

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)	3.14±0.92 (1.0-5.3)	3.04±0.81 (1.1-4.9)	NS

	(n:599)	(n:386)	(n:213)	
血清総コレステロール (mg/dL)	227±79 (93-840)	227±82 (93-840)	225±73 (104-477)	NS
HbA1c(%)	6.67±1.51 (4.0-16.1)	6.79±1.57 (4.2-16.1)	6.44±1.34 (4.0-11.6)	p=0.021
	(n:438)	(n:291)	(n:147)	

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

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)。

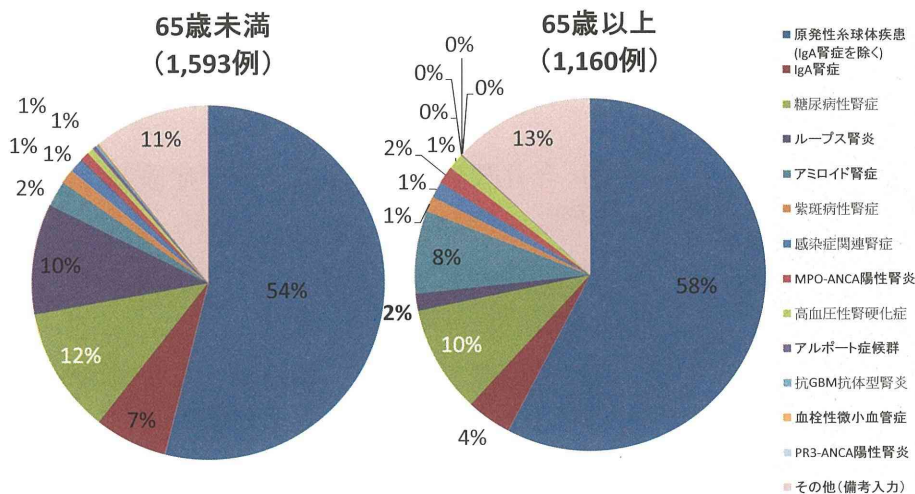


図2: 成人ネフローゼ症候群(2,753例)における糖尿病性腎症(高齢者と非高齢者)
 高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例(42.4%)を占めており、IgA腎症を含む一次性が61.9%であり、次いで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性疾患の比率が高かった。

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)

4) 新慢性腎臓病(CKD)ステージ分類による解析

新CKD分類による各レジストリー登録別の分布を確認すると糖尿病性腎症コホート研究

レジストリー登録(DM)もしくは腎臓病総合レジストリー糖尿病性腎症診断例においてより進んだステージで登録あるいは腎生検が行われていた(図3)。

糖尿病性腎症の新CKDステージ分類

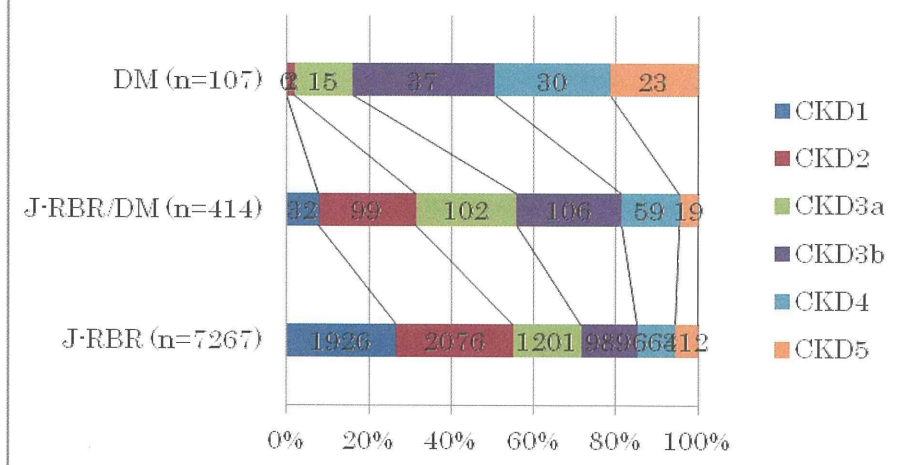


図3：糖尿病性腎症の新CKDステージ分類におけるレジストリー別比較

2. 臨床・疫学・病理研究への応用：

前向きコホート研究「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 研究）」（和田隆志・主任研究者）の登録を促進した。

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) 横山仁, 田口尚, 杉山斉, 榎野博史：腎臓病総合レジストリーシステムについて。

日本腎臓学会誌 (2009) 51 (3) : 229, 2009 (学会報告抄録)

2) 今井圓裕：日本ネフローゼ症候群コホート研究。

日本腎臓学会誌 (2009) 51 (3) : 221, 2009 (学会報告抄録)

3) 杉山斉, 横山仁, 田口尚：日本腎臓学会によるJ-RBR/J-KDR構築とその解析。

日本腎臓学会誌 52 (3) : 260, 2010. (学会報告抄録)

4) 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)

5) 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)

6) 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. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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
槇野 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CCr (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) CCrは体表面積にて補正したものをを用いる。

案2

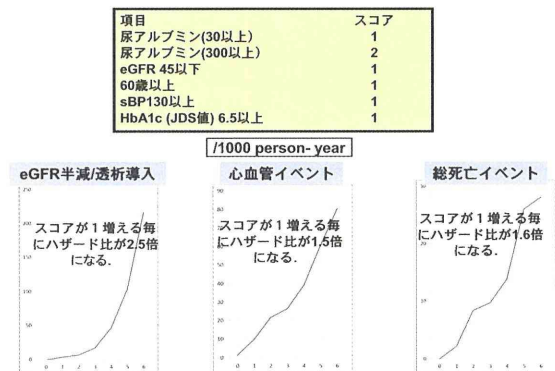
		GFRもしくはCCr (ml/min/1.73m ²)				
		>60	30-59		<30	5期 (透析療法期)
尿アルブミン定量 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常 <30	1期			4期	
	微量アルブミン尿 30-299	2期				
	顕性蛋白尿 (顕性アルブミン尿) >300	3A期	3B期			

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) CCr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	
金沢医療センター	139	
新潟大学	75	
奈良県立医大	19	
合計	4814	

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

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	
原アルブミン (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

腎イベント		解析対象となった症例の内訳				
		eGFR				
		~90	90~60	60~45	45~30	30~
アルブミン尿	<30	59	4	3	1	
	30_x	31	42	15	10	1
	_x300	20	62	56	54	63
	300_x					

総死亡		心血管イベント				
		eGFR				
		~90	90~60	60~45	45~30	30~
アルブミン尿	<30	70	26	4	4	
	30_x	11	33	13	5	6
	_x300	6	13	19	13	14
	300_x					

死因
アルブミン尿 30未満で、GFR30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、GFR30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					Ref				
微量アルブミン尿	4.0 *	3.2 *	3.9 *	3.8 *	5.8 *	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 *	1.5	2.3 *	1.9 *	2.4 *	2.0 *

*: p<0.05

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

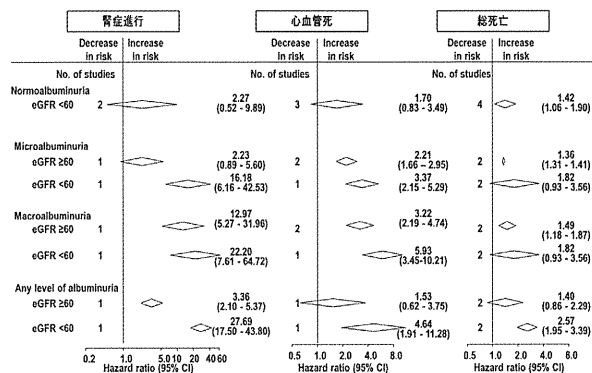
	腎イベント			心血管イベント		
	eGFR ≥60	eGFR ≥30	eGFR <30	eGFR ≥60	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref *			Ref		
微量アルブミン尿	3.7			1.5 *		
顕性蛋白尿	16.1 *	33.9 *	62.1 *	2.0 *	2.0 *	1.4

*: p<0.05

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

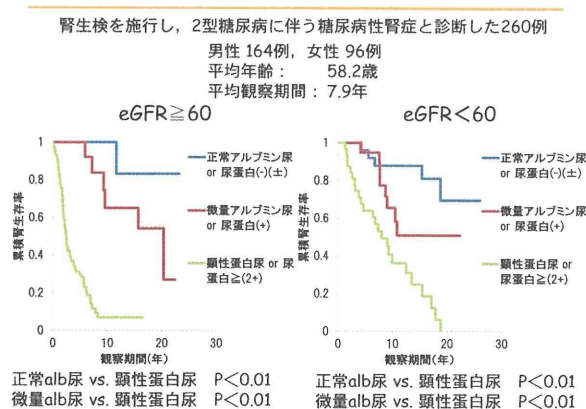


表9 顕性蛋白尿は、腎予後に最も影響する因子である

＜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・尿管萎縮	HR 1.67	(95%CI 1.23-2.25)
メサンギウム融解	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。

総合研究報告書

糖尿病性心筋症に関する研究

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心血管合併症をきたし、所謂心腎連関を呈する。アンジオテンシン II (AII) がどのような機序で糖尿病性心筋症 (DCM) を発症させるのか検討した。糖尿病自然発症ラット (SDT rat) を用いて、ARB のオルメサルタンを使用の有無により DCM がどのように修飾されるか検討した。結論としては左室局所の AII は血糖や血圧に影響与えることなく心筋肥大をもたらすが、心筋虚血の際に産生される VEGF やトロンボスポンジン-1 を介する可能性が示唆された。

A. 研究目的

AII が心筋肥大と冠動脈の血管新生の間の調整にどのような影響を与え、また糖尿病性心筋症の発生病理にいかに関与するかを検討する目的で、糖尿病自然発症ラット (SDT rat) を用いて AII 受容体拮抗薬のオルメサルタン投与の有無で検討した。

B. 研究方法

糖尿病自然発症ラット (SDT rat) は Sprague-Dawley (SD) rat から発生した 1 群のラットで 20 週頃から徐々にインスリン分泌が障害され血糖が上昇し、40 週になると 100% が糖尿病を呈するラットであるが、インスリン治療をしなくても長生きするラットである。雄性 SDT rat を糖尿病を発症する 15 週 (0 週) を 2 群に分けオルメサルタン投与、非投与群に分け、年齢を合わせた雄性 SD rat を対照と

したが、15 週以後 8 週ごとに 16 週まで 3 群で組織を含め種々のパラメーターを比較検討した。

(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

SDT rat では DM 発症 8 週、16 週後もに循環系の AII ではなく左室局所の AII が増加していた。SDT rat は 8 週後には左室肥大と拡張障害を来したが、16 週後は収縮期障害は加わったが高血圧はなかった。SDT rat の左室は心筋細胞の肥大を示し、8 週では HIF-1 α の発現が増加し 16 週では更に増強し、間質の線維化は 16 週後のみで増強した。SDT rat では冠動脈の血管新生は毛細血管の増殖や VEGF の上昇とともに増加するが、16 週後では VEGF の増加にもかかわらず毛細血管のアポト

ーシスが増え、増殖が抑制された。SDT rat では VEGF 受容体-2 のリン酸化は 8 週後のみで増加するが、抗血管新生因子のトロンプスポンジン-1 は 16 週後に増加した。これらの現象は高血糖、高血圧以外はすべて ARB のオルメサルタンで回復した。

D. 考察

近年、2 型糖尿病の発症が増えているが、心血管系の合併症が増えている為に、これが公衆衛生的観点からも注目されている。糖尿病性心筋症は冠動脈障害や高血圧とは独立して左室機能障害を惹起すると考えられている。糖尿病性心筋症は、左室肥大や左室拡張障害が先行し、その後左室収縮障害が進展する。病理所見としては心筋細胞の肥大とアポトーシス、毛細血管の濃度や透過性および間質の線維化などが見られる。糖尿病性心筋症では局所のレニンアンジオテンシン (RAS) 系の活性化が見られるが、循環系の RAS は抑制される。それにもかかわらず薬理的に RAS 阻害薬の ARB は ACEI などは糖尿病患者の心筋障害を抑制することに有効である。

E. 結論

今回の研究から SDT rat では、左室局所の AII は、糖尿病が発症してから 8、16 週後には冠動脈の血管新生を促進したり抑制したりする高血糖や収縮期血圧を介さず、心筋細胞の肥大をきたすことが明らかとなった。肥大した心筋細胞からは慢性虚血を介して VEGF やトロンプスポンジン-1 が産生されるが、後者はこのモデルラットで糖尿病性心筋症の進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。これらの所見は心筋細胞と冠動脈の血管の間のクロストークの点から糖尿病性心筋症の発症病理に新しい機序を示した

が、糖尿病患者で心筋局所の AII を抑制することが臨床的にも重要であることを示唆するものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 増田貴博, 武藤重明, 藤澤元郎, 岩津好隆, 小林高久, 佐々木信博, 渡辺裕子, 篠原雅巳, 小林英司, 草野英二:糖尿病 (DM) 性心筋障害の機序の解明: Spontaneously Diabetic Torii (STD) rat を用いた検討. 第 23 回日本糖尿病・肥満動物学会学術集会, 岡山, 2009 年 2 月 13 日.
- 2) 増田貴博, 武藤重明, 藤澤元郎, 岩津好隆, 小林高久, 木村まり子, 佐々木信博, 渡辺裕子, 篠原雅巳, 島田和幸, 小林英司, 草野英二: Spontaneously Diabetic Torii (SDT) rat の糖尿病 (DM) 性心筋障害の機序の解明: 心筋細胞と毛細血管との cross-talk. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月 3 日-5 日. (日腎会誌 51 (3):241, 2009)
- 3) Masuda, T., Muto, S., Fujisawa, G., Iwazu, Y., Kobayashi, T., Kimura, M., Sasaki, N., Watanabe, Y., Shinohara, M., Shimada, K., Kobayashi, E., Kusano, E.: Local angiotensin II (Ang II) in the heart contributes to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy (DCM). The 42th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, Oct29-Nov1, 2009. (J Am Soc Nephrol 20:288A-289A, 2009)

- 4) 増田貴博, 藤重明, 草野英二:CKD が CVD を引き起こす新たな機序を探る「心・腎局所アンジオテンシン II と糖尿病性心筋障害」. 第 40 回日本腎臓学会東部学術総会, 宇都宮, 2010 年 9 月 25 日. (日腎会誌 52(3):658, 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）

総合研究報告書

「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

加藤 哲夫 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

糖尿病性腎症の発症・進展には、インスリン抵抗性が深く関連していると考えられる。インスリン抵抗性に深く関与しているアディポネクチンが、糖尿病性腎症の発症・進展に関しても重要な役割を果たしていると考え、アディポネクチンが糖尿病性腎症の発症・進展抑制に果たす役割を解明することを目的として、最初にストレプトゾトシン（STZ）糖尿病モデルラットを用いて検討し、さらに、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。STZ糖尿病モデルラットにおいてアディポネクチンは、腎皮質の血管内秘機能を改善し蛋白尿の減少させることを確認し、さらに、2型糖尿病患者において、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンが、アディポネクチンを増加させインスリン抵抗性を改善させるとともに、糖尿病性腎症進展抑制効果を解明した。以上の動物実験と臨床研究より、アディポネクチンは、インスリン抵抗性を改善するばかりでなく、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

糖尿病性腎症の発症・進展に関して、糖尿病性大血管障害の発症・進展と同様に、インスリン抵抗性と深く関連していると考えられる。インスリン抵抗性の発症には、TNF α 、レジスチン、レプチン、アディポネクチンなどの脂肪組織由来のアディポカインやインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン系薬剤の受容体であるPPAR γ が密接に関与していることが数多く報告されているが、その中で、特にアディポネクチンは、インスリン抵抗性改善作用や抗動脈作用を有することが数多く報告されており、糖尿病性腎症の発症・進展に関しても重要な役割を果たしている可

能性が示唆される。

はじめに、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検討し、次に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. 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。

Study 2. 2型糖尿病患者にピオグリタゾン投与前後に、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 3. 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」を遵守して実施した。

C. 研究結果

Study 1. Ad-Adipo ラット群では、コントロール群と比較して、体重、空腹時血糖値、空腹時インスリン値及び血清クレアチニン値に有意差を認めなかったが、尿蛋白量は約24%有意に減少($P < 0.05$)し、糖尿病性腎症の改善効果を認めた(図1)。また、Ad-Adipo ラット群では、腎皮質におけるTGF- β の発現が約32%有意に減少し($P < 0.01$)、nephrinの発現が約68%有意に増加し($P < 0.01$)、腎糸球体硬化の抑制、上皮細胞の改善が認められた(図2)。さらにAd-Adipo ラット群では、腎皮質におけるET-1、PAI-1の発現が約33%($P < 0.01$)、約34%($P < 0.01$)、有意に減少し、eNOSの発現は約2倍($P < 0.01$)に増加し、腎皮質の血管内皮の改善効果も認めた(図3)。

Study 2. 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4)。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5; $P < 0.01$)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6; $P < 0.01$)。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($r = 0.65$, $P < 0.01$)、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 3: 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7)。

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

アディポネクチン蛋白を過剰発現させることにより、尿蛋白量は減少し、糖尿病性腎症の進展を抑制することが示唆された。その分子機序は、間質線維化因子であるTGF- β mRNAの発現を減少させ、糸球体

での蛋白透過を抑制する nephrin mRNA の発現を増加させ、さらに、血管内皮機能増悪因子である iNOS, ET-1, PAI-1 mRNA を減少させ、血管弛緩因子である eNOS mRNA の発現を増加させることにより、糖尿病性腎症の進展を抑制していると考えられる。

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と考えられる。

E. 結論

動物実験と臨床研究より、アディポネクチンは、インスリン抵抗性を改善するばかりでなく、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) 佐藤博亮、平井裕之、工藤明宏、長谷川浩司、藤原淳、緑川早苗、渡辺毅. “糖尿病を合併する高血圧に対するバルサルタン高用量の降圧効果” (臨床研究)、血圧 Journal of Blood Pressure (1340-4598) 16(9);797-800, 2009.
- 2) 緑川早苗、佐藤博亮、渡辺毅. “2 型糖尿病合併高血圧患者に対する他の ARB からアバプロ® (イルベサルタン) への切り替え効果～アバプロ®のドラックエフェクトを示唆する知見” (臨床研究)、血圧 Journal of Blood Pressure

(1340-4598) 17(11);954-960, 2010

- 3) 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.
 - 4) 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 K, Hirai H, Yamazaki S, Sugaya S, Hasegawa K, Fujiwara M, Honma M, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. 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) Hirai H, Satoh S, Kudoh A, Hasegawa K, Yamazaki S, Sugaya Y, Fujiwara M, Honma M, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. The Mechanisms by which Pioglitazone Improves Insulin Sensitivity and Increases Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. (1385-P) 69th American Diabetes Association Scientific Sessions. (2009. 06. 05-09 in New Orleans, LA).
 - 3) 佐藤博亮、工藤明宏、長谷川浩司、平井裕之、藤原淳、菅谷芳幸、本間美優樹、中嶋真一、緑川早苗、渡辺毅. “2 型糖尿病患者におけるヤーコンの糖・脂質代謝に及ぼす影響についての検討” 第 82 回内分泌学会学術総会 (2009. 04. 23-24、群馬県前橋市)
 - 4) Kudoh A, Satoh H, Hirai H, Sugaya Y, Hasegawa K, Fujiwara M, Honma M,

- Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. "ET-1 causes insulin resistance due to increase of resistin secretion through ET-A receptor in 3T3-L1 adipocytes." 第41回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2009.07.17-18、山口県下関市)
- 5) 佐藤博亮、平井裕之、工藤明宏、中牧慎太郎、長谷川浩司、藤原淳、本間美優樹、中嶋真一、緑川早苗、渡辺毅. "アディポネクチンのSTZ糖尿病ラットにおける蛋白病減少効果とその機序の検討" 第13回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (2009.10.23-24、さいたま市)
- 6) Satoh H, Kudoh A, Hirai H, Yamazaki S, Hasegawa K, Fujiwara M, Watanabe S, Sugaya Y, Machii N, Honma M, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. Comparison two kinds of PPAR γ agonist, pioglitazone or telmisartan, on circulating total adiponectin and its multimer distribution in patients with type 2 diabetes. (P1-2-5) 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010). (2010.03.26-30 in Kyoto, JAPAN)
- 7) 佐藤博亮、工藤明宏、平井裕之、長谷川浩司、藤原淳、待井典剛、渡邊聡子、菅谷芳幸、本間美優樹、中嶋真一、緑川早苗、渡辺毅. "2型糖尿病患者におけるピオグリタゾンによるインスリン抵抗性改善効果と体重増加についての検討" 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010.05.27-29、岡山市)
- 8) Satoh H, Kudoh A, Hirai H, Hasegawa K, Fujiwara M, Watanabe T. The Mechanisms by Which Two Kinds of PPAR gamma Agonists Improve Insulin Sensitivity and Increases Body Weight in Type 2 Diabetic Patients. (88-LB) 70th American Diabetes Association Scientific Sessions. (2010.06.25-29 in Orlando, FL)
- 9) 佐藤博亮, 渡辺毅. シンポジウム2「DM合併症の管理を考える」"糖尿病性慢性合併症の発症進展とインスリン抵抗性" 第37回東北腎不全研究会 (2010.08.28-29,新潟市)
- 10) Kudoh A, Satoh H, Hirai H, Yamazaki S, Sugaya Y, Machii N, Hasegawa K, Watanabe S, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. "Impairment of insulin sensitivity via reactive oxygen species in muscle cells" 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2010.07.15-16、岐阜県岐阜市)
- 11) Satoh H, Sugaya Y, Kudoh A, Yamazaki S, Machii N, Watanabe S, Hirai H, Hasegawa K, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. The High Potassium Intake Improves High Fat Diet Induced Insulin Resistance in Male Wistar Rats. (1712-P) 71st American Diabetes Association Scientific Sessions. (2011.06.24-28 in San Diego, CA)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Satoh H, Kudoh A, Hirai H, Hasegawa K, Watanabe S, Machii N, Sugaya Y, Nakajima S, Midorikawa S, Watanabe T. "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
3. その他
なし

図1. アディポネクチンが糖尿病性腎症ラットの蛋白尿に及ぼす影響

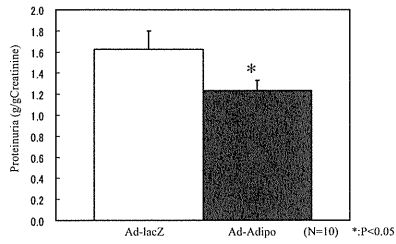


図2. アディポネクチンが糖尿病性腎症ラット腎皮質のTGF-β, Nephritein の発現に及ぼす影響

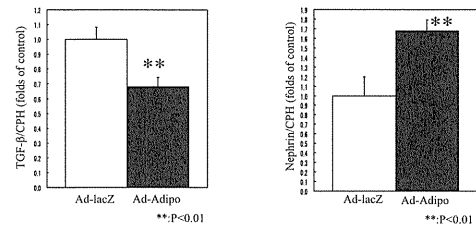


図3. アディポネクチンが糖尿病性腎症ラット腎皮質のET-1, PAI-1, eNOSの発現に及ぼす影響

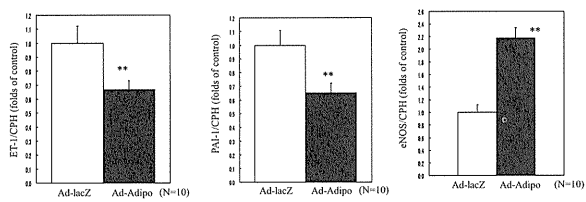


図4. ピオグリタゾン投与がGIRIに及ぼす影響

