

場合には、文書で同意書を取得する。ただし、本学の場合は、過去に腎生検を実施した症例を主な対象とするために、通常の臨床研究のような同意書の取得は困難であることから、次に記載する方策も行う。なお、研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により連結可能匿名化を行う。個人情報流出などの有害事象が発現した際には、適切な処置を行うとともに病院長および医学部倫理委員会に速やかに報告する。

研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

従前から、腎生検の実施時には、検査自体の説明とともに、採取した組織標本の腎疾患診断以外の目的（研究などの二次用途）にも使用する旨を説明し、それを含めた同意書を取得している。また、今回の登録予定症例は、過去約 20 年間に実施した症例であるので、腎生検を実施した個人から同意書を取得するのが困難である。このため、新潟大学医歯学総合病院腎膠原病内科外来に文書を掲示し、本研究の内容を周知するとともに、趣旨に賛同しない場合には参加の辞退を文書で取得する。

研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性

過去に腎生検を実施した症例の、検査時およびその後の臨床経過の観察研究であり、治療介入などは行わない。このために、本研究により特別な不利益および危険性はともなわない。

C. 研究結果

本研究課題については、新潟大学医学部倫理委員会の倫理審査で承認された。過去に本学で腎生検を実施した糖尿病性腎症と腎硬化症の腎生検標本をバーチャル化して画像データとした。なお、腎組織は 1 症

例につき PAS、PAM、PAM-M、E1-M の 4 種類の染色標本を用いた。今年度は、腎組織の病理診断基準案を検討し、次年度以降にこの基準案に従って組織病変を評価するとともに、腎生検後の予後も含めた臨床データとの関連を検討することを予定する。

D. 考察

作成された病理診断基準案に基づいて評価される画像データと臨床データが、多施設の多数例の症例で集約されて、この基準案が臨床的な重症度や予後を反映されることが実証されれば、本邦の重要な評価基準になると考えられる。なお、バーチャル化した画像データは、評価するための十分な品質があった。

E. 結論

病理医と臨床医で検討した結果、糖尿病性腎症と腎硬化症の病理診断基準案が作成された。バーチャル化した腎組織画像データで評価することが可能となった。次年度以降に、組織病変を評価するとともに、予後も含めた臨床データとの関連を検討し、多施設の多数の症例を集約することによって、本基準案の妥当性が検証できることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

分担研究報告書

2型糖尿病患者における腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子としての尿中L-FABPの有用性に関する研究

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

2型糖尿病患者の腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子として、尿中L-FABPの有用性を検証するため、1996-2000年に尿中L-FABP値を測定した2型糖尿病患者618症例を対象に前向き経過観察研究(観察期間:中央値12年)をおこなった。その結果、尿中L-FABP高値群では、腎・心血管複合イベントの発症率ならびに相対リスクの上昇を認め、尿中L-FABP値は、2型糖尿病患者の腎機能低下、心血管イベント発症の予測因子として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、2型糖尿病患者の腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子として、尿中L-FABPの有用性を長期前向き観察研究で検証することを目的とした。

B. 研究方法

1996-2000年に滋賀医科大学経過観察研究に登録され、血清クレアチニン値1.0mg/dl以下で顕性蛋白尿を認めない2型糖尿病患者618症例を対象に、尿中L-FABP値を測定し2011年末まで経過観察をおこなった。第1評価項目は、腎・心血管複合イベント(透析療法導入・心筋梗塞・狭心症・脳卒中・末梢動脈疾患)とした。観察開始時の尿中L-FABP値の3分位で対象患者を3群に分け、第1評価項目の発症率ならびに

Cox 比例ハザードモデルによる補正相対リスクを算出した。また、第2評価項目として、心血管イベントの発症、50%以上のeGFR低下、CKDステージ4期への進行、平均年間eGFR低下率についても同様の検討を行った。

本研究は、滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと、本研究への参加についてすべての対象患者から書面による同意を得て実施した。

C. 研究結果

中央値12年(4分位:6-15年)の観察期間で103症例が腎・心血管複合イベントを発症した。イベント累積発症率は、尿中L-FABP値の増加に従い上昇し(図)、3分位高値群で補正相対リスクが1.93(95%CI:1.13-3.29)であった。

この関係は、正常アルブミン尿期の症例においても認められた。第二評価項目についても、尿中 L-FABP3 分位高値群で各発症リスクの増大と平均年間 eGFR 低下率の増大が認められた。

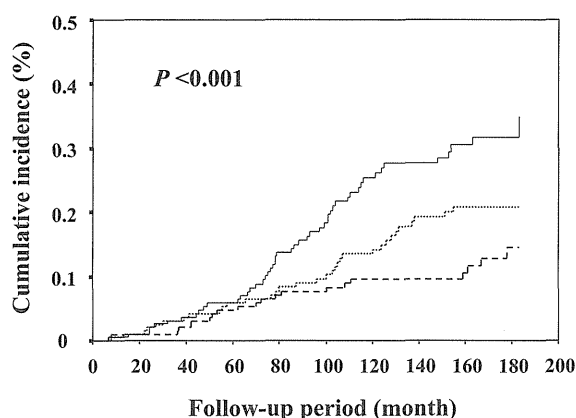


図. 尿中 L-FABP 値 3 分位により 3 群に分けられた対象患者群別の累積腎・心血管複合イベント発症率 (カプラン・マイヤー法)

D. 考察

尿中 L-FABP 値高値群では、腎機能の低下促進および心血管疾患の発症が高率に認められた。この関係は、対象患者を観察開始時の腎症病期で 2 群 (正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群) に分け検証した場合においても認められたことより、正常アルブミン尿期の症例において、尿中 L-FABP 高値が、将来の腎機能低下および心血管疾患発症の予測因子となる可能性が示された。しかしながら、本研究では、観察開始時の尿中 L-FABP による予測効果を示したにすぎない。そのため、治療介入により尿中 L-FABP 値を減少させることが、その後の予後改善

につながるのかについての検証はなされておらず、今後の検討課題である

E. 結論

尿中 L-FABP 値は、2 型糖尿病患者の腎機能低下、心血管イベント発症の予測因子として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

- 1) Araki S, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Isshiki K, Kume S, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2012 Dec 5. [Epub ahead of print]

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

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。

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。

（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。

C. 研究結果

2005～2007 年度に田仲医院の糖尿病患者 867 例を登録した。平均年齢は 59.1 才、男性 58.4%、BMI26.6kg/m²、現在、引きつづき予後調査を継続している。

D. 考察

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 と生活習慣病の発症・経過への効果の解明が期待される。

E. 結論

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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. ○ Iseki K, et al. 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 16:244-249, 2012

2. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, ○Iseki K, Watanabe T, 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 16:279-291, 2012

2. 学会発表

第55回日本腎臓学会学術総会

1. 佐藤祐二、矢野裕一郎、菊池正雄、北村和雄、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴

屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅。prediabetesは蛋白尿のリスクか～228,778人の特定健康診査データによる検証。Association between prediabetes and proteinuria -A nationwide health check-up database of 228,778 persons-日腎誌 54:323, 2012

2. 石神敏博、山本陵平、長澤康行、猪阪善隆、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅。特定健診受診者における肝酵素と尿蛋白の関連性の検討。日腎誌 54:240, 2012

3. 金城興次郎、古波蔵健太郎、金城孝典、野原健、前原優一、山里正演、石田明夫、崎間敦、井関君敏、大屋祐輔。IgA腎症における高トリグリセリド血症とC3高値合併の意義。日腎誌 54:270, 2012

4. 大内元、古波蔵健太郎、山里正演、石田明夫、崎間敦、井関君敏、大屋祐輔。日アンジオテンシンII受容体拮抗薬治療中高血圧者におけるeGFRとアルブミン尿の変化に関連する因子。腎誌 54:272, 2012

5. 宮城剛志、古波蔵健太郎、野原健、伊敷哲也、石田明夫、大屋祐輔、宮城綾乃、野原千春、渡嘉敷かおり、富山のぞみ、井関君敏。慢性腎臓病患者における血管危険因子の集積と血管内日機能心との関連。日腎誌 54:277, 2012

6. 古波蔵健太郎、幸地政子、金城孝典、前原優一、山里正演、崎間敦、井関君敏、大屋祐輔。慢性腎臓病患者の蛋白尿および糸球体効果における高尿酸血症の意義。日腎誌 54:306, 2012

第57回日本透析医学会学術集会・総会（札幌）

1. 中井滋、山縣邦弘、井関邦敏。学会委員会企画。血液透析～末期腎不全患者数の推計～。透析会誌 45: Suppl 1, 390, 2012

2. 井関邦敏。統計調査委員会企画。統計調

査の現状と未来：今後の期待。透析会誌 45 : Suppl 1, 389, 2012

3. 井関邦敏。透析患者における Fabry 病 : ERT の意義を考える。透析会誌 45 : Suppl 1, 360, 2012

4. 井関邦敏。学会委員会企画「透析導入基準に関して (日本透析医学会コンセンサスカンファレンス) 導入に至適な腎機能の考え方。透析会誌 45 : Suppl 1, 384, 2012

5. 古松慶之、北村哲也、藤井直彦、尾形聡、中元秀友、井関邦敏、椿原美治。透析専門医と非専門医との管理状況の比較 (公募研究)。透析会誌 45 : Suppl 1, 883, 2012

ASN2012 (San Diego)

1. Chi Pang Wen, MD, PhD*1, Kunihiro Matsushita, MD, PhD1, Josef Coresh, MD, PhD, FASN1, Kunitoshi Iseki, MD1, Muhammad Islami1, Ronit Katz, DPhil1, William M. McClellan, MD1, Carmen A. Peralta, MD1, Hai Yan Wang, MD1, Dick de Zeeuw, MD, PhD1, Brad C. Astor, PhD1, Ron T. Gansevoort, MD, PhD1, Andrew S. Levey, MD1 and Adeera Levin, MD1. Association of GFR and albuminuria with mortality and end-stage renal disease across Asians, whites, and blacks: A collaborative analysis of 45 cohorts (for the CKD-PC collaborators)

2. Dorothea Nitsch, DrMed*1, Morgan E. Grams, MD1, Yingying Sang1, Corri Black1, Massimo Cirillo1, Ognjenka Djurdjevi1, Kunitoshi Iseki, MD1, Simerjot K. Jassal, MD1, Heejin Kimm, MD, PhD1, Florian Kronenberg, MD1, Cecilia Oien1, Andrew S. Levey, MD1, Adeera Levin, MD1, Mark Woodward, PhD1 and Brenda Hemmelgarn, MD, PhD1. Do the associations of eGFR and albuminuria with mortality and renal failure differ by gender?

3. Masao Kikuchi, *1, Yuji Sato1, Kazuo Kitamura1, Shouichi Fujimoto2, Hyperuricemia is associated with proteinuria in women, but not in men: a cross-sectional study of Japanese general population.

4. Yuji Sato1 MD, PhD, Yuichiro Yano3 MD, Shouichi Fujimoto2 MD, PhD, Tsuneo Konta2 MD, PhD, Kunitoshi Iseki2 MD, PhD, Toshiki Moriyama2 MD, PhD, Kunihiro Yamagata2 MD, PhD, Kazuhiko Tsuruya2 MD, PhD, Hideaki Yoshida2 MD, PhD, Koichi Asahi2 MD, PhD, Kazuo Kitamura3 MD, PhD, and Tsuyoshi Watanabe2 MD, PhD Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria.

5. Hirokazu Honda, MD, PhD*1, Naoki Kimata, MD, PhD2, Kenji Wakai, MD, PhD3 and Tadao Akizawa, MD1. Associations among epoetin therapy, inflammation, nutritional status and mortality in patients on hemodialysis.

6. Yukitoshi Sakao, Akihiko Kato, Yoshihide Fujigaki, Seiji Hashimoto, Takeshi Hasegawa, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara. Nation-wide survey of body mass index in prevalent dialysis patients in Japan..

7. Kohagura K, Miyagi T, Kochi M, Ohya Y, and Iseki K. The Association of Complement 3 (C3) and Proteinuria in Non-Nephrotic Chronic Kidney Disease.

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

糖尿病性腎症糸球体障害と polar vasculosis 病変に関する研究

研究協力者

西 慎一、中井 健太郎、後藤 俊介、藤井 秀毅

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科 腎・血液浄化センター

研究要旨

糖尿病性腎症はその進行とともに糸球体病変と腎間質血管病変が進行する。腎間質の血管病変は小動脈や細動脈の高度硝子化病変と言われているが、糸球体血管極の微細動脈病変(polar vasculosis:PV)も特徴である。この PV 病変の進行を糖尿病性腎症のステージごとに検討した。その結果、PV 病変は正常腎生検組織と比較し、早期糖尿病性腎症期(第二期)から出現頻度が有意に高く、顕性腎症期へ進行するにつれさらに出現頻度が増加していた。PV 病変は、糖尿病性腎症の特徴的所見であり、糖尿病性腎症の早期病変としての診断的価値があると言える。

A. 研究目的

糸球体血管極の微細動脈病変 (polar vasculosis)が正常腎組織として比較して出現頻度が高く、糖尿病性腎症の特徴的所見と言えるのか。また、糖尿病性腎症のステージとともにどのように変化していくのか。これらの疑問点を解決することを目的に臨床病理学的検討を行った。

B. 研究方法

微量アルブミン尿症例 8 例、顕性蛋白尿症例 8 例を対象例として、耐糖能異常のない移植ドナー腎生検例 6 例をコントロール例とした。それぞれの腎生検組織より血管極が観察可能である糸球体を 64 個、56 個、35 個それぞれ抽出した。腎生検標本としては、PAS 染色、PAM 染色と Elastica-Masson 染色を用いて、PV 病変を観察した。

統計解析としては、t 検定、カイ二乗検定を用いた。

(倫理面への配慮)

腎生検検査の際に、患者より腎生検及び関連検査データの使用に関して、匿名で行うことを伝え同意を得ており、問題はない。

C. 研究結果

3群の症例の年齢と性比には有意差がなかった。また、微量アルブミン尿症例と顕性蛋白尿症例の血圧はコントロール例より有意に高かった ($p < 0.05$)。

PV病変は、輸入あるいは輸出細動脈より血管径が小さく、血管極に存在する一層の全周性周細胞(circumferential pericyte)を伴う血管とした (図1)

PV病変が観察される糸球体が一つでも観察されるPV病変陽性症例の頻度は、コントロール例は25%、微量アルブミン尿症例と顕性蛋白尿症例はそれぞれ100%であった(図2)。カイ二乗検定では意差が認められた ($p < 0.05$)。

コントロール例、微量アルブミン尿症例、顕性蛋白尿症例の全糸球体数に対するPV陽性糸球体数の頻度を比較した。少なくとも

も1PV病変以上が認められる糸球体頻度は、コントロール例は22.2%、微量アルブミン尿症例は70.4%、顕性蛋白尿症例は77.5%であった。また、少なくとも2PV病変以上が認められる糸球体頻度は、コントロール例は12.2%、微量アルブミン尿症例は14.7%、顕性蛋白尿症例は36.7%であった(図1)。カイ二乗検定では意差が認められた($p < 0.05$)。

また、これらのPV病変の硝子化も観察した。正常例では硝子化を示している症例は一例も観察されなかったが、微量アルブミン尿症例、顕性蛋白尿症例においては、それぞれ75%、100%の症例に観察された。

D. 考察

PV病変は、腎移植ドナー症例にも観察された。腎移植ドナー症例、対象症例ともに平均年齢は50歳以上であり、PV病変は耐糖能異常に関係なく、加齢とともに出現する可能性が考えられた。しかし、微量アルブミン尿症例、顕性蛋白尿症例になると100%の頻度で観察されることから、糖尿病病態によりPV病変は増加すると考えられた。また、興味深いことに、微量アルブミン尿期から既に100%の症例に観察されることから、PV病変は糖尿病性腎症早期から出現することが確認された。

PV病変が観察される糸球体の出現頻度は、糖尿病性腎症病期の進行とともに増加し、PV病変としての血管本数も糖尿病性腎症病期とともに増加することが確認された。PV病変は、糖尿病性腎症の病期の進行とともに、出現頻度が増加する傾向があることも確認された。

また、硝子化PV病変が正常コントロール例には観察されなかったが、微量アルブミン尿症例、顕性蛋白尿症例では高頻度に観察された。PV病変の硝子化は時間経過、あるいは糖尿病病態、高血圧とともに、細動脈と同様に進行を呈することも確認された。

E. 結論

PV病変は、加齢により出現する可能性はあるが、耐糖能異常により出現頻度が増加する。微量アルブミン尿症例から高頻度に観察されることから、早期糖尿病性腎症の病理診断学的所見とも言える。また、50%以上の糸球体にPV病変が認められた場合は、病理学的所見から糖尿病病態があると診断することも可能ではないかと考えられる。特に、硝子化PV病変がある場合は、やはり、糖尿病病態が背景にあると診断できる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K, Fukagawa M, Nishi S.: Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(3):344-351.

2. 学会発表

なし

H. 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

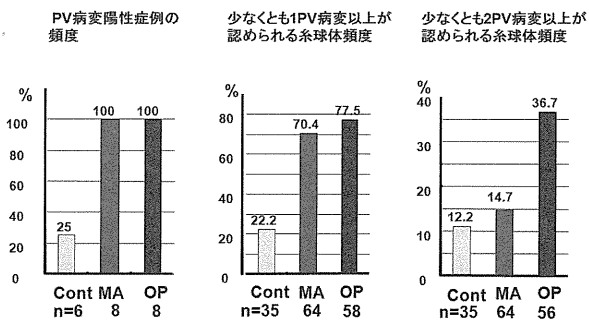
なし

図1. PV病変 (光顕PAM染色)



↓が血管極のPV病変を示す。

図2. 各群で観察されたPV病変の頻度



Cont: 腎移植ドナー群
 MA: 微量アルブミン尿群
 OP: 顕性蛋白尿群

分担研究報告書

腎臓病総合レジストリーの構築とその解析：高齢者糖尿病性腎症と糖尿病合併腎臓病

研究協力者

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、非高齢者 (399 例) に比して、高齢者 (215 例; 65 歳~80 歳未満 199 例, 80 歳以上 16 例) では、それぞれ 37.9%, 46.8%, 62.5% とより高率であった。さらに、糖尿病診断例では、非糖尿病診断例に比して年齢・BMI・尿蛋白量・血清クレアチニン値・収縮期血圧・拡張期血圧・糸球体濾過率当たりの尿蛋白量・HbA1c が高く、推定糸球体濾過率・血清総蛋白・血清アルブミンは低かった。また、糖尿病合併は、尿蛋白量の有意な増加因子であ

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、糖尿病性腎症における加齢および糖尿病を合併した高齢者腎臓病の病態を解明する。

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・考察

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、2012 年 12 月 25 日現在で 19,795 例の登録が行われた。これより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) を対象として解析した。

さらに、組織診断が確定した糖尿病性腎症 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（5.4%）より高かった。さらに，糖尿病診断 983 例では，非糖尿病診断 4857 例に比して年齢・BMI・尿蛋白量・血清クレアチニン値・収縮期血圧・拡張期血圧・糸球体濾過率（GFR）当たりの尿蛋白量・HbA1c が高い一方，推定糸球体濾過率（eGFR）・血清総蛋白・血清アルブミンは低かった（表 1）。尿蛋白量（g/日）について，線形解析を行った所，糖尿病合併は，有意な増加因子であった（ β 値；+0.394g/日， $p=0.003$ ）。

2) ネフローゼ症候群（膜性腎症と微小変化型ネフローゼ症候群），急速進行性腎炎症候群（RPGN）および IgA 腎症における糖尿病合併の解析：

糖尿病診断の有無が登録された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 842 例（うち糖尿病診断 208 例），RPGN254 例（うち糖尿病診断 42 例）および IgA 腎症 1,887 例（うち糖尿病診断 101 例）を抽出した。RPGN では，HbA1c の上昇以外の臨床指標に差は見られなかったが，ネフローゼ症候群と IgA 腎症では，糖尿病合併は HbA1c の上昇に加えて，高齢，BMI 増加，血清クレアチニン値上昇，収縮期血圧上昇および濾過率当たりの蛋白尿増加と関連した（いずれも $p<0.05$ ）。尿蛋白量（g/日）について，線形解析を行った所，ネフローゼ症候群全体と微小変化型ネフローゼ症候群 348 例，IgA 腎症では有意因子ではなかったが，膜性腎症 369 例（うち糖尿病診断 60 例）において糖尿病合併は，有意な尿蛋白増加因子であった（ β 値；+1.031g/日， $p=0.040$ ）。

以上の結果より，糖尿病合併による尿蛋白への影響は，各腎疾患の病因（病態）を反映した結果と考えられ，とくに糸球体基底膜代謝と関連した病態において，糖尿病状態が蛋白透過性を促進していることが示唆された。

3) 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っていた。とくに高齢者（215 例；65 歳～80 歳未満 199 例，80 歳以上 16 例）では，非高齢者（399 例）に比してそれぞれ 37.9%，46.8%，62.5% とより高率であった。（表 2）。

これを反映して 65 歳～80 歳未満例，80 歳以上例の検尿所見では，尿蛋白定性 1+以上がそれぞれ 92%，93.7%，平均 6.05，5.21g/gCr の高度蛋白尿に加えて，45.2%，50% に尿潜血を認めた。

さらに臨床検査所見では，高齢者において，濾過率当たりの尿蛋白量の増加が観察された。

4) 糖尿病性腎症における尿蛋白指標の評価：

尿蛋白の評価として，一日定量（g/日）あるいは尿蛋白・クレアチニン比（g/gCr）が用いられているが，加齢による筋肉量の低下に伴い尿蛋白・クレアチニン比（g/gCr）が過大に評価される一方，同じ尿蛋白量で評価すると GFR の低下している高齢者では，糸球体当たりの蛋白漏出は，むしろ増加していることが推測される。これを糖尿病性腎症例でみると年齢層別に尿蛋白・クレアチニン比 [A] と尿蛋白定量 [B] の比 [A/B] は増加していた（図 1A， $p<0.001$ ）。

GFR 当たりの尿蛋白量も，尿蛋白・クレアチニン比では，年齢とともに上昇（図 1B，

p<0.001)がみられたが、一日定量と比較すると一定であった(図1C)。これは、どの年齢層でも、糖尿病性腎症による糸球体障害が一定のレベルで腎生検が実施されていることを示唆している。

E. 結論

このレジストリーシステムで腎生検実で診断された糖尿病性腎症および糖尿病合併腎臓病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および糖尿病合併腎臓病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. 健康危険情報

なし

G. 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2011年次報告と2012経過報告. 第55回日本腎臓学会学術総会(横浜, 2012.6)日本腎臓学会誌 54(3):192, 2012. (学会報告抄録)

2) 佐藤博, 横山仁, 杉山斉, 田口尚: 二次研究の進捗状況の報告: 高齢者腎臓病および急速進行性腎炎症候群(RPGN)に関する疫学報告. 第55回日本腎臓学会学術総

会(横浜, 2012.6)日本腎臓学会誌 54(3):193, 2012. (学会報告抄録)

H. 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

表 1 : 糖尿病診断における臨床所見 (糖尿病診断 983 例と非診断 4857 例)

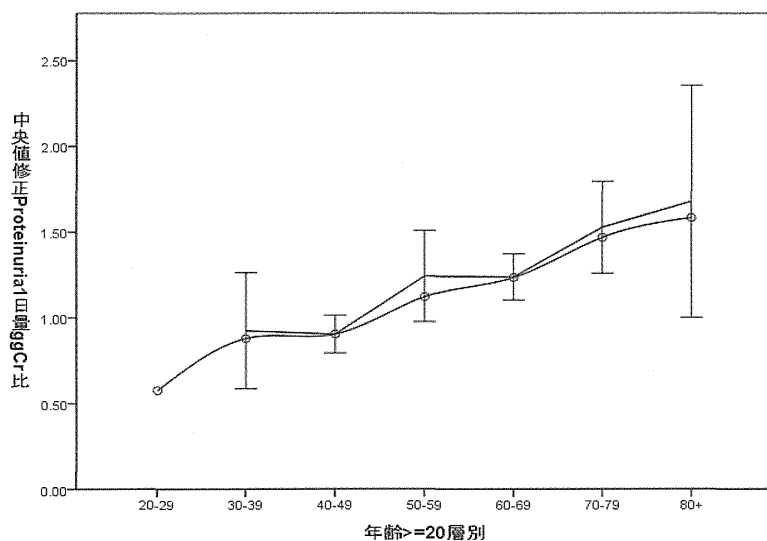
	総数	糖尿病診断 983 例	非診断 4857 例	統計
性別 (男:女)	5840 (3060:2780)	983 (667:316)	4857 (2393:2464)	P<0.001
年齢 (範囲, 歳)	51.3±17.2 (20-99)	60.1±12.0 (21-89)	49.5±17.5 (20-99)	P<0.001
BMI	23.4±4.1 (n:5705)	24.9±4.4 (n:941)	23.1±3.9 (n:4764)	P<0.001
収縮期血圧	129±20 (n:5601)	140±21 (n:902)	127±20 (n:4699)	P<0.001
拡張期血圧	77±16 (n:5596)	79±13 (n:901)	76±16 (n:4695)	P<0.001
平均血圧	94±15 (n:5596)	99±14 (n:901)	93±15 (n:4695)	P<0.001
尿蛋白定性				
(-)	9.8	7.2	10.3	
(+/-)	6.9	4.4	7.4	
(1+)	18.2	13.3	19.1	
(2+)	26.5	23.4	27.1	
(3+)	28.1	37.6	26.2	
(4+)	10.5 (n:5840)	14.0 (n:983)	9.8 (n:4857)	
尿蛋白定量 (g/日)	2.41±3.82 (n:4566)	3.44±3.49 (n:761)	2.21±3.05 (n:3805)	P<0.001
尿蛋白/クレアチニン比 (g/gCr)	2.96±3.82 (n:4206)	4.33±4.50 (n:639)	2.72±3.63 (n:3567)	P<0.001
尿赤血球数 (/HVF)				
(-)	9.9	15.1	8.9	
<5	31.5	39.1	30.0	
5~10	15.6	18.7	15.0	
<10-30	19.5	13.7	20.6	
多数	23.5 (n:5840)	13.4 (n:983)	25.5 (n:4857)	
血清クレアチニン (mg/dL)	1.32±1.52 (n:5826)	1.56±1.47 (n:980)	1.27±1.53 (n:4846)	P<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68.2±37.4 (n:5715)	50.9±28.1 (n:962)	71.7±38.1 (n:4753)	p<0.001
血清総蛋白 (g/dL)	6.40±1.11 (n:5805)	6.27±1.14 (n:968)	6.43±1.11 (n:4837)	p<0.001
血清アルブミン (g/dL)	3.41±0.94 (n:5782)	3.18±0.93 (n:959)	3.46±0.94 (n:4823)	p<0.001
血清総コレステロール (mg/dL)	231±90 (n:5644)	230±90 (n:927)	231±90 (n:4717)	NS
HbA1c (%)	5.50±0.91 (n:4272)	6.60±1.31 (n:880)	5.21±0.46 (n:3392)	p<0.001

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

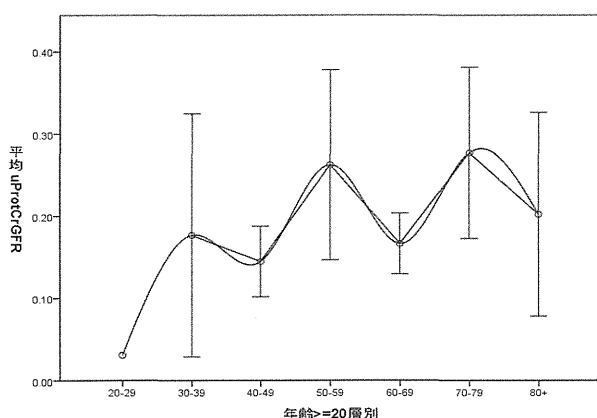
表 2 : 糖尿病性腎症登録 614 例における臨床診断: 高齢者(65 歳以上 80 歳未満, 80 歳以上)と非高齢者

臨床診断	65 歳未満		65 歳以上 80 歳未満		80 歳以上	
	例数	%	例数	%	例数	%
代謝性疾患に伴う腎障害	122	30.6	55	27.6	2	12.5
ネフローゼ症候群	98	24.6	61	30.7	8	50.0
ネフローゼ症候群+代謝性疾患に伴う腎障害	53	13.3	32	16.1	2	12.5
慢性腎炎症候群	55	13.8	24	12.1	1	6.3
慢性腎炎症候群+代謝性疾患に伴う腎障害	42	10.5	17	8.5	1	6.3
慢性腎炎症候群+高血圧に伴う腎障害, その他	5	1.3	4	2.0	0	0.0
高血圧	5	1.3	2	1.0	0	0.0
急性腎障害(*1)	9	2.3	2	1.0	1	6.3
その他	10	2.5	2	1.0	1	6.3
	399	100	199	100	16	100

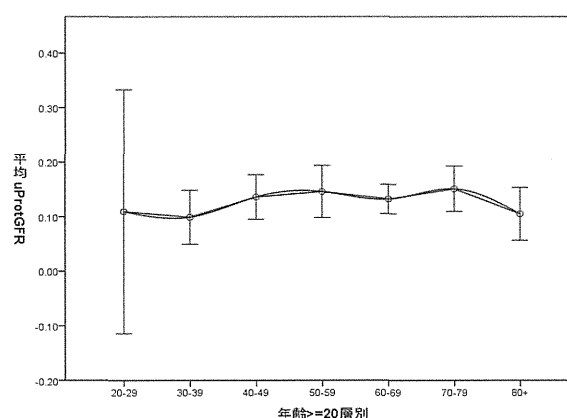
*1: 急速進行性腎炎症候群, 急性腎炎症候群, 急性腎不全



エラーバー: 95% 信頼区間



Error Bars: 95% CI



Error Bars: 95% CI

図 1 : 糖尿病性腎症における尿蛋白指標の評価

年齢層別に尿蛋白・クレアチニン比[A]と尿蛋白定量[B]の比[A/B]は増加していた(図 1A, $p < 0.001$). GFR あたりの尿蛋白量も, 尿蛋白・クレアチニン比では, 年齢とともに上昇(図 1B, $p < 0.001$)がみられたが, 一日定量と比較すると一定であった(図 1C).

【分科会：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】

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

分担研究報告書

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
「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」分科会全体研究
～多施設共同研究～

研究分担者

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

研究協力者

池森敦子 聖マリアンナ医科大学解剖学

菅谷健 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

安田隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

今井直彦 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

松井勝臣 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

研究要旨

本研究の目的は、体外診断薬として公式に承認を受けている尿中L-FABP、アルブミンおよびNAGを用いて、CKDの早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出すことである。初年度の平成24年度は、聖マリアンナ医科大学と金沢大学の患者情報および検体を用いて後ろ向きに検討した（n=294）。その結果、3つのマーカー共に腎機能とは相関が見られなかったが、CKDで有意に高値であった。複合エンドポイントで見た予後は、それぞれのマーカーが基準値を超える群で明らかに悪かった。ROC曲線のAUCは、L-FABPが最も大きく、予後予測の感度(82%)・特異度(72%)共に高かった。しかし、ハザード比は、L-FABP 9.9、アルブミン 12.7、NAG 2.5とアルブミンが最も高値であった。来年度は、症例を増やして、予後を予測する最も良いバイオマーカーの組み合わせと疾患毎の検討を行う予定である。

A. 研究目的

慢性腎不全で透析導入となる原因疾患のそれぞれ第1位と第3位である糖尿病性腎症および腎硬化症には、根治療法がない。そこで、CKDの早期診断および疾患進行・予後予測に有用なバイオマーカーの開発が必要である。

本研究は、すでに体外診断薬とし

て公式に承認を受けているバイオマーカーを用いて、糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断および重症化防止に有用なバイオマーカーおよびその最適な組み合わせを見出すことを目的に計画した。

B. 研究方法

対象患者：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である。今回の研究では、聖マリアンナ医科大学244例、金沢大学50例、合計294例を対象とした。

試験方法：後ろ向き研究

評価項目：1. 患者背景および過去に測定された臨床データ：年齢、性別、身長、体重、血圧、合併症、既往歴、現病歴、投薬歴、血液生化学検査：血清クレアチニン 2. 新たに測定する尿パラメーター：L-FABP、アルブミン（定量）、N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）、尿クレアチニン

検体測定施設：株式会社エスアールエル・八王子ラボ*で集中測定（*ISO15189, CAPシステムの精度管理・品質保証体制の整っている施設）

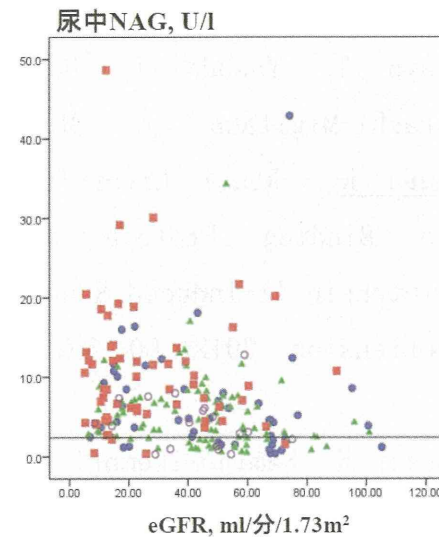
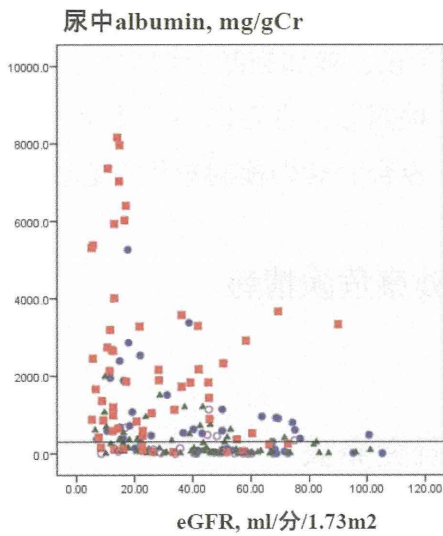
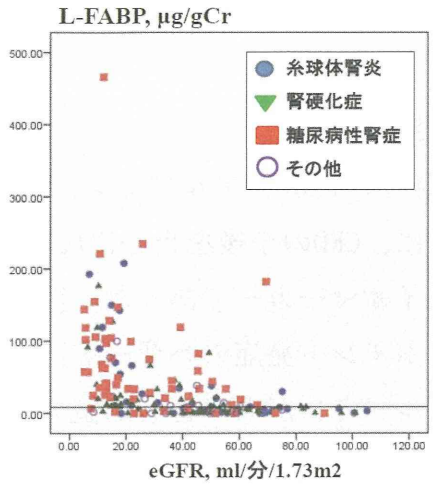
（倫理面への配慮）

聖マリアンナ医科大学および金沢大学が提供する患者の尿および臨床情報は、生命倫理委員会で承認された臨床研究に参加された被験者のものである。被験者は臨床情報や検体が他の研究に用いられることに文書で同意している（聖マリアンナ医科大学における臨床研究「慢性腎臓病における動脈硬化進行度の経時的観察研究」（承認番号：1156））。患者に新たな介入は行わない。

C. 研究結果

1. 横断解析

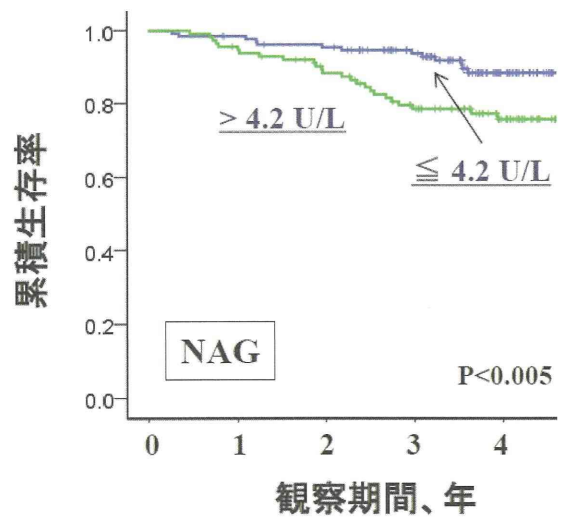
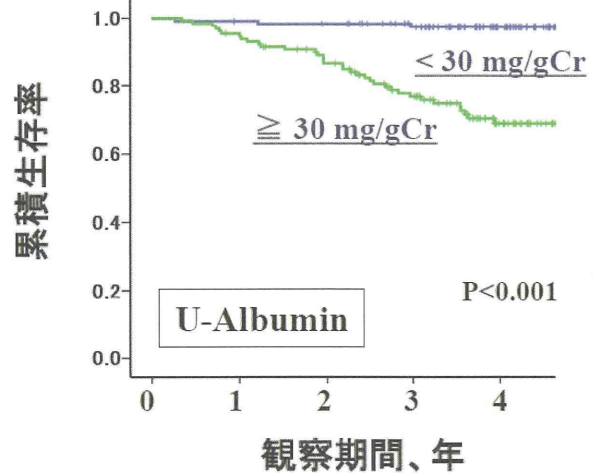
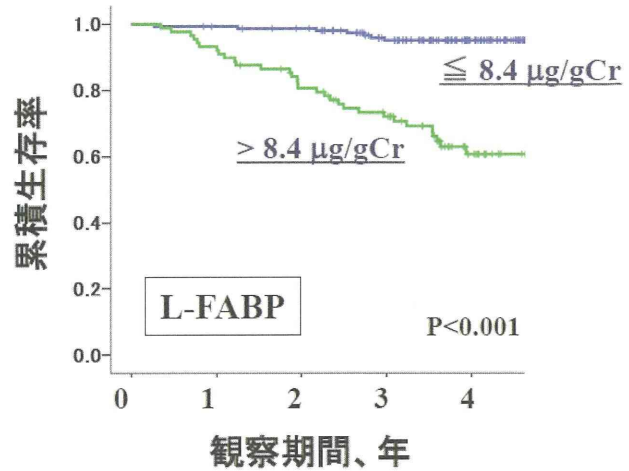
聖マリアンナ医科大学と金沢大学全患者のデータ解析を行った。CKD（eGFRと尿アルブミンで定義）は216人（73.5%）であった。以下、【CKD vs 非CKD】の値を示す。年齢：65±13 vs 61±15歳、eGFR 40±23 vs 77±13 ml/min/1.73m²、L-FABP > 8.4 · g/gCr（基準値以上）111(51%) vs 12 (15%)、L-FABP median (IQR) 9.19 (1.43-38.3) vs 4.47 (0.26-7.17)、尿アルブミン > 30 mg/gCr（微量アルブミン尿以上）160 (74%) vs 8(10%)、尿アルブミン median (IQR) 240 (26-996) vs 10 (5- 20)、NAG > 4.2 U/L（基準値以上）128(59%) vs 21 (27%)、NAG median (OQR) 5.2 (2.5-8.8) vs 2.8 (1.5-4.7)。疾患としては、糸球体腎炎 47(16%)、腎硬化症 92 (31%)、糖尿病性腎症 59 (20%)、その他 18(6%)であった。それぞれの尿中バイオマーカーとeGFRの間には相関関係は見られなかった（下図）。



2. 縦断解析 (予後解析)

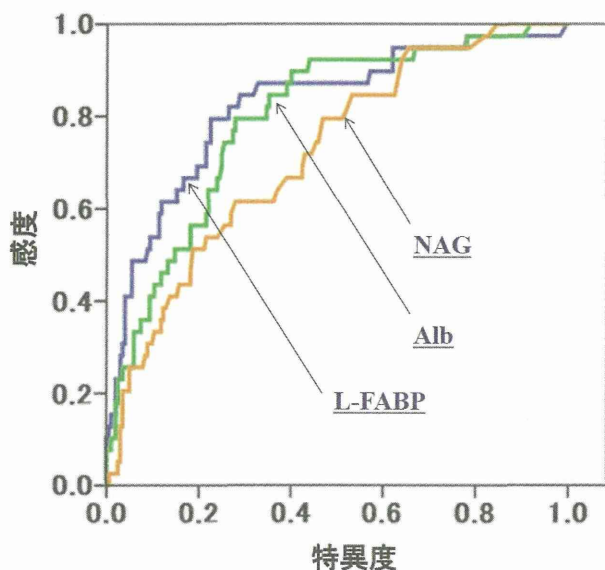
臨床経過の明らかな244例で、平均観察期間3.7年の間に、複合エンドポイント（脳卒中、心筋梗塞、手術が必要なASO、透析導入、死亡）は39例に発症した。

Kaplan-Meier生存曲線では、尿中L-FABP、アルブミンおよびNAGが基準値を超えた群は予後が明らかに悪かった(下図)。



ROC曲線による検討では、曲線の下面積 (AUC) は尿中L-FABP 0.825、アルブ

ミン 0.797、NAG 0.722で、L-FABPが最も大きかった(下図)。



また、感度・特異度はそれぞれ、82.1%・72.2%、92.3%・55.1%および66.7%・57.6%で、尿中L-FABPが感度・特異度ともに高かった。Cox比例ハザードモデルによる解析によるハザード比は、尿中L-FABP 9.9 (95%CI: 4.4-22.5, $p < 0.001$)、アルブミン 12.7 (95%CI: 3.9-41.3, $p < 0.001$)、NAG 2.5 (95%CI: 1.3-4.9, $p < 0.007$)で、尿中アルブミンが最も高値であった。

D. 考察

今回の後ろ向き研究では、尿中L-FABP、アルブミン、NAGともに、CKDの予後を反映する優れたバイオマーカーであることが示された。特に、尿中L-FABPは感度・特異度共に高かった。ハザード比は尿アルブミンが最も高かった。今後は、感度・特異度ともにより高く予後を判定するために、これらのバイオマーカーの組み合わせ(パネル化)を検討する必要がある。また、疾患別の検討も今後必要である。そのためには、参加施設を増

やしてより多数例で検討する必要がある。

E. 結論

1. 尿中L-FABP、アルブミン、NAGともに、CKDの予後を良好に反映するバイオマーカーであった。複合エンドポイント発症のハザード比は尿中アルブミンがもっとも高値であったが、感度・特異度は尿中L-FABPが最も高値であった。
2. 今後、参加施設を増やし、疾患別に検討し、さらにバイオマーカーの組み合わせの検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Hoshino S, Igarashi-Migitaka J, Hirata K, Kimura K Renal Liver-Type Fatty Acid Binding Protein Attenuates Angiotensin II-Induced Renal Injury. Hypertension 2012; 60: 973-980.
2. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. Circ J 2012; 76: 213-220.

2. 学会発表

市川大介、池森（上條）敦子、菅谷健、
星野誠子、右高（五十嵐）潤子、安田隆、
平田和明、

木村健二郎：高血圧性腎障害における尿
中L型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）の意義。

第55回日本腎臓学会学術総会，横浜，

2012/6/3

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し