

平成24年度の中間評価

別添 1

(別添 2)

中 間 評 価 結 果

難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）中間評価コメント

研究 者 名 和田 陸志

研究代表者 和田 陸志

課題の継続の可否 可

1. 評価できる点、推進すべき点

糖尿病レジストリーを構築していることは評価できる。また通常行われない腎生検を施行した糖尿病性腎症の病理像と臨床の対比は貴重な研究である。

糖尿病性腎症の病期診断を明らかにする点-CKD分類との相違-

新規診断患者の55%以上を占める。糖尿病性腎症、腎硬化症を対象として取り組んでいることは評価できる。

糖尿病性腎症のレジストリーの適用と重症度評価法の開発は、糖尿病性腎症の予後評価、重症度分類の確立、治療法の開発に基礎的なデータを供給するものとして期待される。

○学術的評価点数 10点中 7.8点（平均7.3点）

○行政的評価点数 10点中 7.3点（平均7.0点）

○学術的評価点数の分布

点 数	0.1~2.0	2.1~4.0	4.1~6.0	6.1~8.0	8.1~10.0
課題数	0	0	1	5	1

○行政的評価点数の分布

点 数	0.1~2.0	2.1~4.0	4.1~6.0	6.1~8.0	8.1~10.0
課題数	0	0	1	5	1

○評価委員会のコメント

別添 2 のとおり

2. 疑問点、改善すべき点、その他助言等

糖尿病レジストリー登録は510となっているが、11名の研究組織が中心となって更なる登録数の増加を期待する。

尿検体数が少ない。

平成24年度のレジストリ進展状況が不明。バイオマーカー研究や病理診断指針が、疾患進行緩和とどう結びつくのか要説明=実地可能な事と目標達成の関係説明が不足。

腎硬化症の症例登録の方法、重症度評価の方向性が不明確である。

3. 倫理性について改善を要する点

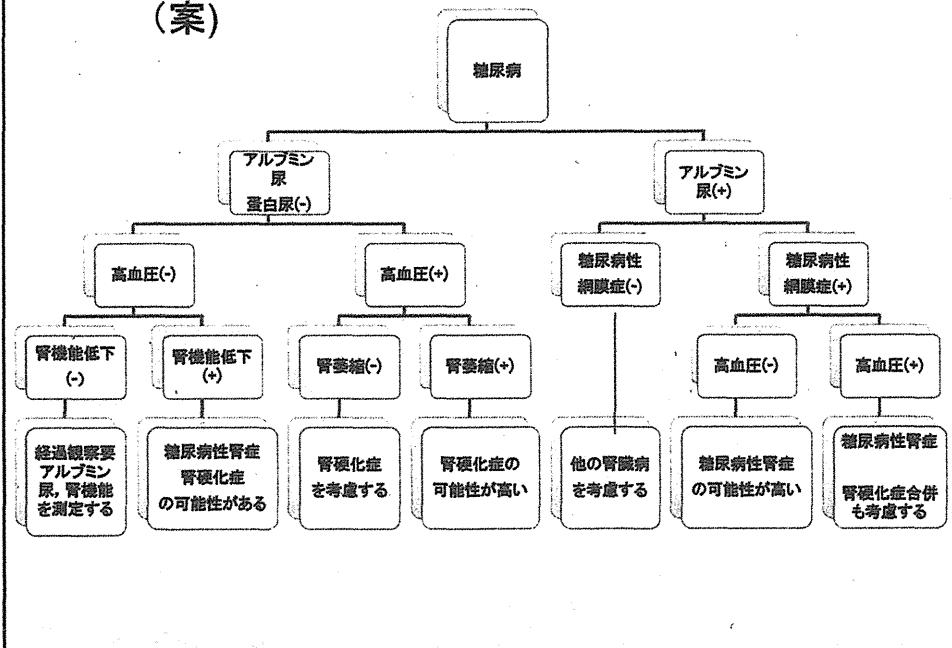
糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究

	平成24年度	平成25年度	平成26年度
管理推進委員会事務局	1. 研究計画のチェック 2. 進捗のチェックとサポート 3. ホームページの立ち上げ 4. 市民公開講座(名古屋)	1. 進捗のチェックとサポート 2. 公開講座や啓発イベントの開催 3. ホームページの充実	1. 全体のまとめ作成 2. 公開講座や啓発イベントの開催 3. 報告集作成
全体研究 (糖尿病性腎症レジストリー)	1. Webによる患者登録とデータベースの蓄積 2. データの公表	1. Webによる患者登録とデータベースの蓄積 2. データの公表	1. Webによる患者登録とデータベースの蓄積 2. データの公表と論文化
診療水準向上にむけた重症度評価法の開発	1. 診断基準案の評価項目策定 2. 倫理審査 3. 病理標本の収集と評価・集計	1. 病理標本の収集と評価・集計 2. 病理診断指針案の作成 定義・病理アトラス・臨床診断フローチャート完成	1. 病理診断指針の確立 2. 臨床診断のフローチャート作成 "病理アトラスがついた病理診断指針"の作成
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	1. 新規バイオマーカー開発の基盤研究の推進 2. マーカーの臨床研究立ち上げ	1. 新規バイオマーカー開発の基盤研究の推進 2. マーカーの臨床研究推進レジストリー検体を用いて統合研究を目指す	1. 公表と論文化 2. レジストリー尿検体を用いた検討 3. 各個研究 臨床応用への基盤確立

糖尿病性腎症の病理学的定義（案）

- 糖尿病性腎症は、糖尿病を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。
- 血管病変を主体とする腎硬化症を合併してもよい。

糖尿病性腎症の臨床的診断フローチャート（案）



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

1) 研究推進管理委員会

分担研究者

榎野 博史 岡山大学
松尾 清一 名古屋大学
羽田 勝計 旭川医科大学

協力研究者

中村 裕之 金沢大学

2) 糖尿病性腎症レジストリー

分担研究者

全員

協力研究者

古市 賢吾 金沢大学

4) 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

○木村健二郎 聖マリアンナ医科大学
安部 秀斉 徳島大学
丸山 彰一 名古屋大学

協力研究者

森 潔 京都大学
山本 格 新潟大学

3) 診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

分担研究者:

○湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学
北村 博司 千葉東病院
鈴木 芳樹 新潟大学
佐藤 博 東北大学

協力研究者

荒木 信一 滋賀医科大学
井関 邦敏 琉球大学
岩野 正之 福井大学
上杉 憲子 筑波大学
上田 善彦 獨協医科大学越谷病院
古波蔵 健太郎 琉球大学
古家 大祐 金沢医科大学
四方 賢一 岡山大学
中山 昌明 福島県立医科大学
西 慎一 神戸大学
西野 友哉 長崎大学
馬場園 哲也 東京女子医科大学
原 茂子 虎の門病院
久野 敏 福岡大学
守屋 達美 北里大学
山縣 邦弘 筑波大学
横山 仁 金沢医科大学
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック

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。

本レジストリーの新規登録期間は2012年12月末に終了し、574例が登録された。現在は、登録症例の前向き調査を継続している。2013年3月末時点で239例の追跡データが登録されており、イベント発生数は、透析導入が12例、心血管疾患発症が4例であった。腎予後（透析導入）に関連する因子は、ヘモグロビン低値と総コレステロール高値であった。

12ヶ月後のデータが登録された174例の解析では、登録時と比較して、尿アルブミン（蛋白）や腎機能に変化を認めなかった。

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～2013年3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」

最終登録症例数(～2012年12月31日) 574例

施設名	症例数
金沢大学附属病院	186
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
加登病院	14
自治医科大学附属病院	4
新潟大学医歯学総合病院	3
藤田保健衛生大学病院	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	574例

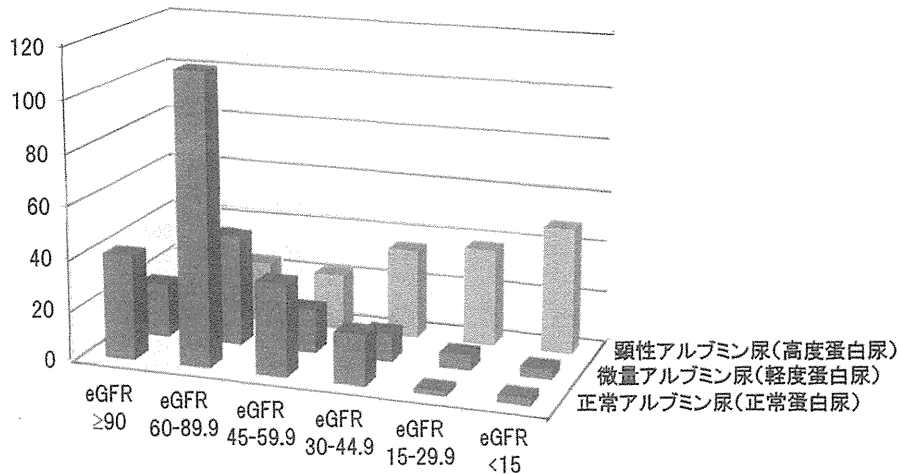
登録時患者背景と血液検査所見 (n=574)

- 性別 : 男性 372 例, 女性 202 例
- 腎生検施行 : 19 例
- 尿検体収集 : 321 例

検査項目	n					
年齢	573	64.8 ± 11.3	(23 - 93)		歳	
糖尿病罹病期間	507	14.1 ± 10.0	(1 - 50)		年	
BMI	537	24.9 ± 4.2	(15 - 40)		kg/m ²	
収縮期血圧	561	130.1 ± 18.3	(80 - 201)		mmHg	
拡張期血圧	573	73.2 ± 11.8	(40 - 120)		mmHg	
血清クレアチニン値	549	1.5 ± 1.5	(0.3 - 11.5)		mg/dl	
血清総蛋白値	549	6.9 ± 0.8	(3.7 - 9.1)		g/dl	
血清アルブミン値	543	3.9 ± 0.6	(1.4 - 6.1)		g/dl	
総コレステロール値	493	183.6 ± 44.5	(65 - 370)		mg/dl	
LDLコレステロール値	478	103.4 ± 32.8	(23 - 263)		mg/dl	
HDLコレステロール値	545	51.1 ± 17.9	(20 - 160)		mg/dl	
中性脂肪値	561	142.2 ± 91.6	(30 - 799)		mg/dl	
血糖値	571	150.0 ± 59.7	(50 - 431)		mg/dl	
ヘモグロビンA1c値	567	7.0 ± 1.4	(4.2 - 13.5)		%	
ヘモグロビン値	562	12.7 ± 2.1	(6.2 - 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 : 239例
- 12か月後: 175例
- 24か月後: 39例

6ヶ月後, 12ヶ月後の腎機能とアルブミン(蛋白)尿には 変化を認めなかった

	登録時		6か月後		12か月後	
収縮期血圧値	130.5	± 16.3	129.9	± 16.8	131.4	± 17.8
拡張期血圧値	74.4	± 11.2	73.6	± 10.2	74.3	± 10.7
血清Cr値	1.2	± 0.9	1.2	± 0.9	1.3	± 1.2
推算GFR値	61.1	± 25.8	60.1	± 25.6	59.7	± 26.2
血清総蛋白値	7.1	± 0.6	7.1	± 0.6	7.1	± 0.6
血清アルブミン値	4.0	± 0.5	4.0	± 0.5	4.1	± 0.5
総コレステロール値	181.5	± 44.1	197.4	± 42.6*	189.0	± 34.5
LDLコレステロール値	100.2	± 34.5	102.4	± 30.8	96.0	± 27.1
HDLコレステロール値	52.0	± 15.1	54.3	± 15.3	52.8	± 17.9
中性脂肪値	137.6	± 71.3	153.9	± 84.2	143.3	± 75.5
血糖値	149.6	± 58.4	154.5	± 62.8	155.9	± 56.9
ヘモグロビンA1c値	6.8	± 1.1	6.8	± 1.0	6.7	± 1.1
ヘモグロビン値	13.1	± 2.0	13.0	± 1.7	12.8	± 2.1
尿アルブミン/Cr比	157.9	± 353.5	116.0	± 252.4	134.9	± 282.6
尿蛋白/Cr比	2.1	± 3.2	2.2	± 2.9	1.7	± 2.0

* $P < 0.05$ vs. 登録時

イベント発生数

- 透析導入 : 12例
- 心血管疾患発症 : 4例
- 死亡 : 0例

ヘモグロビン低値と総コレステロール高値が 腎予後（透析導入）に関連する因子であった

Parameters	HR	(95% CI)	<i>p</i>
ヘモグロビン低値 (-1g/dl)	2.34	(1.519 - 3.617)	<0.01
総コレステロール高値 (+1mg/dl)	1.02	(1.008 - 1.032)	<0.01

※共変量:年齢, 性別, 糖尿病罹病期間, 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, 総コレステロール, 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。本レジストリーへの新規症例登録は終了致しましたが、定期的な経過観察のデータ入力を、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。



分科会 抄録

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。H24年度に、その評価項目及びスコア一表を作成した。また、その評価の助けとなる図譜も作成した。

本年度は、評価基準に従った症例の評価および臨床情報の収集と、解析を行う。現在までに、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理および臨床情報を8施設からそれぞれ、44例および67例（合計111例）の症例が収集された。

現時点の集計結果では、糖尿病性腎症の年齢、eGFR、尿蛋白の平均はそれぞれ、59.7歳、55.2ml/min/1.73m²、2.2 g/gCrであった。一方、腎硬化症の年齢、eGFR、尿蛋白の平均はそれぞれ、57.2歳、50.9ml/min/1.73m²、0.7 g/gCrであった。今回の解析では、腎予後、心血管イベントと関連する病理所見は抽出されなかった。

平成25年4月14日に本年度第一回病理ワーキンググループを行い、さらに多くの症例集積を行い、解析を進める方針となった。また、本年度中に診断のフローチャートを作成予定である。

また本会議では、糖尿病性腎症の病理学的定義案についても検討予定である。

糖尿病性腎症の病理診断基準案

「糖尿病性腎症は、糖尿病を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できる疾患である。血管病変を主体とする腎硬化症を合併してもよい。」

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：

木村 健二郎 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 283例（聖マリアンナ医科大学244名と金沢大学50名）の検体と臨床情報を用いて、L-FABP、アルブミンおよびNAGをIS015189, CAPシステムの精度管理・品質保証体制の整っている施設で集中測定した。本年度は、測定結果と臨床データと合わせて解析をすすめる予定である。さらに、本研究班のレジストリーを活用するなどして、より多数例での検討をすすめることとする。また、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の予後と尿中バイオマーカーの関係を解析するために、横断解析を班研究の最終年度までのデータを用いて行うことも計画している。

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た。本年度は、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模索していく予定である。

また、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、昨年度に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)を同定するとともに、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が得られ、組織における免疫組織学的な解析と照合し、糸球体内の発現の変化が確認できた。本年度は重症化防止にむけて、それらの経時的な変化を解析するとともに、臨床情報等とも合わせてPDETFs候補の絞り込みと、検証を続ける予定である。

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 (○木村, 安部, 今井)

平成
24
年度

早期発見、予後推測、治療法選択、薬剤有効性、合併症予測、予防の観点から

血液、尿、腎組織とし、目標試料数はそれぞれ200例

1)新規バイオマーカー開発の基盤研究

L-FABPの臨床的意義 (木村, 聖マリアンナ医科大学)
 プロテオーム、メタボローム解析 (丸山, 名古屋大学)
 尿エクソソーム解析 (安部, 徳島大学)

平成
25
年度

2)既知マーカーパネル化での検証

レジストリーにて収集されている尿検体を用いて検証する

平成
26
年度

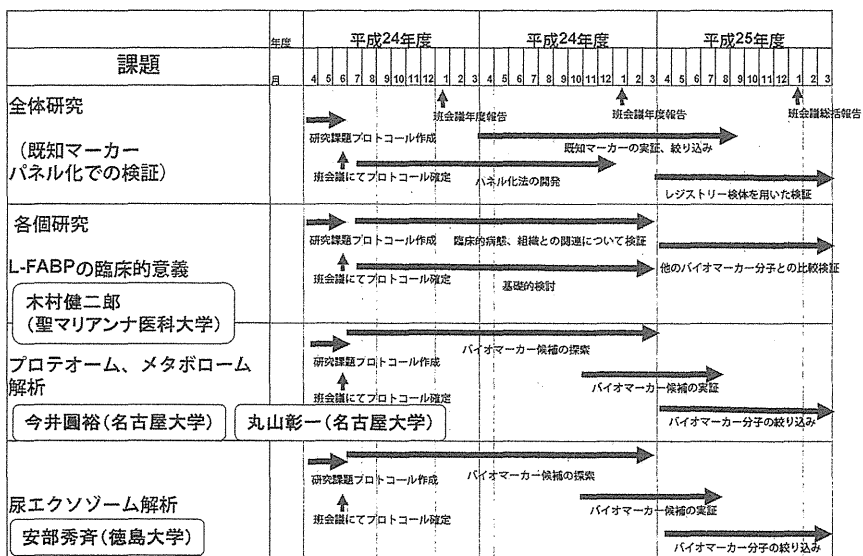
臨床応用にむけた検討

新規の臨床検査診断法として、特許申請、臨床応用への準備を目指す
 レジストリーにて収集されている尿検体を用いて検証する

最終目標

レジストリーで収集された尿検体を用いたバイオマーカーのvalidation
 腎生検例におけるバイオマーカーのvalidation

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 (○木村, 丸山, 安部)



分科会全体研究

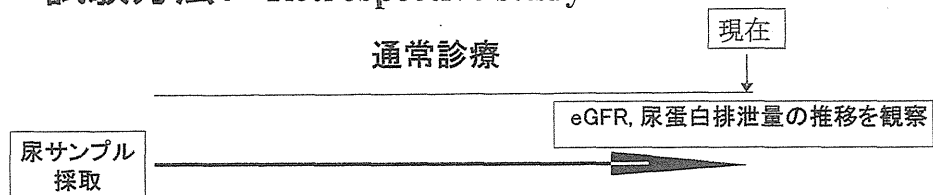
糖尿病性腎症および高血圧にともなう腎硬化症
における早期診断ならびに重症化防止のための
バイオマーカー開発(多施設共同研究)

方法

• 対象患者:294症例(聖マ大244例、金沢大50例)
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

1. 聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された臨床研究「慢性腎臓病における動脈硬化進行度の経時的観察研究」(本学承認番号:1156)に参加された被験者の尿および臨床情報
2. 本研究代表者の施設(金沢大学付属病院)に保存されている尿検体と患者情報

• 試験方法: Retrospective study



平成24年度の結果のまとめ

1. 聖マリアンナ医科大学244例、金沢大学50例の臨床情報と尿バイオマーカーをretrospectiveに解析した。
2. 横断解析では、CKDで尿中L-FABP、アルブミン、NAG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。
3. これのバイオマーカーと腎機能は相関しなかった。
4. 縦断解析では、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)で見た予後は、L-FABP、尿中アルブミン、ANG高値群で有意に悪かった。
5. ROC曲線による検討では、AUCは3つのバイオマーカーのうち、L-FABPが最も大きかった。
6. ハザード比は尿アルブミンが最も高値であったが、L-FABPが感度・特異度ともに高かった。

平成25年度の予定

今後、参加施設を増やし、疾患別の検討と、バイオマーカーの組み合わせの検討を行う。

分科会各個研究

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

名古屋大学医学部腎臓内科 丸山彰一

1. 研究の目的
糖尿病性腎症を早期に発見するための新規尿中バイオマーカーの探索に取り組む。
2. 研究テーマ
①糖尿病性腎症の病態および病期を反映する新しい代謝物バイオマーカーの同定
糖尿病性腎症の病期(無発症、ミクロアルブミン尿期、マクロアルブミン尿期)ごとの患者における血中メタボロームプロファイルを明らかにして、糖尿病性腎症の病期を鑑別するための血中代謝物バイオマーカーを同定する。
②糖尿病性腎症進行予測マーカーの探索
名古屋大学関連病院の尿蛋白が出ていない時期の糖尿病患者(糖尿病性腎症I期)の尿を検索し、5年後に尿蛋白が出た群(n=7)と、出なかった群(n>10)に分けて、バイオマーカーとなる尿中代謝物質の検索と同定を行う。
3. スケジュール
研究テーマ①:1年目でバイオマーカーを探索し、2年目以降でvalidationを行う。
研究テーマ②:1, 2年目で対象検体の収集を行い、3年目でメタボローム解析を行う。

平成24年度の結果のまとめ

1. 糖尿病性腎症のステージを鑑別に有用なバイオマーカー候補代謝物群(19物質)を同定した。
2. 同定された19物質は単独のAUCが概ね0.7以上であり、比較的良好な診断能を有していた。

平成25年度の予定

今後、より診断能の高い代謝物の組み合わせを検討する必要がある。

分科会各個研究

尿エクソゾーム解析による腎機能低下に強くリンクした候補
マーカーの探索
安部秀斉(徳島大学)

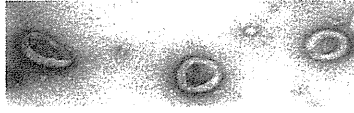
平成24年度の結果のまとめ

糖尿病によるPodocyte障害を反映するマーカー候補分子

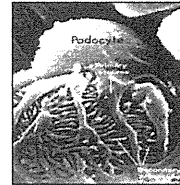
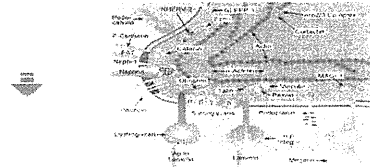
腎生検で糖尿病性腎症と診断

尿:採取

尿中exosome抽出



exosome内のpodocyte由来分子の同定



腎機能低下予測マーカーとしての検証

平成25年度の予定

糖尿病によるpodocyte障害を反映する として同定した数個の候補分子の経時的な変化を解析する。

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を（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。

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

平成 25 年度 診療水準向上に向けた重症度評価法の開発分科会
第 2 回ワーキンググループ会議

プログラム

日時：平成 25 年 8 月 25 日（日）15：00～17：00
場所：ステーションコンファレンス東京 402B

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 25 年度 診療水準向上に向けた重症度評価法の開発分科会
第 2 回ワーキンググループ会議 プログラム
平成 25 年 8 月 25 日 (日)

1. 挨拶

15 : 00～15 : 05
研究代表者 和田 隆志

15 : 05～15 : 10
分科会長 湯澤 由紀夫

2. 討議

I. 診断基準案、評価項目等について

- 1) 症例解析の経過報告 15 : 10～15 : 30
古市 賢吾
- 2) 糖尿病性腎症;腎硬化症の定義
- 3) 検体収集と今後の解析

II. ディスカッション

15 : 30～16 : 55

3. 事務連絡

今後の予定

16 : 55～17 : 00