病理病因分類（10,218例）における糖尿病性腎症（高齢者と非高齢者）

表1：糖尿病性腎症登録614例における臨床診断(高齢者と非高齢者)

臨床診断	総成人例		65歳未満		65歳以上	
	例数	%	例数	%	例数	%
代謝性疾患に伴う腎障害	179	29.2	122	30.6	57	26.5
ネフローゼ症候群	167	27.2	98	24.6	69	32.1
ネフローゼ症候群+代謝性疾患に伴う腎障害	87	14.2	53	13.3	34	15.8
慢性腎炎症候群	80	13.0	55	13.8	25	11.6
慢性腎炎症候群+代謝性疾患に伴う腎障害	60	9.8	42	10.5	18	8.4
慢性腎炎症候群+高血圧に伴う腎障害, その他	9	1.5	5	1.3	4	1.9
高血圧	7	1.1	5	1.3	2	0.9
急性腎障害(*1)	12	2.0	9	2.3	3	1.4
その他	12	2.0	10	2.5	2	0.9
	614	100.0	399	100	215	100

(*1:急速進行性腎炎症候群, 急性腎炎症候群, 急性腎不全)

表 2: 糖尿病性腎症登録 614 例における臨床所見 (高齢者と非高齢者)

糖尿病性腎症:614 例	総数	65 歳未満	65 歳以上	統計
性別 (男:女)	614 (438:176)	399 (284:115)	215 (154:61)	男女比差なし
年齢 (範囲, 歳)	59.4±12.1 (21-89)	52.8±9.4 (21-64)	71.6±4.9 (65-89)	
BMI	25.0±4.4 (14.6-45.0) (n:575)	25.5±4.4 (14.6-44.6) (n:379)	24.0±4.1 (15.0-45.0) (n:196)	p<0.001
収縮期血圧	145±22 (86-232) (n:443)	144±22 (86-232) (n:294)	148±21 (105-221) (n:149)	p=0.037
拡張期血圧	79±14 (40-130) (n:442)	81±13 (40-130) (n:294)	76±14 (43-127) (n:148)	p=0.002
平均血圧	101±15 (55-158) (n:442)	102±15 (55-155) (n:294)	100±15 (73-158) (n:148)	NS
尿蛋白定性				
(-)	5.0	5.3	4.7	
(+/-)	3.6	3.8	3.3	
(1+)	8.1	9.0	6.5	
(2+)	20.7	19.0	23.7	
(3+)	44.1	45.1	42.3	
(4+)	18.4 (n:614)	17.8 (n:399)	19.5 (n:215)	
尿蛋白定量(g/日)	3.96±3.24 (0.0-20.5) (n:448)	4.0±3.38 (0.0-20.5) (n:294)	3.89±2.96 (0.02-14.0) (n:154)	NS
尿蛋白/クレアチニン比 (g/gCr)	5.41±4.43 (0.02-22.6) (n:333)	5.08±4.34 (0.34-20.8) (n:214)	6.00±4.53 (0.02-22.6) (n:119)	p=0.043*
尿赤血球数(/HVF)				
(-)	19.9	18.0	23.3	
<5	42.3	41.4	44.2	
5~10	19.1	19.8	17.7	
<10-30	13.4	14.3	11.6	
多数	5.4 (n:614)	6.5 (n:399)	3.3 (n:215)	
血清クレアチニン(mg/dL)	1.54±1.22 (0.34-10.44) (n:612)	1.52±1.33 (0.34-10.44) (n:398)	1.57±0.95 (0.48-7.01) (n:214)	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	48.3±25.6 (4.9-189.4) (n:600)	51.3±27.2 (4.9-189.4) (n:387)	42.9±21.2 (5.3-124.4) (n:213)	p<0.001
血清総蛋白(g/dL)	6.18±1.06 (n:608)	6.19±1.04 (n:394)	6.15±1.08 (n:214)	NS
血清アルブミン(g/dL)	3.11±0.88 (1.0-5.3) (n:599)	3.14±0.92 (1.0-5.3) (n:386)	3.04±0.81 (1.1-4.9) (n:213)	NS
血清総コレステロール (mg/dL)	227±79 (93-840) (n:581)	227±82 (93-840) (n:377)	225±73 (104-477) (n:204)	NS
HbA1c(%)	6.67±1.51 (4.0-16.1) (n:438)	6.79±1.57 (4.2-16.1) (n:291)	6.44±1.34 (4.0-11.6) (n:147)	p=0.021

平均±標準偏差(SD), *:Mann-Whitney U-test, NS not significant

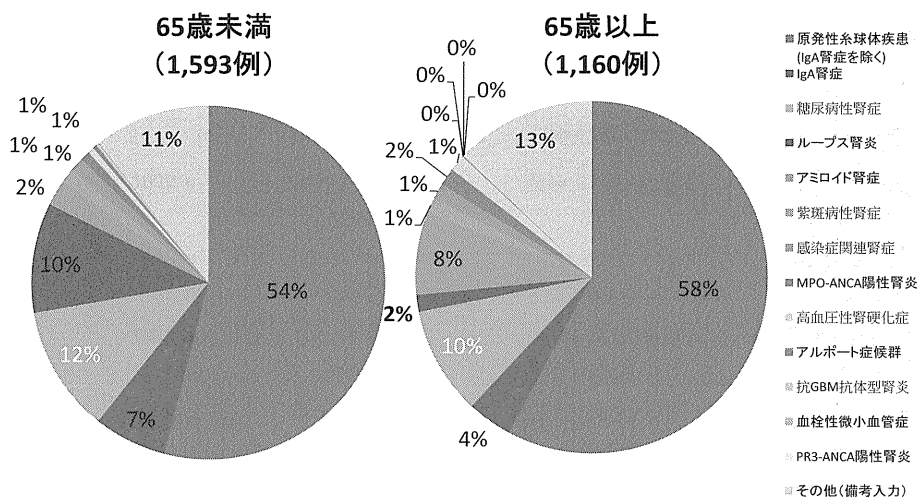


図2: 成人ネフローゼ症候群(2,753例)における糖尿病性腎症(高齢者と非高齢者)
 高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例(42.4%)を占めており、IgA腎症を含む一次性が61.9%であり、次いで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性疾患の比率が高かった。

図2: 成人ネフローゼ症候群(2,753例)における糖尿病性腎症(高齢者と非高齢者)

D-E. 考察と結論

このレジストリーシステムで生検実施・非実施の糖尿病性腎症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、わが国における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発症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. 研究発表

1. 論文発表
別紙 参照

2. 学会発表

- 1) 杉山斉, 横山仁, 田口尚: 腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の2010年次報告. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6) 日本腎臓学会誌 53(3): 310, 2011. (学会報告抄録)
- 2) 横山仁, 杉山斉, 田口尚: 腎臓病総合レジストリーの現状について. 第54回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2011.6) 日本腎臓学会誌 53(3): 313, 2011. (学会報告抄録)

3) 横山仁, 杉山斉, 佐藤博, 今井圓裕: CKDステージ5(保存期)の実態. 第56回日本透析医学会学術集会(横浜, 2011.6) 日本透析医学会誌 44 suppl1: 343, 2011. (学会報告抄録)

G. 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

【分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析】

厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）

分担研究報告書

糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析に関する研究

分科会長

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

研究分担者

草野 英二 自治医科大学附属病院 腎臓内科学講座
佐藤 博亮 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
楨野 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

研究協力者

荒木 信一 滋賀医科大学糖尿病・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
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
二宮 利治 九州大学病院腎高血圧脳血管内科
馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 虎ノ門病院腎センター
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック

研究要旨

本分科会において、糖尿病性腎症の病態・予後を反映する病期分類を目指し、糖尿病性腎症の病期分類の改訂にむけた提言案を示した。これは、1. 多施設共同による事前登録前向き研究、2. メタ解析、3. 長期観察を行った本邦の腎生検施行症例の予後解析を根拠として作成した。アルブミン・蛋白尿ならびに腎機能を病期分類の基本とすえ、腎予後、心血管病変、総死亡を反映する提言案となった。加えて、特異的な早期診断マーカーの開発、病理診断等今後解決すべき課題を提言した。

A. 研究目的

本分科会の目的は、より臨床の病態を反映する糖尿病性腎症病期分類への改訂にむけた具体的な提言案を提示することである。

糖尿病性腎症の病態は未だ解明されてい

ない。特に臨床的に頻度が高く、CKD ステージ分類と糖尿病性腎症病期分類から病態・予後が十分理解されていない下記の症例を中心に腎予後、総死亡、心血管イベントの解析を行う。

① GFR60 未満 (CKD ステージ分類 3 以

上)で蛋白尿陰性及び微量アルブミン尿陰性症例

② GFR60 以上 (CKD ステージ分類 1、2) で顕性蛋白尿例

本分科会の研究目的を達するために、1. 既存のコホートをを用いた多施設共同による事前登録前向き研究、2. 既報論文によるメタ解析、3. 長期観察を行った本邦の腎生検施行症例の予後とその規定因子を検討し、具体的な提言案をまとめる。

B. 研究方法

本分科会では、より臨床の病態を反映する糖尿病性腎症病期分類への改訂にむけた具体的な提言案を提示する。そのために、特に臨床的に頻度が高く、CKD ステージ分類と糖尿病性腎症病期分類から病態・予後が十分理解されていない下記の症例の腎予後、総死亡、心血管イベントの解析を中心に行った。

①GFR60 未満(CKD ステージ分類 3 以上)で蛋白尿陰性及び微量アルブミン尿陰性例

②GFR60 以上 (CKD ステージ分類 1、2) で顕性蛋白尿例

本分科会の研究目的を達するために、1. 既存のコホートをを用いた多施設共同による事前登録前向き研究、2. 既報論文によるメタ解析、3. 長期観察を行った本邦の腎生検施行症例の予後とその規定因子を検討した。

C. 研究結果

はじめに、糖尿病性腎症の病期分類の改訂にむけた提言案を示し、ついでその根拠となった、1. 既存のコホートをを用いた多施設共同による事前登録前向き研究、2. 既報論文によるメタ解析、3. 長期観察を行った本邦の腎生検施行症例の予後解析の結果を示す。

より病態を反映した本邦の糖尿病性腎症病期分類の改訂にむけて、これまでの背景ならびに本研究から得られた提言を示す。

① 糖尿病性腎症病期分類は、すべての糖尿性腎症症例が分類されるように配慮する。

② CKD ステージ分類と整合性をとることが求められる。

③ アルブミン・蛋白尿ならびに腎機能は、予後を規定する因子であり、病期分類の基本として用いる。

④ 腎予後、心血管病変、総死亡を反映する必要がある。上記提言を鑑み、事前登録前向き試験、臨床病理学的検討、メタ解析の結果から、本研究班として糖尿病性腎症病期分類の改定にむけた提言案 2 案を示す (表 1)。

表1 糖尿病性腎症病期分類の改訂提言案

案1

		GFRもしくはCr (ml/min/1.73m ²)					
		>90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15
尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常 <30						
	微量アルブミン尿 30-299						
	顕性蛋白尿 (顕性アルブミン尿) >300						

注1) 微量アルブミン尿は検尿試験紙法で(-)(±)を示す例も含まれるため、糖尿病例では尿アルブミン測定を推奨する。
注2) GFRとして日本腎臓学会の推算GFR(eGFR)を用いても良い。
注3) Crは体表面積にて補正したものをを用いる。

案2

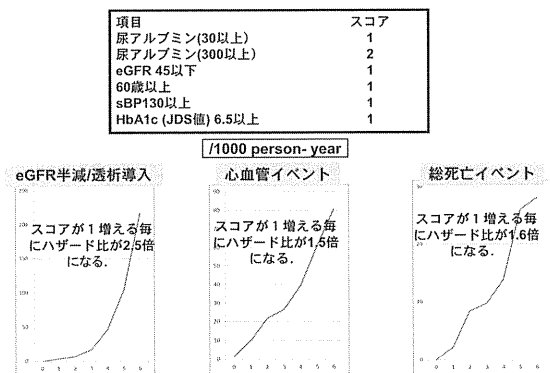
		GFRもしくはCr (ml/min/1.73m ²)			
		>60	30-59	<30	5期 (透析療法期)
尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常 <30	1期		4期	
	微量アルブミン尿 30-299	2期			
	顕性蛋白尿 (顕性アルブミン尿) >300	3A期	3B期		

注1) 微量アルブミン尿は検尿試験紙法で(-)(±)を示す例も含まれるため、糖尿病例では尿アルブミン測定を推奨する。
注2) GFRとして日本腎臓学会の推算GFR(eGFR)を用いても良い。
注3) Crは体表面積にて補正したものをを用いる。

さらに、今後解決すべき課題として、以下に提言する。

- ① 早期腎症の診断には、アルブミン尿に加えて、病態を的確に示すバイオマーカーが必要である。
- ② この新規バイオマーカーの検討に際して、本研究班で収集された尿検体を用いて validation を行うことが将来的に可能である。
- ③ 病理学的検討により、本邦の腎症の病態評価を行う必要がある。
- ④ 腎機能低下例では、血尿を認めることを記載する。ただし、他の腎臓病、悪性疾患の鑑別を充分に行う必要がある。
- ⑤ 予後は現在進行中の前向きコホート研究 (JDCP、JDN-CS など) の結果も反映させる。
- ⑥ 各病期における介入試験、食事療法などエビデンスに基付いた治療法の記載が必要である。
- ⑦ 国際的な比較・報告・検証も含めて、本邦の病期分類の妥当性を検証する必要がある。
- ⑧ 下記に示すように、予後予測のためのスコアリングを導入することも考慮

図1 臨床的重み付けを加味した予後を反映するスコアリング化 (案)



次いで、この提言案の根拠となった3つの研究成果を以下に示す。

1) 事前登録前向き研究

全国的な大規模コホートの協力を得て、10のコホートから4814例の症例登録を得た(表2)。主要評価項目は、1. 経時的なeGFRの低下あるいは透析導入、2. 個体死、3. 心血管イベントの3項目とした。

なお、各々のイベントの定義を以下に示す。虚血性心疾患は、典型的な症状、心電図異常、および血液検査により心筋逸脱酵素の上昇を示すものとする。また、PCI(経

皮的冠動脈インターベンション)、あるいは CABG (冠動脈バイパス術) のいずれかを施行した場合も含む。

脳梗塞は、急速に発症し、身体所見を伴った神経学的異常が、24 時間以上持続するものとする。(症状が無く、CT や MRI と書いた画像のみで指摘された異常は含めない)

脳出血は、身体所見を伴った神経学的異常を認め、画像所見にて脳出血を診断されたものとする。

腎イベントとしては、eGFR の半減もしくは透析の導入とする。

表2 事前登録前向き試験：登録施設と症例

施設名	症例数	アルブミン尿が測定された4355例
東京女子医大	1486	平均観察期間 6.5年
横山内科クリニック	1002	平均年齢 60.2歳
琉球大学	867	登録時 Cr0.8/eGFR75.6
滋賀医大	598	腎イベント 420例
九州大学	230	心血管イベント 610例
虎の門病院	225	総死亡 237例
金沢大学	173	年齢18歳以上、生存について最低1年間フォローされていて登録時Crとアルブミン尿が測定されている方を対象とした
金沢医療センター	139	
新潟大学	75	
奈良県立医大	19	
合計	4814	

このうち、18 歳以上かつ最低 1 年間経過観察されており、登録時に血清クレアチニン値ならびに尿アルブミンが測定されている 4355 例を対象にして詳細な解析を行った。なお、その際の腎イベント、心血管イベントならびに総死亡数を母集団となる症例数とともに示す (表 2-4)。

表3 患者背景

年齢 (年; 平均 [標準偏差])	60.2 (11.6)
男性 (人 [%])	2559 (58.8)
腎機能関連	
尿アルブミン (mg/g・Cr; 中央値 [四分位範囲])	18.2 (8.5 to 66.3)
<30 (人 [%])	2698 (62.0)
30 to 300 (人 [%])	1123 (25.8)
>300 (人 [%])	534 (12.3)
eGFR (ml/min/1.73m ² ; 中央値 [四分位範囲])	75.6 (60.1 to 92.1)
eGFR ≥90 (人 [%])	1204 (27.6)
eGFR 60 to 89 (人 [%])	2069 (47.5)
eGFR 45 to 59 (人 [%])	647 (14.9)
eGFR 30 to 44 (人 [%])	312 (7.2)
eGFR <30 (人 [%])	123 (2.8)
血圧 (mmHg)	
収縮期血圧 (平均 [標準偏差])	130.9 (18.6)
拡張期血圧 (平均 [標準偏差])	74.3 (18.0)
その他のリスク因子	
HbA1c (%; 平均 [標準偏差])	7.6 (1.7)
総コレステロール (mg/dL; 平均 [標準偏差])	205.1 (36.0)
BMI (kg/m ² ; 平均 [標準偏差])	25.2 (4.2)

表4 イベントをおこした症例数

		eGFR					
		~90	90~60	60~45	45~30	30~	
アルブミン尿	<30	59	4	3	1		
	30_c	31	42	15	10	1	
	300_c	20	62	56	54	63	
		eGFR					
		~90	90~60	60~45	45~30	30~	
アルブミン尿	<30	2226	348	109	15		
	30_c	297	535	176	101	14	
	300_c	65	150	123	102	94	
		eGFR					
		~90	90~60	60~45	45~30	30~	
アルブミン尿	<30	70	26	4	4		
	30_c	11	33	13	5	6	
	300_c	6	13	19	13	14	
		eGFR					
		~90	90~60	60~45	45~30	30~	
アルブミン尿	<30	232	40	14	1		
	30_c	31	97	33	28	2	
	300_c	7	41	30	30	24	

死因
アルブミン尿 3 未満で、eGFR 30 未満の症例：2 例が感染症、2 例が不明
アルブミン尿 3 0-3 0 0 で、eGFR 30 未満の症例心血管イベント 2 名、癌 2 名、感染症 1 名、不明 1 名

事前登録前向き研究において予後を中心に解析し、その規定因子を同定した。その結果、

- ① 3つの予後、すなわち腎イベント、心血管イベントならびに総死亡のいずれも、正常アルブミン尿に比べて微量アルブミン尿、顕性蛋白尿に進展するにつれてその予後が不良となった(表 5)。
- ② 乖離例のうち、正常アルブミン尿かつ腎機能低下例は腎イベント、心血管イベントとも有意な増悪はみられなかった。ただし、総死亡数の増加が観察された(表 6)。
- ③ さらに、顕性蛋白尿を示しながら腎機能が保持されている乖離例はいずれもイベント数の増加がみられた(表 6-7)。
- ④ 腎機能低下かつ顕性蛋白尿を示す症例では腎イベントのリスクが増大した(表 6-7)。

表5 アルブミン尿・蛋白尿は腎イベント・心血管イベント・総死亡の危険因子である

腎イベント		心血管イベント	
	eGFR 規定無し		eGFR 規定無し
正常アルブミン尿	Ref	正常アルブミン尿	Ref
微量アルブミン尿	3.6 *	微量アルブミン尿	1.4 *
顕性蛋白尿	23.4 *	顕性蛋白尿	2.1 *

*: p<0.05

総死亡	
	eGFR 規定無し
正常アルブミン尿	Ref
微量アルブミン尿	1.3
顕性蛋白尿	3.4 *

表6 顕性蛋白尿群において腎機能低下により腎イベントが増加する

腎イベント						心血管イベント					
	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30		eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref		0.7	1.7	6.0	正常アルブミン尿	Ref	1.0	1.4	0.4	
微量アルブミン尿	4.0 *	3.2 *	3.9 *	3.8 *	5.8	微量アルブミン尿	1.1	1.5 *	1.4	2.0 *	0.6
顕性蛋白尿	16.4 *	17.1 *	33.3 *	12.7 *	81.7 *	顕性蛋白尿	1.5	2.3 *	1.9 *	2.4 *	2.0 *

*: p<0.05

総死亡					
	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref		1.6 *	1.2	7.6 *
微量アルブミン尿	1.6	1.5 *	1.3	0.9	9.3 *
顕性蛋白尿	5.2 *	2.2 *	4.9 *	4.0 *	5.9 *

死因
アルブミン尿30未満で、
6FR30未満の症例:
2例が感染症、
2例が不明
アルブミン尿30-300で、
6FR30未満の症例:
心血管イベント2名
癌2名
感染症1名
不明1名

表7 顕性蛋白尿群において腎機能低下により腎イベントが増加する

腎イベント				心血管イベント			
	eGFR ≥60	eGFR ≥30	eGFR <30		eGFR ≥60	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref *		62.1 *	正常アルブミン尿	Ref		1.4
微量アルブミン尿	3.7			微量アルブミン尿	1.5 *		
顕性蛋白尿	16.1 *	33.9 *		顕性蛋白尿	2.0 *	2.0 *	

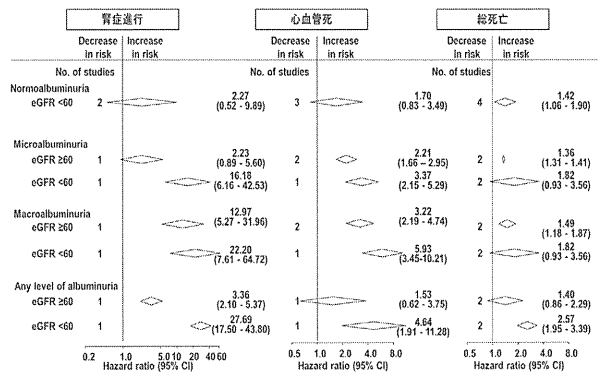
*: p<0.05

総死亡			
	eGFR ≥60	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref		5.9 *
微量アルブミン尿	1.3		
顕性蛋白尿	2.5 *	4.2 *	

2) 既報論文のメタ解析では、MEDLINE、EMBASE、CINAHLを用いて、コホート研究論文を対象とした。主なキーワードは糖尿病性腎症・腎機能・心血管障害・総死亡とした。スクリーニングは2名の査読者が独立して行った。相対危険 (RR) の統合にはランダム効果モデルを用いた。乖離例である正常アルブミン尿かつ GFR60 未満例は腎症進行、心血管死は有意な危険因子とな

らなかった。いずれのアウトカムにおいても、微量アルブミン尿・顕性蛋白尿は正常アルブミン尿群と比較してリスクが上昇した。各アウトカムにおいて、腎機能低下はアルブミン尿に合併した場合にリスクの増悪要因となった (表8)。

表8 アルブミン尿・蛋白尿は腎症進行・心血管死に対する危険因子である



3) 長期観察可能な腎生検施行症例の検討では、腎生検により糖尿病性腎症と診断され長期観察された2型糖尿病260例を対象に、臨床・病理学的特徴と予後との関連を検討した。

顕性蛋白尿は、腎予後、心血管系疾患発症、生命予後に最も影響を及ぼす因子であった (図2、表9)。一方、eGFR低下の影響は、微量アルブミン尿例と顕性蛋白尿例の腎予後ならびに顕性蛋白尿例の心血管系疾患発症と生命予後において認められた。また、顕性蛋白尿例では、44.8%に血尿を認めることも確認された。さらにGFR60 未満の顕性蛋白尿例では49.1%に血尿を認めた。

正常アルブミン尿の腎機能低下 (eGFR 60mL/分/1.73m² 未満) 例は、腎機能保持例と比較して高齢であり、びまん性病変・間質病変・血管病変が高度であった。

顕性蛋白尿例は、腎機能が保持されていても糸球体病変、間質線維化、動脈硬化が

高度であり、腎機能低下例は間質病変がより高度であった。さらに病理学的予後規定因子として表9に示すものがあがった。

図2 透析導入/eGFR半減：蛋白尿が重要である

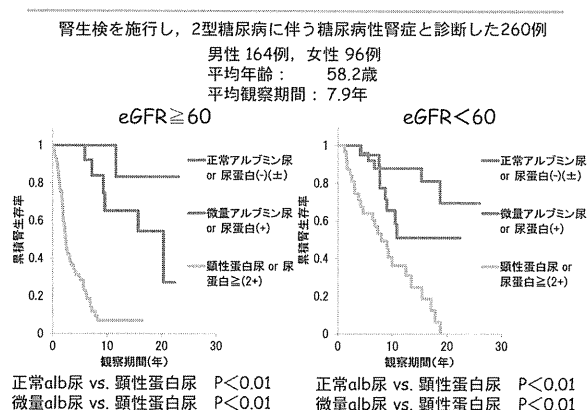


表9 顕性蛋白尿は、腎予後に最も影響する因子である

＜腎予後不良に関連する臨床因子＞		
顕性蛋白尿	HR 13.6	(95%CI 5.16-35.59)
アルブミン尿	HR 2.93	(95%CI 1.05-8.18)
糖尿病性網膜症	HR 2.67	(95%CI 1.18-6.04)
貧血	HR 1.44	(95%CI 1.28-1.63)
低年齢	HR 1.03	(95%CI 1.01-1.06)
eGFR低値	HR 1.02	(95%CI 1.00-1.03)
収縮期血圧高値	HR 1.01	(95%CI 1.00-1.02)
＜腎予後不良に関連する病理因子＞		
動脈硬化	HR 1.81	(95%CI 1.25-2.61)
結節性病変	HR 1.77	(95%CI 1.24-2.52)
滲出性病変	HR 1.71	(95%CI 1.15-2.55)
間質線維化・尿細管萎縮	HR 1.67	(95%CI 1.23-2.25)
メサングウム融解	HR 1.65	(95%CI 1.02-2.67)
びまん性病変	HR 1.46	(95%CI 1.08-1.98)

D. 考察

糖尿病性腎症の病態・予後を反映する病期分類を目指し、本邦を代表するコホートが参加した解析を進めることができた。すでに4814例の登録がえられ、登録時血清クレアチニン値ならびに尿アルブミンを測定し、18歳以上かつ最低1年間経過観察された4355例の解析を施行した。これはこれまでにない規模かつ質の高い本邦のコホート研究が行われたと考えられる。さらに、メタ解析ならびに長期経過観察を行った本邦の腎生検施行例の予後とその

規定因子の解析も当初の計画通り遂行でき、今回の改訂にむけた提言案ならびに今後の課題につき記載することが可能であった。

平成24年6月までに改訂される日本腎臓学会によるCKD診療ガイドに、改訂された本邦のCKDステージ分類が掲載される予定である。糖尿病性腎症病期分類との整合性について、今後も議論が求められる。これらもふまえて、今後も提言案に基づいて、糖尿病性腎症病期分類の改訂にむけた取り組みを推進する必要がある。

また、事前登録前向き試験、腎生検施行例での検討においても透析に導入された症例数に限りがあり、透析導入のみに関する予後を十分にエビデンスとして評価することができなかった。しかし、糖尿病性腎症の病期分類の改訂にむけた提言案には透析療法期（5期）の記載も含めた。これは現行の病期分類でも記載されており、臨床における分類の汎用性や利便性等から考慮した。

E. 結論

本分科会において、本邦を代表するコホートによる事前登録前向き研究、メタ解析、腎生検例による解析から、糖尿病性腎症病期分類の改訂にむけた具体的な提言案と今後の課題を示すことができた。

厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）

分担研究報告書

糖尿病性腎症の体液貯留に関する研究

研究者

草野 英二、増田 貴博、武藤 重明

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門

研究要旨

糖尿病性腎症では高率に体液貯留を来すが、必ずしもメカニズムは明らかではない。糖尿病性腎症の体液貯留に腎臓局所の Angiotensin II (AngII) がどのように関与するのかを、糖尿病自然発症ラット (SDT rat) を用いて、Ang II 受容体拮抗薬オルメサルタンとインスリンの比較検討を行なった。結論としては糖尿病性腎症を発症した SDT rat では、持続的高血糖が引き金となって、循環血中 AngII とは独立して、腎臓局所で過剰産生された AngII が尿細管からの Na 再吸収が亢進し体液貯留を引き起こすことが考えられた。また、局所の AngII とは独立した機序で Na 再吸収が亢進し体液貯留を引き起こすことも推測された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の体液貯留に腎臓局所の Angiotensin II (AngII) がどのように関与するのかを Ang II 受容体拮抗薬オルメサルタン (Olm) とインスリンを用いて検討した。

B. 研究方法

自然発症 2 型糖尿病モデルの SDT rat が血糖 250 mg/dl となった時点を糖尿病発症 (0 週) とし、vehicle 群 (S 群)、Olm 投与群 (0 群)、インスリン投与群 (I 群) に分け、同週齢の SD rat を対照群 (C 群) とし、16 週後の血圧、血漿 AngII と心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) 濃度、クレアチニンクリアランス (CCr)、尿細管 Na 再吸収量及び免疫蛍光による腎臓局所 AngII の発現を比較した。

(倫理面への配慮)

研究プロトコールはあらかじめ自治医大の動物倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

血圧は 4 群間で差を認めなかった。血糖値は C 群に比べ、S 群と 0 群で同程度に増加し、I 群で部分的に抑制された。血漿 ANP 濃度、尿細管 Na 再吸収量及び CCr はいずれも S 群が C 群に比べ高く、0 群で部分的に、I 群で完全に抑制された。血漿 AngII 濃度は S 群で低下し、0 群で改善を認めた。一方、腎臓局所 AngII の発現は S 群で増加し、0 群と I 群で完全に抑制された。

D. 考察

糖尿病性腎症はしばしば体液貯留を来すが、ネフローゼ症候群や局所のレニンアンジオテンシン系、心房性ナトリウム利尿ホルモンなどの関与が示唆されているが、必ずしも詳細な

機序は明らかではない。近年、2型糖尿病の発症、および心血管系の合併症が増加しているが、体液貯留は高血圧などを介してその一因を形成している可能性がある。従って、その機序を明らかにすることは、単に浮腫の軽減のみならず心血管系の合併症を減らす可能性もあり看過できない問題である。

E. 結論

糖尿病性腎症を発症したSDT ratでは、持続的高血糖が引き金となって、循環血中AngIIとは無関係に、1)腎臓局所で過剰産生されたAngII及び2)AngIIとは独立した機序を介して尿細管からのNa再吸収が亢進し体液貯留を引き起こすことが考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
- 1) 増田貴博，武藤重明，篠原雅巳，草野英二：糖尿病性腎症の体液貯留における腎臓局所 Angiotensin II の関与. 第 53 回日本腎臓学会学術総会，神戸，2010 年 6 月 16 日 -18 日 . (日腎会誌 52(3) :332, 2010.)

G. 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

厚生労働省科学研究費補助金（腎疾患対策事業）

分担研究報告書

「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発」に関する研究

研究分担者

佐藤 博亮 福島県立医科大学 腎臓高血圧糖尿病内分泌代謝内科学講座 准教授

研究協力者

渡辺 毅 福島県立医科大学 腎臓高血圧糖尿病内分泌代謝内科学講座 教授

研究要旨

当科外来通院中の2型糖尿病患者を対象に検討しピオグリタゾンが血中アディポネクチン、インスリン抵抗性及び腎機能への影響について検討した。ピオグリタゾンは、アディポネクチンを増加させ、インスリン抵抗性を改善した。さらにピオグリタゾン投与群は、非投与群と比較してeGFRの低下を有意に抑制した。これらの結果より、ピオグリタゾンは糖尿病性腎症の進展を抑制する可能性が示唆された。

A. 研究目的

我々は、糖尿病モデルラットを用いて、アディポネクチンが糖尿病性腎症の進展を抑制することを報告した。そこで、アディポネクチンを増加させるピオグリタゾンが糖尿病性腎症の進展を抑制するかどうかを検討した。

B. 研究方法

Study 1. 2型糖尿病患者にピオグリタゾンを投与前後に、高インスリン正常血糖クランプ検査にてインスリン感受性とアディポネクチン変化量との関係を検討した。

Study 2. 当科通院中のCKD stage 3期以降の2型糖尿病患者を対象にピオグリタゾン投与群と非投与群に分け、2年間の経過を後ろ向きに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会の承認(No. 346)を得て、ヘルシンキ宣言（2008年改訂版）に基づく倫理的原則、並びに本研究実施計画書、臨床研究に関する倫理指針、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して実施した。

C. 研究結果

Study1: 当院糖尿病・代謝内科に血糖コントロール不良にて入院した2型糖尿病患者13症例（男性7名、女性6名）に対して、糖毒性解除後、ピオグリタゾン15mg投与し、投与前、投与6ヶ月後のインスリン感受性を正常血糖高インスリンクランプ試験にて評価した。この検査のインスリン注入濃度は1.5mU/kg/minで、定常状態では肝糖新生が十分に抑制されていると考えた。ピオグリタゾン投与にて浮腫を認