

めず体重は、約 2.5%有意に増加した ($P < 0.01$)。HOMA-IR は、約 31% ($P < 0.05$) 有意に低下し、インスリン抵抗性の改善が認められた。また、Glucose Infusion Rate は、約 56% ($P < 0.01$) 有意に増加し、末梢組織でのインスリン抵抗性の改善が示唆された (図 1)。TNF α 、レプチン、レジスチンは有意な変化は認められなかったが、アディポネクチンは約 130%有意に増加した (図 2 ; $P < 0.01$) し、HMW、MMW、LMW の各アディポネクチンも、各々 224%、97%、72% 有意に増加した (図 3 ; $P < 0.01$)。さらに体重増加量と LMW アディポネクチン変化量に正の相関を認め ($r=0.65$, $P < .01$)、LMW アディポネクチンの増加と体重増加との関連が示唆された。

Study 2: CKD stage3 (eGFR <60 ml/min/1.73m 2) 以降の糖尿病腎症患者においてピオグリタゾンが eGFR に及ぼす影響について検討した。当科通院中の 2 型糖尿病患者を対象として、CKD stage 3 以降 (eGFR < 60 ml/min/1.73m 2) の糖尿病治療例をピオグリタゾン併用群 (59 症例) と非併用群 (162 症例) の 2 群に分け、2 年間の経過を後ろ向きに観察した。

1 年間の eGFR の変化率は、両群間で有意な差を認めなかったが、2 年間の eGFR の変化率は、ピオグリタゾン非投与群では、ピオグリタゾン投与群と比較して約 2 倍の低下を認めた (図 4)。

特に尿蛋白が 2 + 以上の集団において、1 年間の eGFR 変化率は、ピオグリタゾン非投与群で有意な低下を認め、2 年間の eGFR 変化率では、両群間の差が顕著に認められた。

D. 考察

糖尿病モデルラットにて、アディポネクチンは糖尿病性腎症の進展を抑制することを報告したが、実臨床において、アディ

ポネクチンを増加させる薬剤として、ピオグリタゾンがあるが、本研究においても、ピオグリタゾンは、2 型糖尿病患者において、TNF α 、レジスチン等のアディポカインは変化させなかったが、アディポネクチンのみ有意に増加させ、インスリン抵抗性を改善させた。また、別の後ろ向き解析であるが、ピオグリタゾン投与により、CKD stage3-4 期の糖尿病性腎症の進行を抑制した。これらの症例においても血中のアディポネクチンが増加している可能性がある。このことより、アディポネクチンは、糖尿病性腎症の進展を抑制する可能性が示唆されるが、今後、更なる検討が必要である。

E. 結論

2 型糖尿病患者において、ピオグリタゾンは、アディポネクチンの増加、特に HMW アディポネクチンの増加により、主に末梢組織でのインスリン感受性改善効果を示すが、LMW アディポネクチンは、体重増加を助長させる可能性が示唆された。

また、CKD stage3-4 期の糖尿病性腎症患者において、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Nakamaki S, Satoh H, Kudoh A, Hayashi Y, Hirai H, Watanabe T: Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Exp Biol Med* (Maywood) 236:614-620, 2011

② Kudoh A, Satoh H, Hirai H, Watanabe T: Pioglitazone upregulates

adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. Life Sci 88:1055-1062, 2011

2. 学会発表

① Satoh H, Nakamaki S, Kudoh A, Hirai H, Yamazaki S, Sugaya Y, Hasegawa K, Fujiwara M, Honma M, Nakajima S, Sanae Midorikawa, Tsuyoshi Watanabe. Adenovirus-mediated chronic expression of adiponectin improves early stage diabetic nephropathy in STZ induced diabetic Wistar rats. (784-P) 69th American Diabetes Association Scientific Sessions. (2009.06.05-09 in New Orleans, LA)

② 佐藤博亮、渡邊聡子、菅谷芳幸、待井典剛、平井裕之、工藤明宏、長谷川浩司、中嶋真一、緑川早苗、渡辺毅. “カリウム摂取がインスリン抵抗性に及ぼす影響についての検討” 第 84 回日本内分泌学会学術総会(2011.04.21-23、神戸市)

③ 平井裕之、佐藤博亮、渡邊聡子、待井典剛、工藤明宏、長谷川浩司、中嶋真一、緑川早苗、渡辺毅. “当科通院 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチン投与の影響についての検討” 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(2011.05.19-21、札幌市)

④ Hiroaki Satoh, Akihiro Kudoh, Hiroyuki Hirai, Koji Hasegawa, Satoko Watanabe, Noritaka Machii, Yoshiyuki Sugaya, Shinichi Nakajima, Sanae Midorikawa, Tsuyoshi Watanabe. “The mechanisms of improving insulin sensitivity and increasing body weight by PPAR gamma agonist in type 2 diabetic patients.” 第 43 回日本動脈硬化学会総会学術集会 (2011.07.15-16、札幌市)

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

図1. ピオグリタゾン投与がGIRIに及ぼす影響

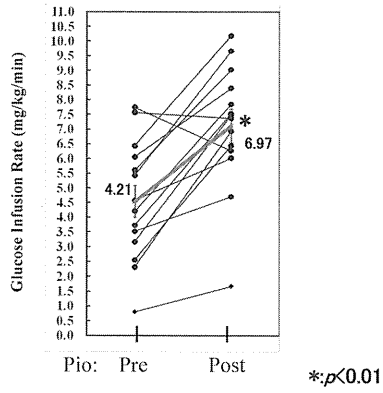


図2. ピオグリタゾン投与におけるアディポカインの変化

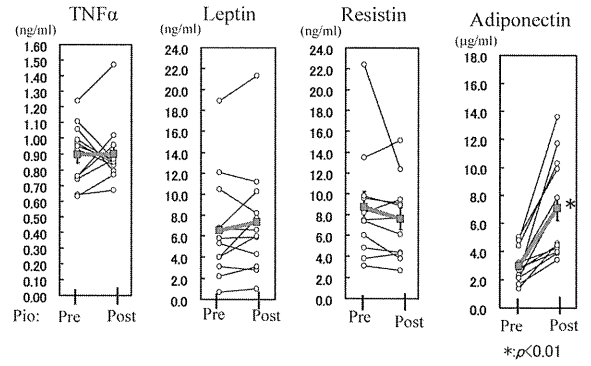


図3. ピオグリタゾン投与におけるアディポネクチン多量体の変化

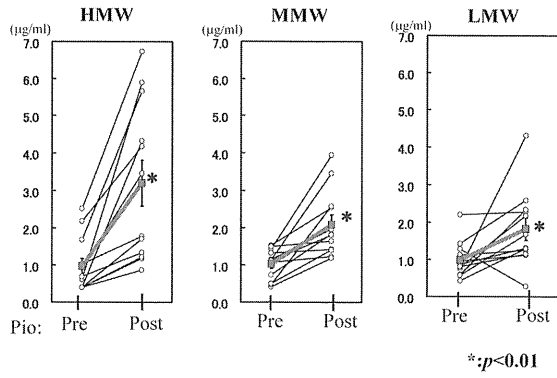
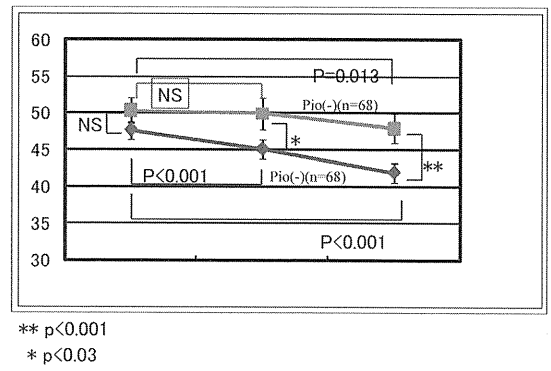


図4. ピオグリタゾン投与がeGFRに及ぼす影響



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
—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—

研究分担者

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター教授

研究要旨

事前登録前向き研究に，平成 22 年 12 月末時点の 75 症例を登録した。男性 40 例、女性 35 例，平均観察開始年齢 62.1 歳，平均糖尿病罹病期間 5 年，正常アルブミン尿 36 例、微量アルブミン尿 16 例、顕性蛋白尿 23 例であった。平成 23 年度の第 2 回分科会の合意に基づき、これらの症例のその後の経過を知るために、平成 23 年 8 月末時点の 75 例中 36 例の追跡データを収集した。これにより、事前登録前向き研究の症例の平均糖尿病罹病期間は約 6 年、最長観察症例は約 11 年となった。このうち 2 例が死亡し、死因は感染症 1 例、悪性腫瘍 1 例であった。

A. 研究目的

糖尿病性腎症（腎症）を対象とした予後，合併症，治療に関する観察研究として，全ての病期の腎症の総合的な症例登録システムを構築する。適格症例を登録し，経年的な臨床情報を追跡して，腎症に関する以下の項目を評価する。主要評価項目は，蛋白尿・アルブミン尿あるいは糸球体濾過量（GFR）による経時的な腎障害進展，病期別死亡，心血管イベントや腎症以外の糖尿病合併症の発症である。副次的評価項目は，腎機能障害進展に関するリスク因子解析，治療目標達成度である。これらにより，①予後と合併症の実態解析，②早期腎症，病期分類に関する新たな提言，③現在行われている治療，生活指導の効果の評価を目的とする。

B. 研究方法

20 歳以上の腎症発症前の症例および糖尿病性腎症第 1 期から第 5 期の症例を対象とする前向き研究（JDNCs）には，新規に症例を登録する。除外基準は，20 歳未満の症例，1 型糖尿病の症例，二次性糖尿病の症例（ステロイド投与例，クッシング症候群など），腎症以外の明らかな腎疾患を有する場合である。実施場所は，新潟大学医歯学総合病院（第 2 内科）である。事前登録前向き研究には，本学の場合は既存データを用いて参加する。

（倫理面への配慮）

JDNCs に関しては，文書により説明を行い同意を取得する。被験者により同意の撤回があった場合，その他主治医が試験続行困難と判断した場合は，その症例の試験を中止する。患者の個人情報，研究症例番号

により連結可能匿名化する。登録の際に使用する対応表は、情報登録終了後は専用キャビネットに施錠して保管する。

事前登録前向き研究に関しては、既存データを用いるために、前年度中に新潟大学医学部倫理審査委員会および新潟大学利益相反マネジメント委員会に申請し承認された。実際に、全ての被験者に説明と同意を取得することは困難であるため、内科外来に趣旨説明と拒否する場合には文書で申告できる旨の文書を掲示した。

C. 研究結果

平成 22 年 12 月末で、JDNCs に 3 症例、事前登録前向き研究に 75 症例を登録した。前者では、平均年齢 70.7 歳、平均糖尿病罹病期間 11 年、平均 eGFR63.0、正常アルブミン尿 2 例、顕性蛋白尿 1 例であった。後者では、男性 40 例女性 35 例、平均観察開始年齢 62.1 歳、平均糖尿病罹病期間 5 年、正常アルブミン尿 36 例、微量アルブミン尿 16 例、顕性蛋白尿 23 例であった。さらに、今年度の第 2 回分科会の合意に基づき、後者の症例のその後の経過を知るために、平成 23 年 8 月末で 75 例中 36 例の追跡データを収集した。これにより、事前登録前向き研究の症例の平均糖尿病罹病期間は約 6 年、最長観察症例は約 11 年となった。このうち 2 例が死亡し、死因は感染症 1 例、悪性腫瘍 1 例であった。

D. 考察

JDNCs に登録したのは 3 症例であったが、今後も十分な期間を追跡できる症例であった。事前登録前向き研究は、既存データを用いるため、観察ポイントの間隔および

血清クレアチニン測定値の表示が必ずしも一定ではなかったが、登録症例の腎症病期が適当に分散しており、観察期間の長い症例が多く含まれていると思われた。

E. 結論

JDNCs に 3 症例、事前登録前向き研究に 75 症例を登録した。今後は、全国のデータを集積および解析すること、両研究に登録した症例の追跡データを可能な範囲で収集することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
—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—

分担研究者

榎野 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

研究要旨

糖尿病性腎症患者の総合的な症例登録システムに登録するために，岡山大学病院に通院している該当患者への説明文書と同意文書を作成した。また，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に倫理審査を申請し，承認を得た。平成23年12月31日までに，ウェブ上のシステムに50症例登録し，観察研究を開始している。

A. 研究目的

糖尿病性腎症（腎症）患者の実態把握，病態の解析および予後改善はいまだ不十分である。腎症例を対象とした予後，合併症，治療に関する観察研究として，全ての病期の腎症の総合的な症例登録システム（レジストリー）を構築することにより，コホートを形成する。適格症例を登録し，経年的な臨床情報を追跡して，腎症に関する以下の項目を評価する。主要評価項目は，蛋白尿・アルブミン尿あるいは糸球体濾過量（GFR）による経時的な腎障害進展，病期別死亡，心血管イベントや腎症以外の糖尿病合併症の発症である。副次的評価項目は，腎機能障害進展に関するリスク因子解析，治療目標達成度である。これらにより，①予後と合併症の実態解析，②早期腎症，病期分類に関する新たな提言，③現在行われている治療，生活指導の効果の評価を目的とする。

B. 研究方法

20歳以上の腎症発症前の症例および糖尿病性腎症第1期から第5期の症例を対象とする。除外基準は，20歳未満の症例，1型糖尿病の症例，二次性糖尿病の症例（ステロイド投与例，クッシング症候群など），糖尿病性腎症以外の明らかな腎疾患を有する場合である。岡山大学病院（腎臓・糖尿病・内分泌内科）で実施する。

（倫理面への配慮）

人権および個人情報については，GCP，ヘルシンキ宣言，臨床研究に関する倫理指針に準拠する。主任研究者は，患者から試験参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書を作成する。また，被験者の同意に関連し得る新たな情報を入手した場合等，説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認めた場合は，これらを改訂する。被験者により同意の撤回があった場合，その他主治医が試験続行困難と判断した場合は，その症例の試験を中止する。患者の個人情報は，研究症例番号により連結可能匿名化する。登録の際に使用する対

応表は、情報登録の終了後は専用キャビネットに施錠して保管する。

C. 研究結果

研究のための症例登録のために、患者への説明文書と同意文書を作成した。また、症例登録システムの運用を開始し、平成23年12月31日までに50症例の登録を行った。

D. 考察

登録するための腎症患者は、当該診療科である岡山大学病院内科外来（腎臓・糖尿病・内分泌内科）では、第1期から第5期までの患者を診療対象としている。今後は、選択基準に該当する症例の中から、十分な説明を行って同意を得て、また、他の臨床研究とも重複しないように、さらに新規症例を登録する予定である。

E. 結論

腎症患者の総合的な症例登録システムに登録するために、患者への説明文書と同意文書を作成した。また、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に倫理審査を申請し承認を得た。今後は、ウェブ上のシステムに該当症例を新規登録するとともに、本学の関連施設にも本システムを周知して新規登録を推進する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogawa D, Asanuma M, Miyazaki I, Tachibana H, Wada J, Sogawa N, Sugaya T, Kitamura S, Maeshima Y, Shikata K, Makino H. High glucose increases

metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp Diabetes Res.* 2011. 534872, 2011.

2) Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, Yamamoto N, Shikata K, Sato C, Tachibana H, Toyota N, Makino H. Activation of peroxisomeproliferator-activated receptor delta inhibits streptozotocin-induced diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice. *Diabetes.* 60:960-968, 2011

3) Kido Y, Ogawa D, Shikata K, Sasaki M, Nagase R, Okada S, Usui Kataoka HU, Wada J, Makino H. Intercellular adhesion molecule-1 plays a critical role in glomerulosclerosis after subtotal nephrectomy. *Clin Exp Nephrol.* 15:212-219, 2011.

4) 小川大輔, 槇野博史: 糖尿病における腎臓病・CKDの診断・検査法. 門脇孝編: 糖尿病診療ガイド. 南山堂(東京) pp. 145-148, 2011

2. 学会発表

1) 松下裕一、小川大輔、橘洋美、豊田智子、佐藤千景、和田淳、四方賢一、槇野博史: PPAR δ アゴニストは抗炎症効果により糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. さっぽろ芸術文化の館(札幌市), 2011

2) 小川大輔、松下裕一、四方賢一、和田淳、佐藤千景、橘洋美、豊田智子、槇野博史: 糖尿病性腎症におけるPPAR δ アゴニストの腎保護効果. 第54回日本腎臓病学会学術集会. パシフィコ横浜(横浜市), 2011

3) Ogawa D, Wada J, Matsushita Y, Nakatsuka A, Murakami K, Kanzaki M,

Shikata K, Makino H. Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor δ Inhibits Streptozotocin-induced Diabetic Nephropathy Through Anti-inflammatory Mechanisms in Mice. Keystone Symposia (Keystone, Colorado, USA)

- 4) Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, Yamamoto N, Toyota N, Sato C, Wada J, Shikata K, Makino H. Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor δ Inhibits Streptozotocin-induced Diabetic Nephropathy Through Anti-inflammatory Mechanisms in Mice. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions (San Diego, California, USA) 2011.6.24-6.28

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

研究協力者

荒木 信一 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科

研究要旨

日本人2型糖尿病患者における腎症の病態解明と新規治療法確立のため、滋賀医科大学で実施している糖尿病血管合併症長期前向き経過観察研究に、1996年から1999年に登録された598症例の臨床経過の集積をおこない、多施設共同研究である事前登録前向き研究にて解析をおこなった。また、234例の2型糖尿病患者を対象とした経過観察研究（中央値9年間）の結果、アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者において、尿中アンジオテンシノーゲン濃度高値が、腎・心血管イベント発症の予測因子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

日本人2型糖尿病患者における新たな腎症の病態解明・新規治療法確立のためには、日本人における腎症の発症・進展・心血管イベント発症様式の解明が不可欠である。滋賀医科大学では、1996年より2型糖尿病患者を対象とした糖尿病血管合併症前向き経過観察研究を行っている。そこで、本経過観察研究に登録されている症例を対象に、腎症の発症・進展に関する経年的糖尿病関連臨床プロファイルの作成と、腎・心血管イベント発症についての臨床経過を集積し、日本人2型糖尿病患者でのエビデンスの構築を目指す。さらに、腎症の病態に関与する因子・新規バイオマーカーの同定のため、血中・尿中アンジオテンシノーゲン（PAGT・UAPG）濃度を測定し、腎症の発症・進展ならびに心血管イベントとの関連について検討を行う。

B. 研究方法

1) 1996年から1999年に滋賀医科大学糖尿病血管合併症前向き経過観察研究に登録された598症例を対象に、その予後、特に血液浄化療法の導入・心血管疾患の発症・総死亡について、2011年9月までの追跡調査を実施し、データの集積を行った。

2) 1998-1999年に登録された2型糖尿病患者234症例（正常アルブミン尿期：144例、アルブミン尿期：90例）を対象と、登録時の保存血漿・尿検体を用いてPAGTとUAGTをELISA法により測定し、2008年末までの観察期間中（中央値9年）の推定糸球体濾過率（eGFR）の年間変化率ならびに透析導入・心筋梗塞・狭心症・脳卒中および脳出血から成る複合エンドポイントの発症との関連について検討を行った。

（倫理面への配慮）

滋賀医科大学糖尿病血管合併症前向き経

過観察研究は、滋賀医科大学倫理委員会の承認および患者より書面による同意を得ている。また、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との共同研究についても、滋賀医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 対象 598 症例のうち、2011 年 8 月までに、のべ 32 症例が血液浄化療法を導入され、85 症例が脳・心血管イベントを発症、36 症例が死亡された。これらの情報を分科会「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」の事前登録前向き研究に登録し、多施設共同研究として解析がおこなわれた。

2) 観察期間中の eGFR 年間変化率と PAGT・UAGT との関連を検討した結果、UAGT は eGFR 年間変化率と有意な負の相関 ($r=-0.51$, $P<0.001$) を認めたが、PAGT では相関を認めなかった ($r=0.00$, $P=0.99$)。次に、UAGT の中央値 ($24.7 \mu\text{g/g Cr}$) で対象患者を 2 群にわけ、正常アルブミン尿・アルブミン尿との組み合わせによる 4 群間での検討を行った結果、eGFR 年間変化率は、UAGT 高値+アルブミン尿群で他の 3 群と比較して最も大きく腎機能の低下を示した。

観察期間中、58 症例に複合エンドポイントの発症が認められた。UAGT 高値群では、低値群に比較して複合エンドポイントの発症が高率 (36% vs 14%) であり、アルブミン尿群でも正常アルブミン尿群に比較して高率であった (47% vs 11%)。UAGT とアルブミン尿の組み合わせによる 4 群間での複合エンドポイントの累積発症率を検討した結果、UAGT 高値+アルブミン尿群で累積発症率が最も高率であった。さらに、複合エンドポイント発症の説明因子を多変量 Cox 比例ハザードモデルにより検討した結果、UAGT とアルブミン尿の組み合わせ、年齢、

観察開始時の eGFR、心血管疾患の既往の 4 因子が同定された。

D. 考察

1) 日本人 2 型糖尿病患者の腎症克服に向けた新たな病態解明・新規治療法確立のためには、その発症・進展過程の特徴を詳細に検討することが必須である。本研究ならびに事前登録前向き研究により、その予後に関連する因子の解析とともに、日本人でのエビデンスの構築のみならず、新たな腎症病期分類の提唱に有用であった。

2) 本研究では、PAGT と UAGT との間で相関関係を認めず、UAGT のみが eGFR 年間低下率との相関、腎・心血管イベント発症率との関連を示した。これまでの動物実験の成績では、UAGT は腎尿細管局所で産生され尿中に排泄されることが報告されている。本研究の成績と考え合わせると、UAGT は単に PAGT が尿中に排泄されたものではなく、尿中アルブミン排泄増加などによる尿細管障害により腎尿細管局所での産生亢進状態を反映している可能性が示唆される。その結果、UAGT 高値群では、尿細管障害により腎機能低下が促進され、心血管イベント発症と関連を示した可能性が考えられた。また、従来、アルブミン尿は腎機能低下・心血管病の危険因子であることが知られているが、本研究結果が示すように UAGT 高値と組み合わせることで、腎機能低下と腎・心血管イベントの発症に高リスクである症例の早期同定に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

1) 対象 598 症例の腎・心血管イベントの発症数、総死亡数を含む臨床経過を集積した。

2) アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者において、UAGT 高値が、腎・心血管イベ

ント発症の予測因子である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawaguchi M, Araki S, Kobori H, Urushihara M, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Association between urinary angiotensinogen levels and renal and cardiovascular prognoses in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00172.x, 2011

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

糖尿病性腎症の地域格差に関する研究

研究協力者

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

研究要旨

沖縄県の透析患者数は人口 100 万人対で約 3,000 人であり、全国平均の 2,280 人を大きく上回っている。DM および CKD の発見の遅れおよび不十分な治療が透析患者数多発の要因と考えられる。沖縄県内の糖尿病専門クリニックである田仲医院（田仲秀明院長）の協力をえて 867 名の糖尿病患者を登録し、予後を追跡している。全員、初診時の血清クレアチニン（eGFR）、微量アルブミン尿および検尿を測定している。2005 年度に登録を開始し、現在、予後（生死、透析導入）を追跡している。対照群として非 DM-CKD 患者の動向を検討している。また国際比較研究として KDIGO および AFCKDI にも参加し、人種差および生活習慣の影響を検討している。

A. 研究目的

日本透析医学会の統計調査委員会の現況報告で明らかな慢性透析患者の多発地域である。沖縄県においてその発症要因について沖縄県内の糖尿病患者コホートの調査分析および他地域と比較を通じて検討する。対照群として非 DM-CKD 患者のコホート調査も徳山クリニック、なかむらクリニックおよび浦添総合病院健診センターの協力を得て実施している（浦添モデル）。また過去 40 年（1971-2010 年）にわたる沖縄県内の慢性透析患者データベース（沖縄透析研究、OKIDS）も利用する。糖尿病の早期発見を目的として県内で実施されている各種の健診事業（特定健診、国保連合会、協会健保および沖縄県総合保健協会、人間ドック）より許可をえて断面調査および追跡調査を実施している。

人種差および地域差を検討する一環として世界的なメタ解析（CKD prognosis consortium）にも参加している。

B. 研究方法

2005 年の開業以来の田仲クリニック（田仲秀明院長）の糖尿病患者 867 名の基礎データを収集し、eGFR および微量アルブミン尿、蛋白尿別に生命予後および透析導入の有無を追跡する。浦添モデルおよび OKIDS 登録患者の予後も追跡する。かかりつけ医と腎臓専門医の連携および栄養指導などを通じて CKD の重症化予防のための戦略研究（主任研究者：山縣教授）にも沖縄県内で 4 地区医師会（中部、浦添、那覇、南部）が参加し 230 名の患者が登録されている。CKD prognosis consortium には 1993 年度

および 2003 年度の沖縄県総合保健協会の住民健診データを登録している。現在、白人、黒人、およびその他（アジア人）というカテゴリーで検討が進められている。アジア内での詳細な検討（インド、中国、韓国、日本）は日本腎臓学会が中心となって Asian Forum of CKD Initiative (AFCKDI) を組織し、全アジアの CKD 登録事業 (Pan Asian CKD registry) が進められている。

（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言（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）を遵守して実施する。個人の特定ができない数値化されたデータベースを用いる。また各大学倫理委員会、および当該医療機関による審査、承認の後、実施する。連結可能匿名化データのみ使用する。各協力機関には県内の各種研究会および沖縄県人工透析研究会にて報告する。

C. 研究結果

2005～2007 年度に田仲医院の糖尿病患者 867 例の平均年齢は 59.1 才、男性 58.4%、BMI 26.6 kg/m²、血圧（128.8/74.3 mmHg）、eGFR 76.2 ml/min/1.73/m²、尿酸 5.3 mg/dl、HbA1c 7.5%、アルブミン尿 32.8 mg/g クレアチニンであった。現在、引きつづき予後調査を継続している。

浦添モデルにて肥満度、メタボリック症候群および微量アルブミン尿測定を行い、他の地域と比較検討している。いずれも高頻度であることが判明している。

D. 考察

2009 年度の KDIGO で CKD の分類につい

てわれわれのデータも参考に eGFR に加えて蛋白尿の有無を加えることが提案され、今後使用されることになった。今後は、CKD の構成要素である蛋白尿有無と eGFR レベル別に生活習慣病、CVD の発症率、死亡率に対する寄与度とその寄与度に影響を与える諸因子を検討する必要がある。さらに腎機能低下と尿蛋白の変化に対する諸因子の寄与度とそれに対する影響因子、蛋白尿と eGFR 測定の意義と限界、経済性、および特定保健指導の CKD、CVD と生活習慣病の発症・経過への効果の解明が期待される。住民健診によるコホートと専門医療機関のコホートでは予後が異なることが考えられる。

ESRD は多くの病因、生活習慣、社会・経済的要因、治療コンプライアンス、医療体制などが複雑に関連して発生していると考えられる。

E. 結論

沖縄県は DM による透析導入が多い。かかりつけ医と腎臓専門医の連携強化により CKD の早期発見、治療の徹底が図られれば、少なくとも手遅れ症例（late referral）は減少し、透析導入患者の減少（増加傾向の鈍化）が達成されると期待できる。今後も引き続き糖尿病専門クリニックの協力を得て基礎資料の収集を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 論文発表

1. Iseki K, Chiho Iseki, and Kozen Kinjo. C-reactive protein is a predictor

for developing proteinuria in a screened cohort. *Nephron Clin Pract* 117: C51-C56, 2011

2. Gansvoort RT, Matsushita K, van der Verde M, Astor BC, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk population: A meta-analysis of general and high-

risk population cohorts. *Kidney Int* 80: 93-104, 2011 Feb 2 (Epub)

3. Iseki K. Editorials. Role of chronic kidney disease in cardiovascular disease: are we different from others? *Clin Exp Nephrol* 15:450-455, 2011

4. Iseki K, Chiho Iseki, and Kozen Kinjo. C-reactive protein is a predictor for developing proteinuria in a screened cohort. *Nephron Clin Pract* 117: C51-C56, 2011

5. Ichikawa K, Konta T, Ikeda A, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Significance of past history of kidney disease for the detection of individuals with high-risk chronic kidney disease: analysis of data from a nationwide cohort. *Clin Exp Nephrol* 2012 (in press)

6. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between prehypertension and chronic kidney disease in Japanese general population. *Kidney Int* (2012 in press)

7. Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Asahi K, Ohashi Y, and Watanabe T. Risk factor profiles based on eGFR and dipstick proteinuria: Analysis of the participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* (2012, in press)

8. Tsuneo Konta, Kazunobu Ichikawa, Ami Ikeda, Shouichi Fujimoto, Kunitoshi Iseki, Toshiki Moriyama, Kunihiro Yamagata, Kazuhiko Tsuruya, Hideaki Yoshida, Koichi Asahi, Issei Kurahashi, Yasuo Ohashi, Tsuyoshi Watanabe. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: A baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens* (2012 in press)

9. Masahide Kondo, Kunihiro Yamagata, Shu-Ling Hoshi, Chie Saito, Koichi Asahi, Toshiki Moriyama, Kazuhiko Tsuruya, Hideaki Yoshida, Kunitoshi Iseki, Tsuyoshi Watanabe, and on behalf of the Japanese Society of Nephrology Task Force for the Validation of Urine Examination as a Universal Screening. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* (2012 in press)

2. 学会発表

1. 2011, 3/4 ISHD2011 Delhi, India: "Dialysis in Japan"

2. 2011, 3/18 5th AFCKDI. Guangzhou, China "Pan Asian CKD Registry-Background"

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

研究協力者

二宮 利治 九州大学病院 腎高血圧脳血管内科・助教

研究要旨

1993年に福岡県久山町循環器病健診を受診した40歳以上の住民2155名に、75g糖負荷試験を行い糖尿病の診断を行い、210名を糖尿病と診断した。この糖尿病患者210例における10年間の追跡データを構築した。追跡期間中に43名が死亡した。さらに、透析導入2名、脳出血6名、脳梗塞13名、心筋梗塞11名の発症を認めた。これらの患者個別のデータは研究事務局に提出され、統合研究に使用される予定である。

A. 研究目的

日本透析医学会統計調査委員会の成績によると、わが国における透析導入患者の主要原疾患は、1998年以降糖尿病性腎症が第1位となっている。そのため、わが国の慢性腎臓病対策において糖尿病性腎症対策は重要な課題の一つである。

本研究では、日本各地で行われている糖尿病患者の追跡研究の統合データを用いて、糖尿病患者における糸球体濾過量値とアルブミン尿のそれぞれが糖尿病腎症発症や進行、また心血管病発症に及ぼす影響を評価することが目的である。そこで我々は、福岡県久山町住民における糖尿病患者の追跡データの収集を行った。

B. 研究方法

1993年に福岡県久山町循環器病健診を受診した40歳以上の住民2155名に、75g糖負荷試験を行い糖尿病の診断を行った。1)空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl, 2)食後2時間以後の血糖 ≥ 200 mg/dl, 3)血糖降下薬使用の有無のいずれかに該当する場合を糖尿病と診断した。エンドポイントは、総死亡、透析導入、脳卒中、心筋梗塞とした。さらに、追跡開始時及び追跡期間中の血清クレアチニン値、尿中アルブミン：クレアチニン値の測定を行い、腎機能低下及びアルブミン尿の発症及び進行の評価を行った。

（倫理面の配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理

指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。本研究は、すべての対象者からインフォームドコンセントを取得したうえで実施した。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

1993年の健診受診者2155名のうち、210名を糖尿病と診断した。昨年度はこの糖尿病患者210例における5年間の追跡データを構築したが、本年度はさらに5年間追跡期間を延長し、計10年間の追跡データを構築した。追跡期間中に43名が死亡した。さらに、透析導入2名、脳出血6名、脳梗塞13名、心筋梗塞11名の発症を認めた。これらの患者個別のデータは研究事務局に提出され、統合研究に使用される予定である。

D. 考察

わが国では、糖尿病の増加に伴い末期腎不全患者が増え続けている。末期

腎不全患者は、長期の治療継続と経済的負担を要する上に、心血管病などの合併症を発症するリスクが高いことから、医療問題に与える影響は多大である。本研究によって、糖尿病腎症の早期評価法が確立され、その成果は、糖尿病性腎症の病態解明と治療法の飛躍的進歩とともに、末期腎不全や心血管病発症の予防手段の確立につながることを期待される。

E. 結論

糖尿病患者210名の10年間の追跡データを作成した。これらの患者個別のデータは、統合研究に使用される予定である。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 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

「糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析」に関する研究

研究協力者

守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学

研究要旨

糖尿病性腎症（腎症）は慢性腎臓病（CKD）の最大の原疾患である。しかし、腎症病期分類と現行の CKD stage 分類には整合性がみられない。本研究では、新たな病期分類の提言の一助として、腎症 1～2 期でありながら、CKD stage 3 以降に分類される患者の腎組織が典型的な腎症と異なるか否かの検討を行う。多施設における腎生検組織を現在検討中である。

A. 研究目的

腎生検で糖尿病性腎症（腎症）が確定した欧米人 1 型糖尿病正常アルブミン尿期の GFR が正常以下に減少している例（すべてが CKD とは限らない）は、正常範囲の GFR を示す例に比し、GBM 肥厚およびメサンギウム拡大などの組織病変が高度であったと報告されている（Diabetes 52: 1036-1040, 2003）。しかし、正常アルブミン尿期の CKD の腎組織病変に焦点を当てた報告はない。正常アルブミン尿期糖尿病患者の GFR 60ml/min/1.73m² 未満の CKD が腎症か否かを組織学的に検討する。

B. 研究方法

すでに経皮的腎生検を施行している正常および微量アルブミン尿の 2 型糖尿病患者の腎生検 PAS 標本を既報（Diabetologia 39:1569, 1996）の方法に従い、正常例、典型例、非典型例に分類する。本年度は、糖尿病学会に対し、学術調査研

究の申請を行った。認められれば下記の施設以外にも拡大して検討する（次年度以降）。

（倫理面への配慮）

すでに腎生検を行った組織を使用するため、対象者に対する侵襲はない。

C. 研究結果

現在、新潟大学、奈良県立医科大学、秋田大学および北里大学の腎生検例を組織、機能の両面から検討中である。

D. 考察

過去に、組織形態計測により正常アルブミン尿期と微量アルブミン尿期の糸球体所見には差がないことを報告（Nephron., 91(2): 292-299, 2002）したが、今回は組織障害パターンに差異があるかどうかの検討である。

E. 結論

現在、上記施設の組織学的分類が終了し、今後機能との検討に移る。一定以上の結果がえられた段階で報告する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriya T, et al.: Glomerular hyperfiltration and increased glomerular filtration surface are associated with renal function decline in normo- and microalbuminuric type 2 diabetes. *Kidney Int* doi: 10.1038/ki.2011.404.

2. 学会発表

なし

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：糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発】