

平成25年度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」
全体研究

【研究課題名】 糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析

【研究代表者・研究分担者・研究協力者】

研究代表者	和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
研究分担者	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
	松尾 清一	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学
	羽田 勝計	旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野
	湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科学
	佐藤 博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
	鈴木 芳樹	新潟大学保健管理センター
	北村 博司	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部
	木村健二郎	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
	丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学
	安部 秀斉	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野
研究協力者	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
	古市 賢吾	金沢大学附属病院血液浄化療法部

【背景・目的】

透析医学会の報告によると、2012年の新規透析導入患者の原疾患は、糖尿病性腎症が44.1%、腎硬化症が12.3%を占めており、糖尿病性腎症例ならびに高血圧、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。しかしながら、本邦では、糖尿病性腎症例の実態把握のための症例登録システム(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。

この課題を解決するために、本研究班は、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の保存を含めて、長期経過観察可能なレジストリーシステムの運用を継続・拡充することにより、病態解明、予後改善や有効な治療法開発につながることを目的とした。

【方法】

2009年より開始された「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))」の運用を引き継ぎ、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携して、長期に利用可能なデータベースとして整備した。

本レジストリーは、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症例を対象とし、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることを特色としている。この臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を検討した。

【結果】

本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリー（JDN-CS）は、日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの二次研究として構築・拡充された。本レジストリーには、2013年10月末までに17施設から575例が登録された。登録症例の内訳は、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例が登録されていることが確認された。

本レジストリーは定期的な経過観察を行う計画となっており、2013年10月末までに240例の経時データが登録された。観察開始時との比較で、1年経過後ならびに2年経過後の尿アルブミン（尿蛋白）や推算GFR値の平均値には変化を認めなかったが、観察期間2年を経過した症例のうち、アルブミン（尿蛋白）カテゴリーの変化は61例中増悪17例／改善4例であり、推算GFR値カテゴリーの変化は59例中増悪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、死亡が0例であった。多変量解析では、透析導入に関連する臨床因子として、ヘモグロビン低値、HDLコレステロール低値、non HDLコレステロール高値が抽出された。今後も経時データの集積を継続し、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。

このレジストリーは、臨床的、疫学的、ならびに病理学的な研究と密接に関連させて、推進するものとする。さらに、腎生検施行例を含むレジストリー登録例の尿検体を用いた、バイオマーカーのvalidationも進行している。

【考察】

本研究の取り組みにより、尿検体の保存を含み、長期経過観察が可能な、本邦の糖尿病性腎症レジストリーが構築・拡充された。症例登録は、当初の予定通り、腎症前期から顕性腎症にいたる幅広い病期の糖尿病性腎症の実態を把握する形で進められた。また、尿検体の保存も進められた。

このレジストリーの取り組みを通じて、病態解明、予後改善や有効な治療法開発に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。今後も経時データの集積を継続し、日本腎臓学会や関連学会と密接に連携して、本邦の糖尿病性腎症の病態解析、予後評価を行う予定である。さらに、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、既知および新規バイオマーカー候補のvalidationも順調に進行している。

平成25年度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」
病理分科会

【研究課題名】 診療水準向上にむけた重症度評価法の開発

研究分担者 湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
北村 博司 千葉東病院臨床研究センター 腎病理研究部

研究協力者：

荒木 信一 滋賀医科大学内科学講座 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
岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座 腎臓病態内科学領域
上杉 憲子 筑波大学医学医療科 腎血管病理
上田 善彦 獨協医科大学越谷病院 病理部
乳原 善文 虎の門病院分院 腎センター内科・リウマチ膠原病科
古波蔵健太郎 琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター
中山 昌明 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・腎臓内科学分野腎臓内科学部門
西野 友哉 長崎大学病院 第二内科
馬場園哲也 東京女子医科大学糖尿病センター
原 茂子 原プレスセンタークリニック
久野 敏 福岡大学医学部 病理
守屋 達美 北里大学医学部内分泌代謝内科学
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック

【背景・目的】

末期腎不全にて透析治療を必要とする症例数は増加の一途であり、末期腎不全への進展を阻止するための研究は社会的、医学的そして医療経済的に重要な課題である。末期腎不全に至る原因として、糖尿病性腎症と腎硬化症は近年増加傾向にある重要な病態である。本分科会では腎生検および臨床的検査結果等を用い、糖尿病性腎症および腎硬化症の進展機序の解明と予後解析を行う。

【方法】

初年度に本分科会で作成された腎病理アトラスを伴った病理診断指針に従って判定された病理ス

コアと、臨床データシートを収集した。収集されたデータをまとめ、臨床病理学的視点から解析を行った。また、腎生検をしない症例も診断可能な臨床診断フローチャートの作成も試みた。

【結果】

病理スコア表および臨床データ表により、現在までに11施設より、糖尿病性腎症 219例および腎硬化症 167例（合計 386例）のデータが集積した。腎生検時の臨床的特徴は、糖尿病性腎症では腎硬化症に比して、尿蛋白が多く、血清クレアチニン、総蛋白、アルブミンが低値で総コレステロールが高値であることであった。

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と関連した。このうち、滲出病変、メサンギウム融解は収縮期血圧の影響を、分節性糸球体硬化は、年齢とBMIの影響を受けることが確認された。一方、一部の病理所見は、腎生検時の蛋白尿の程度と関連したが、生検後の経時的蛋白尿と関連する病理所見は無かった。くわえて、糖尿病罹病期間は結節性病変とメサンギウム融解に関連した。

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と関連した。これらの因子のうち細胞浸潤は、年齢、BMI、血圧の影響を受けることが確認された。

観察期間中の、透析導入、心血管イベント、総死亡は、糖尿病性腎症でそれぞれ18.0%、15.7%、5.6%、腎硬化症でそれぞれ2.0%、6.2%、0.7%であった。重回帰分析では、透析導入に対して基底膜二重化と糸球体肥大が、心血管イベントに対しては結節性病変が予後関連病理因子として挙げられたが、ROC曲線の解析では、その影響は小さかった。そこで、その他の病理因子を組み合わせることで予後を推測する病理スコアリングの試みを行っている。さらに、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症に関して、臨床的に診断可能なフローチャート案が作成されている。

【考察】

昨年度作成された、病理アトラスを伴った病理スコア表と臨床データ表を基に、症例の集積を得た。症例数は、ほぼ当初の予定の各群200例、合計400例に近い症例集積となっている。これらのデータ解析により、予後と関連する病理所見、それに影響する臨床指標が明らかにされた。

現在これらの解析結果を基に、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理診断基指針を作成すると共に、臨床診断のためのフローチャートを作成している。

平成25年度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」

バイオマーカー分科会

【研究課題名】 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

【研究分担者・研究協力者】

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
	丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学
	安部 秀斉	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 腎臓内科学分野
研究協力者	森 潔	京都大学大学院医学研究科・内分泌代謝内科
	山本 格	新潟大学大学院腎研究施設 構造病理学分野

【背景・目的】

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いくことを目的とする。

【方法】

分科会の全体研究として、平成24年度以降は、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。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。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)を進める。

【結果】

全体研究として、異常値が持続する場合、尿中アルブミン、L-FABPおよびNAGはそれぞれ、イベント(ESRDもしくはCVDによる入院・死亡)発症率が24.3%→27.0%、30.8%→47.5%、22.6%→26.3%と増加した。尿中アルブミンとL-FABPは、経過中に異常から正常となった場合には、予後が改善する可能性あり、また、尿中L-FABPは正常より異常となった場合には、異常が持続した群と同様の高リスクとなる可能性が示された。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。特に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。

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。

【考察】

全体研究では、今後、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予定である。

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、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、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。

市民公開講座

～腎臓病・糖尿病とともに生きる～

とき
9/29日

12:00開場 13:00開演
[15:25終了予定]

近ごろ「高血圧が続く」「タンパク尿が出ている」などといった症状はありませんか。腎臓病の症状は悪くなってもあまり自覚症状がなく見過ごされるケースが多くあります。腎臓病の早期発見と治療を呼びかける専門医による講演会を開催します。日常の注意点から治療方法まで、役立つ情報が満載です。

ところ **朝日ホール**

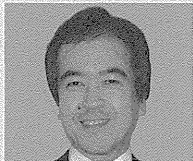
名古屋市中区栄1-3-3 朝日会館15階
* 地下鉄東山線・鶴舞線「伏見」駅下車
7番出口を西へ徒歩3分
* JR「名古屋」駅下車徒歩15分

主な内容

* 腎臓病の各専門医による講演
* 食品サンプリング・
展示ブースの設置



安田 宣成先生



和田 隆志先生



丸山 彰一先生



望月 俊雄先生



鈴木 富夫先生

プログラム
講演 1
13:05
講演 2
13:20
13:50
講演 3
14:10
講演 4
14:40
講演 5
14:55

「あなたの腎臓、大丈夫?」(15分)

名古屋大学 准教授 安田 宣成先生

「糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう!」(30分)

金沢大学 血液情報統御学 教授 和田 隆志先生

～ 休憩 (20分) ～

「腎炎・ネフローゼってどんな病気?」(30分)

名古屋大学 腎臓内科 准教授 丸山 彰一先生

「まんがで知る多発性嚢胞腎」(15分)

東京女子医科大学 腎臓内科 講師 望月 俊雄先生

「腎臓にやさしい食事」(30分)

名古屋大学 栄養管理部 副部長 鈴木 富夫先生

応募方法

郵便番号、住所、氏名、年齢、電話番号、参加希望人数(5名様まで)を明記の上、往復はがき、FAX、e-mailのいずれかで下記のとおり先までお送りください。
※往復はがきで応募の方は、返信用はがきにもあなたの郵便番号、住所、氏名を記入。

あて先

◎往復はがき 〒466-8550
名古屋市昭和区鶴舞65番地
名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科
「腎臓病・糖尿病セミナー」係

◎FAX 052-744-2209

◎e-mail

jin-shogai@med.nagoya-u.ac.jp

※応募締め切り/9月20日(金)必着

応募多数の場合は抽選とします。

当選者の発表は招待状の発送をもってかえさせていただきます。

※お送りいただきました個人情報は、名古屋大学でとりまとめ、案内状の発送および個人を特定しないデータとして利用させていただきます。

セミナー参加者
300名様無料ご招待!

お問い合わせ先

名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科
TEL(052)741-2111(代表)
◎午前9時～午後5時(土・日・祝を除く)

◎主催/厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服(難治性疾患克服)研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」班/厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服(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」班

◎後援/朝日新聞社広告部

※プログラム及び講師につきましては変更する場合がありますので、あらかじめご了承ください。

