

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 第 3 回班会議 プログラム
平成 25 年 11 月 17 日 (日)

1. 挨拶

13 : 00 ~ 13 : 10

研究代表者 和田 隆志
日本腎臓学会理事長 松尾 清一

2. 活動計画、報告

I. 全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用

13 : 10 ~ 13 : 25
清水 美保

II. 「診療水準向上にむけた重症度評価法の開発」分科会

13 : 25 ~ 14 : 35
湯澤 由紀夫
北村 博司
古市 賢吾

III. 「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

14 : 35 ~ 14 : 55
木村 健二郎
丸山 彰一
安部 秀斉

3. 事務連絡

今後の予定

14 : 55 ~ 15 : 00

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、575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おり、2013年10月末時点で240例の追跡データが登録されている。2年後のデータが登録された90例のデータを登録時と比較すると、尿アルブミン（蛋白）や腎機能の平均値には変化を認めなかった。しかしながら、症例別の経年変化については、尿アルブミン（蛋白）カテゴリーの増悪17例/改善4例であり、推算GFRカテゴリーの増悪8例/改善1例であった。イベント発生数は、透析導入が12例、心血管疾患発症が8例であった。腎予後（透析導入）関連因子は、ヘモグロビン低値、HDLコレステロール低値、総コレステロール高値であった。

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10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) 575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
藤田保健衛生大学病院	4
新潟大学医学部総合病院	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	575例

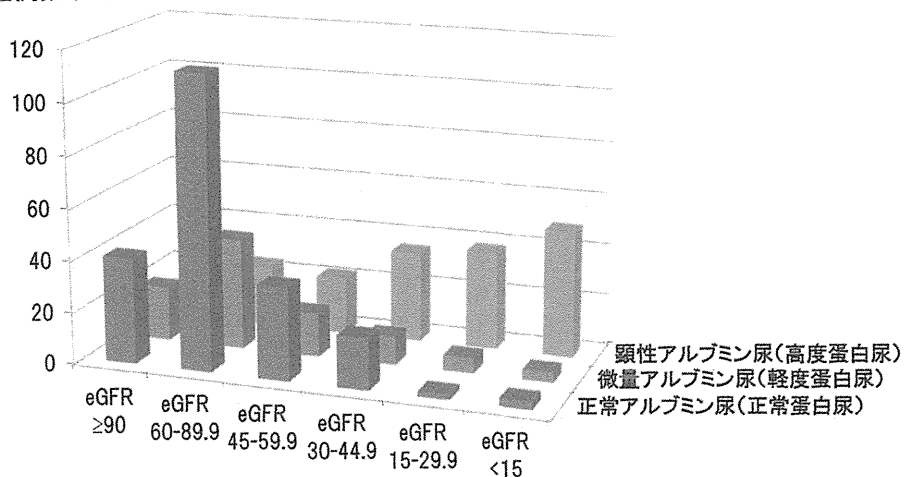
登録時患者背景と血液検査所見 (n=575)

- 性別 : 男性 372 例, 女性 203 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 : 240例
- 1年後 : 186例
- 2年後 : 90例

2年後の腎機能と尿アルブミン(蛋白)には 変化を認めなかった

	登録時	1年後	2年後
収縮期血圧値	129.7 ± 16.9	131.3 ± 17.6	129.7 ± 16.9
拡張期血圧値	74.9 ± 11.1	76.1 ± 10.2	74.9 ± 9
血清Cr値	1 ± 1.2	1.2 ± 1.3	1.3 ± 1.7
推算GFR値	66.3 ± 22.4	64.9 ± 24.4	63.1 ± 25.6
血清総蛋白値	7 ± 0.5	7.1 ± 0.5	7 ± 0.5
血清アルブミン値	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4
TCH値	191.9 ± 36.6	191.1 ± 30.6	188.3 ± 33.9
LDL-C値	106.4 ± 29.8	107.9 ± 25.6	110.6 ± 27.6
HDL-C値	52.1 ± 13.8	53.9 ± 15.5	55.7 ± 16.1
TG値	132.5 ± 64.7	145 ± 81	155 ± 111.5
血糖値	143.5 ± 54	155.3 ± 57.9	161.4 ± 62.2
HbA1c値	6.9 ± 0.9	7 ± 1.1	6.8 ± 1
Hb値	13.5 ± 1.5	13.3 ± 1.9	13.3 ± 1.7
尿アルブミン/Cr比	51 ± 160.7	100 ± 305.6	78.9 ± 203.1
尿蛋白/Cr比	2.1 ± 1.9	2.3 ± 2.4	3.2 ± 3.1

観察期間 2年で、尿アルブミン(蛋白)やeGFRカテゴリーが変化した症例が存在する

<尿アルブミン(蛋白)カテゴリーの変化(対象 61例)>--増悪 17例, 改善 4例
(A1, 42例; A2, 6例; A3, 13例)

- A1→A2/A3 : 15例(その後に, 5例はA1へと回復)
- A2→A3 : 2例(その後に, 1例はA1へと回復)
- A2→A1 : 2例
- A3→A1/A2 : 2例

<eGFRカテゴリーの変化(対象 87例)>--増悪 8例, 改善 1例
(G1/G2, 58例, G3 24例, G4/G5 5例)

- G1/G2→G3 : 6例(その後に, 1例はG1/G2へと回復)
- G3 →G4/G5 : 2例
- G3 →G1/G2 : 1例

イベント発生数

- 透析導入 : 12例
- 心血管疾患発症 : 8例
- 死亡 : 0例

ヘモグロビン低値, HDLコレステロール低値, 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)	p
ヘモグロビン低値 (-1g/dl)	3.00	(1.382 - 6.514)	<0.01
HDLコレステロール低値 (-1mg/dl)	1.16	(1.027 - 1.309)	<0.05
総コレステロール高値 (+1mg/dl)	1.05	(1.016 - 1.082)	<0.01

※共変量:年齢, 性別, 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), 糖尿病罹病期間, ヘモグロビンA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 総蛋白, 総コレステロール, LDLコレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, 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)

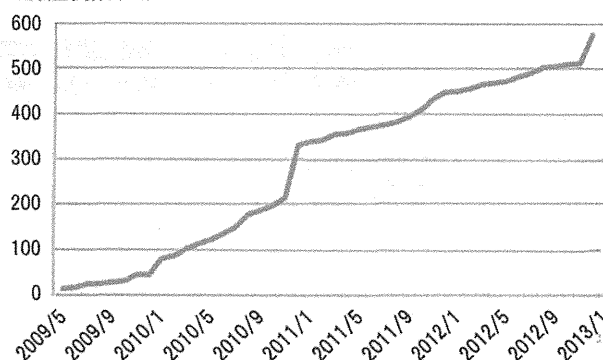
「糖尿病腎症例を対象とした予後, 合併症, 治療に関する観察研究」

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。

累積登録症例
575例

登録症例数(人)



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。本年度もこれまでに、3回の病理ワーキングを開催し、図譜に基づいて評価されたスコア表ならびに臨床データ表集計結果の解析と診断基準案の検討を行ってきた。

病理スコア表および臨床データ表は、現在までに10施設より、糖尿病性腎症 208例および腎硬化症 131例（合計 339例）の集積を得た。

糖尿病性腎症の病理所見のうち、滲出病変、メサンギウム融解、分節性硬化、IFTA、間質細胞浸潤は生検時および最終観察時のeGFRと相関した。このうち、滲出病変、メサンギウム融解は血圧の影響を、滲出病変、メサンギウム融解、IFTAは、eGFRと蛋白尿の影響を受けることが確認された。一方、高血圧性腎硬化症に関しては、IFTA、細胞浸潤、硝子化が生検時および最終観察時のeGFRと相関した。これらの因子は、血圧やGFR、および蛋白尿の影響を受けないことが確認された。また、それら因子を組み合わせ、予後を推測する病理スコアリングの試みを行っている。

また、これら検討結果に基づいて糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の診断指針について検討中である。

糖尿病性腎症の病理診断指針(案)

診断指針は以下の4つより構成される。

1. 糖尿病性腎症の定義
1. 病理所見の定義が付いた病理アトラス
2. 予後を反映する病理スコア
3. 臨床フローチャート

糖尿病性腎症の定義(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と定義される。

•血管病変を主体とする腎硬化症を合併してもよい。

注1;腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡所見としてびまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化が認められる。

注2;電子顕微鏡所見における糸球体基底膜および尿細管基底膜の肥厚は参考となる。

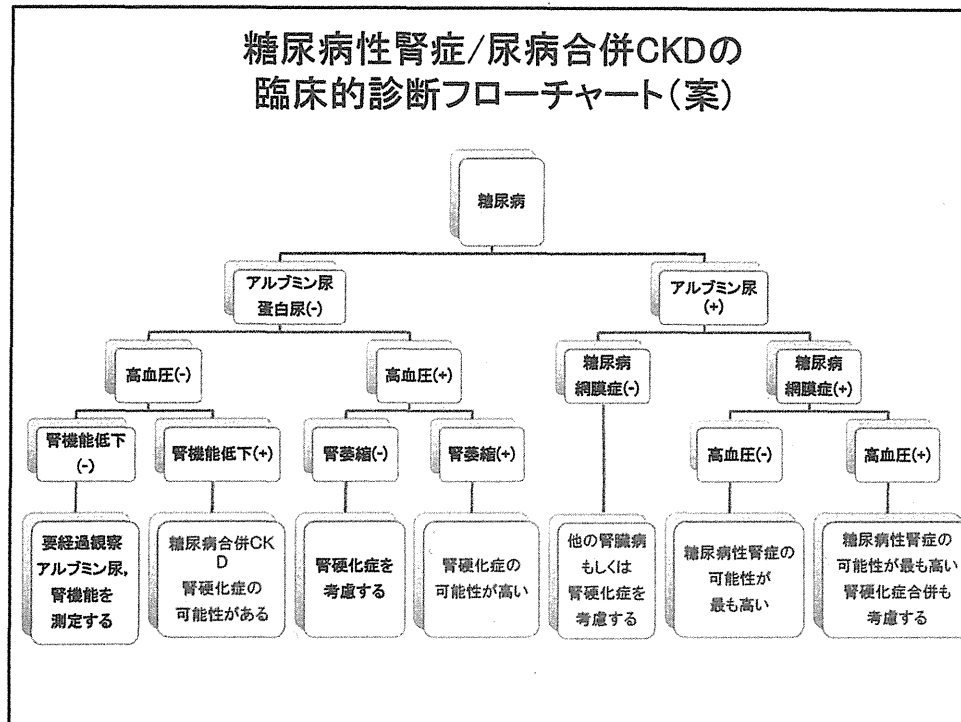
注3;結節性病変、滲出性病変、メサンギウム融解、分節性硬化、間質線維化・尿細管萎縮、間質細胞浸潤が糖尿病性腎症の腎予後に関連する因子である。

注4;病理学的所見が得られ無い場合は、糖尿病合併慢性腎臓病の臨床的診断フローチャートを参考にする。

注5;網膜症など糖尿病合併症を参考にする。

注6;診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

糖尿病性腎症/尿病合併CKDの 臨床的診断フローチャート(案)



高血圧性腎硬化症の病理診断指針(案)

診断指針は以下の3つより構成される。

1. 高血圧性腎硬化症の定義
1. 病理所見の定義が付いた病理アトラス
1. 臨床フローチャート

高血圧性腎硬化症の定義(案)

・高血圧性腎硬化症は、高血圧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。

注1;高血圧の基準値は、診察室血圧で140/90mmHg以上とする。

注2;高血圧性腎硬化症の病理所見として、全節性硬化、動脈硬化(細動脈硝子化、内膜肥厚)、間質線維化・尿細管萎縮がみられる。

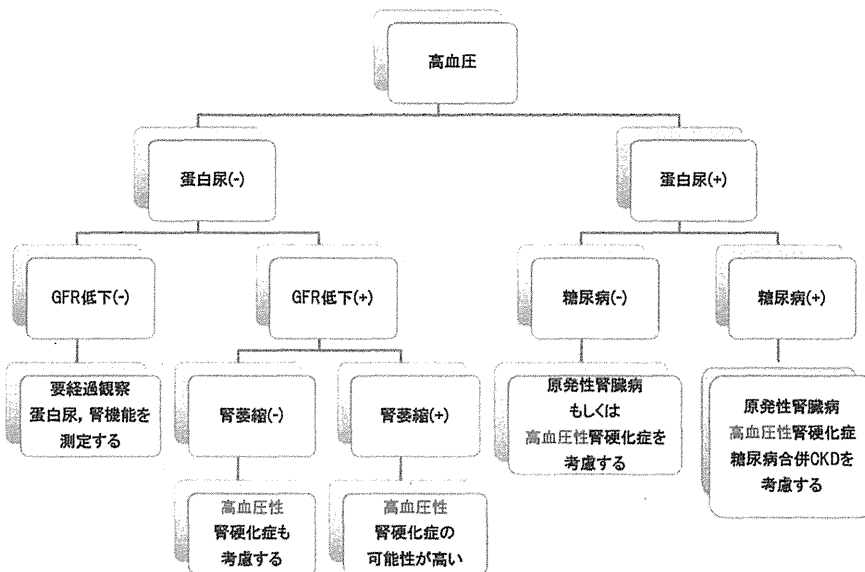
注3;病理学的所見が得られ無い場合は、臨床的診断フローチャートを参考にする。

注4. 高血圧性眼底所見なども参考にする。

注5. 診断に苦慮する場合には、専門医に相談する事を推奨する。

注6. 高血圧を伴わない場合でも、老化、虚血などで腎硬化症を呈することがある。

高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート(案)



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、平成24年度は、糖尿病性腎症および腎硬化症 283例の検体と臨床情報を用いて、L-FABP、アルブミンおよびNAGを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 (SRL) で集中測定した。複合エンドポイント (心腎予後) に関するハザード比は尿アルブミンが最も高値であったが、感度・特異度ともに優れているのはL-FABPであった。平成25年度は、平成24年度に測定した患者群の経時的 (観察期間平均3.7年) な尿621検体を用いて、同一バイオマーカーを同様な方法で測定する。その上で、バイオマーカーの経時変化と予後との関係を明らかにすることを試みる。

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の血清代謝物から19の候補代謝物を同定した。本年度はバイオマーカーセットを解析した。未知の物質を含む5個の代謝物を採用した際、糖尿病性腎症診断におけるROC曲線のAUCは0.927であった。また4種類の既知の代謝物 (aspartic acid, SDMA, azelaic acid, galactaric acid) のみを採用した場合も0.844という高いAUCが得られた。今後、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、糖尿病性腎症患者の重症化防止にむけて、不可逆的な腎機能低下を予測する尿中バイオマーカーとして、尿中エクソソーム内のポドサイト由来タンパク質群 podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs) を4つ同定した。また、エクソソーム抽出という複雑な過程を省略して、これらPDSTFsを測定する方法を開発し、診断薬メーカーとの共同研究にて、測定キットを作成中である。

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)

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

平成
24
年度

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

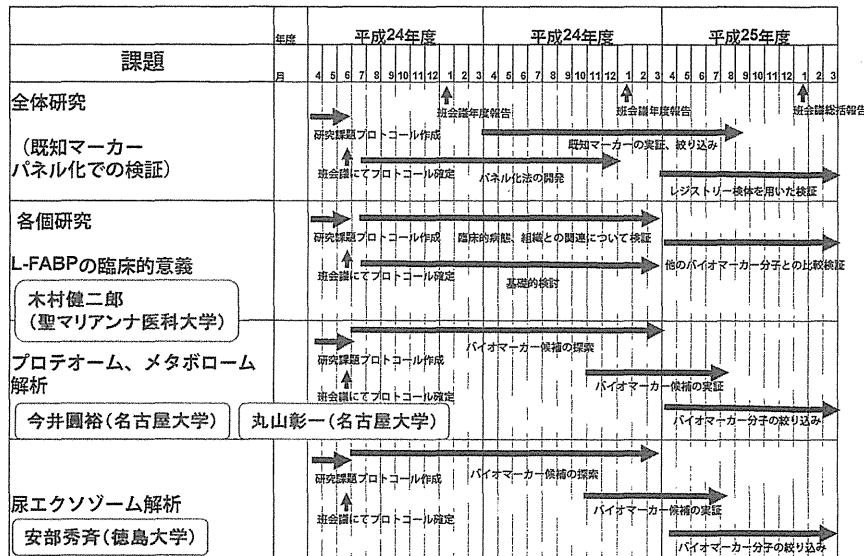
臨床応用にむけた検討

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)

平成24年度の結果

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. 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(観察期間平均3.7年)は、L-FABP、尿中アルブミン、ANG高値群で有意に悪かった。
3. 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。
4. 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

平成24年度に測定した患者群の経時的(観察期間平均3.7年)な尿622検体を用いて、同一バイオマーカーを同様な方法で測定する。その上で、バイオマーカーの経時変化と予後(複合エンドポイント)との関係を明らかにすることを試みる。

症例数 (人)	210
尿検体数 (検体)	621
性別 (男/女、人)	128/82
Follow up開始時年齢 (mean ± SD) (median、25–75% interquartile range)	65.4 ± 11.6 (67.0、40 - 76)
Follow up開始時eGFR (mean ± SD) (median、25–75% interquartile range)	51.7 ± 24.1 (55.0、42 - 78)
Follow up期間(months) (mean ± SD) (median、25–75% interquartile range)	31.6 ± 15.4 (33.0、31 - 36)
outcome	透析導入14人、死亡3人

原疾患	N (人)
高血圧、腎硬化症	137
慢性糸球体腎炎	36
糖尿病	23
原発性ネフローゼ症候群	3
ADPKD	2
悪性高血圧	2
間質性腎炎	2
腎摘後(外傷、腫瘍)	2
低形成腎	1
TTP	1
SLE	1

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

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、マイ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。

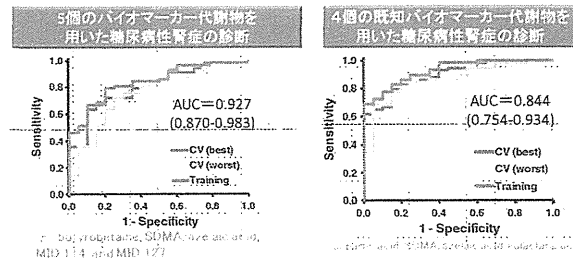
3. スケジュール

1年目でバイオマーカーを探索し、2年目で候補分子の組み合わせ解析を行う。

3年目以降でvalidation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から未知の物質を含む5個の代謝物を採用した場合、糖尿病性腎症診断におけるROC曲線のAUCは0.927であった。
2. 4種類の既知の代謝物(aspartic acid, SDMA, azelaic acid, galactaric acid)のみを採用した場合も0.844という高いAUCが得られた。



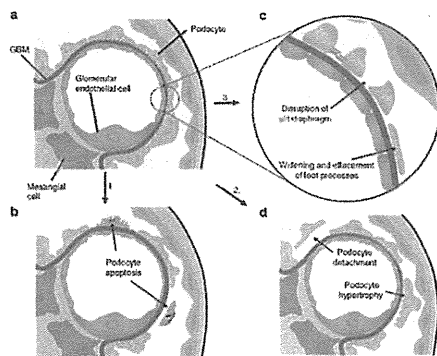
平成26年度の予定

今後、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。さらに、今回得られた結果のvalidationも行う予定である。

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)

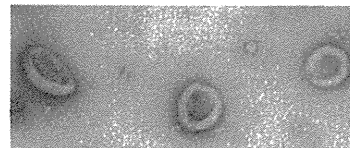
糖尿病におけるpodocyte障害



糖尿病によるPodocyte障害を
反映するマーカー候補分子

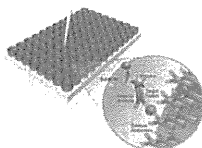
尿:採取

尿中exosome



podocyte-derived signal transduction factors
(PDSTFs)の同定

測定キット作成中



事務連絡

【今後のスケジュールまとめ】 詳細は下記をご参照ください

	合同研究成果発表会 (平成 26 年 1 月 26 日)	研究報告書作成		経理書類
提出物	抄録	研究報告書	刊行物リスト 論文別刷り	経理書類一式
ご担当	湯澤 先生 木村 先生	以下に記載 (※)	全員	各 研究分担者
締め切り	12 月 16 日 (月)	1 月 20 日 (月)		3 月 24 日 (月)

1. 合同研究成果発表会

ご担当；分科会長、事務局

締め切り；平成25年12月16日（月）

内容：成果の概要と成果の詳細を分科会ごとにまとめてください。

なお、資料のうち、知的財産権上、公表に問題のある箇所につきましては、事前に削除戴いた資料を作成ください。

■研究課題名

■研究分担者・研究協力者(氏名・所属)

■背景・目的

■方法

■結果

■考察

1200 字程度の文章で具体的に記載、重要な図表とその簡潔な解説文

2. 研究報告書作成

※ご担当について

	ご担当
病理分科会	湯澤 由紀夫先生 はじめ 可能であれば皆様
バイオマーカー分科会	木村 健二郎先生、丸山彰一先生、 安部秀斉先生、森 潔先生、山本 格先生
全体研究	事務局

内容；研究班の活動に沿った成果の概要、字数制限なし
刊行物リスト、論文別刷りについては、研究分担者・協力者全員にご提出をお願い申し上げます。

詳細は、様式とともに追ってメールにてご依頼申し上げます。

締め切り；平成26年1月20日（月）

3. 会計報告

対象；各 研究分担者

締め切り；平成26年3月24日（月） 郵送必着

その他のお願い

- 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。

分担者の先生方へ

- 研究分担金は必ず年度内に使用を終えてください。

協力者の先生方へ

- 研究協力者の研究費使用については、平成25年12月20日（金）必着にて、依頼書をご提出ください。締め切り厳守にて、ご協力お願い申し上げます。

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 4 回ワーキンググループ会議

プログラム

日時：平成 26 年 1 月 26 日（日）10：00～12：00
場所：一橋記念講堂（学術総合センター）201 号室

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