

薬剤性腎障害の解析:組織学的分類

| | 症例数 | % | 群内% |
|----------------------|------------|--------------|-------|
| I. 急性間質性腎炎 | 60 | 26 | |
| 急性間質性腎炎 | 53 | 22.9 | 88.3 |
| 急性尿細管壊死 | 7 | 3.0 | 11.7 |
| II. 慢性間質性腎炎 | 55 | 23.8 | 100.0 |
| III. 糸球体疾患 | 67 | 29.0 | |
| 限性腎症 | 38 | 16.5 | 56.7 |
| 微小糸球体変化 | 8 | 3.5 | 11.9 |
| メサンギウム増殖性糸球体腎炎 | 8 | 3.5 | 11.9 |
| 巣状分節性糸球体硬化症 | 4 | 1.7 | 6.0 |
| 半月体形成性慢性糸球体腎炎 | 4 | 1.7 | 6.0 |
| 管内増殖性糸球体腎炎 | 2 | .9 | 3.0 |
| 慢性増殖性糸球体腎炎(II型/III型) | 3 | 1.3 | 4.5 |
| IV. 硬化性変化 | 18 | 7.8 | |
| 硬化性糸球体腎炎 | 4 | 1.7 | 22.2 |
| 腎硬化症 | 14 | 6.1 | 77.8 |
| V. その他 | 24 | 10.4 | |
| 移植腎 | 1 | .4 | |
| その他(備考入力) | 23 | 10.0 | |
| 不明 | 7 | 3.0 | |
| 合計 | 231 | 100.0 | |

薬剤性腎障害:組織学的分類

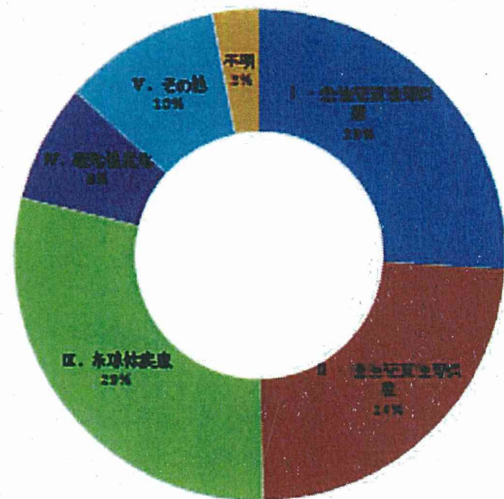


図3:病理組織診断(カテゴリー別・疾患内訳)

薬剤性腎障害の解析:J-RBR登録組織診断別年齢分布

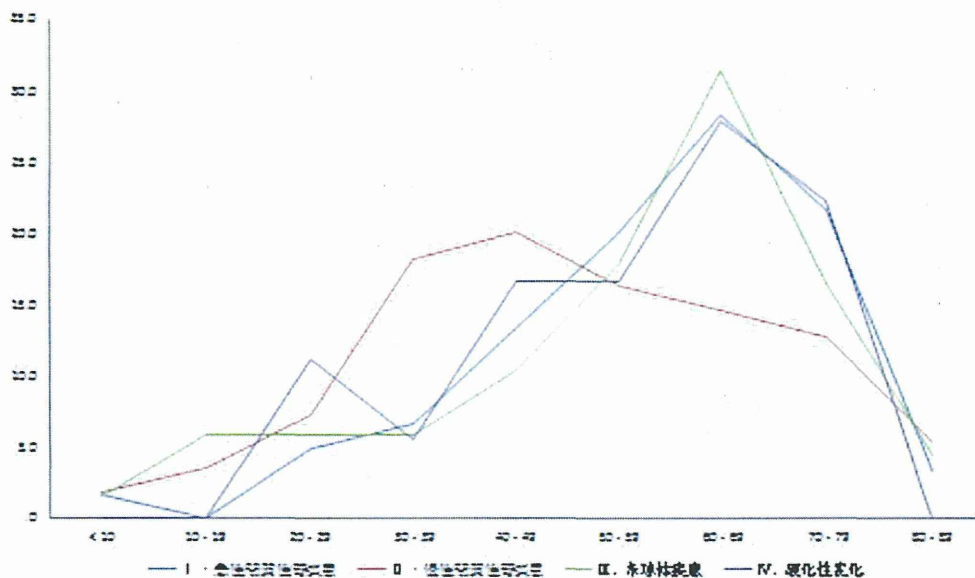


図4:各病理組織分類による年齢層分布

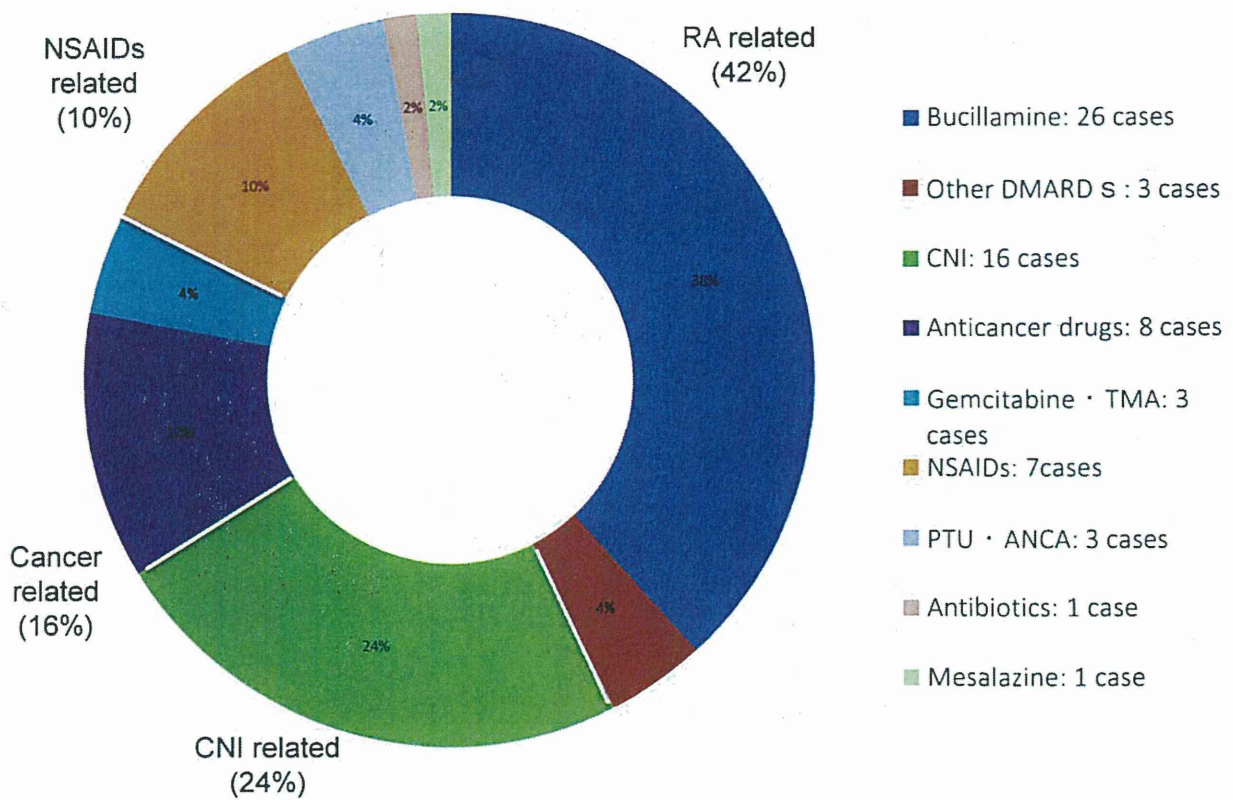


図5：原因疾患・薬剤登録数

表1：薬剤性腎障害：登録数と年齢層・性別頻度 (%)

| Age | Total | | Male | | Female | |
|--------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Cases | % | Cases | % | Cases | % |
| < 10 | 4 | 0.65 | 2 | 0.51 | 2 | 0.90 |
| 10 - 19 | 11 | 0.72 | 9 | 1.04 | 2 | 0.30 |
| 20 - 29 | 16 | 1.00 | 6 | 0.81 | 10 | 1.17 |
| 30 - 39 | 20 | 0.98 | 8 | 0.81 | 12 | 1.13 |
| 40 - 49 | 31 | 1.58 | 19 | 1.82 | 12 | 1.32 |
| 50 - 59 | 41 | 1.67 | 23 | 1.56 | 18 | 1.83 |
| 60 - 69 | 57 | 1.78 | 34 | 1.71 | 23 | 1.91 |
| 70 - 79 | 43 | 1.83 | 20 | 1.44 | 23 | 2.40 |
| 80 - 89 | 8 | 1.47 | 1 | 0.37 | 7 | 2.54 |
| Total | 231 | 1.42 | 122 | 1.33 | 109 | 1.53 |

表2：薬剤性腎障害：登録カテゴリー・臨床診断・性別分類（％）

| レジストリー登録カテゴリー | 総計 | | 男 | | 女 | |
|-------------------------------------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| | 症例数 | ％ | 症例数 | ％ | 症例数 | ％ |
| J-RBR | 224 | 97.0 | 116 | 95.1 | 108 | 99.1 |
| J-KDR（腎生検未実施のネフローゼ症候群，RPGN・血管炎，PKD） | 7 | 3.0 | 6 | 4.9 | 1 | .9 |
| 合計 | 231 | 100.0 | 122 | 100.0 | 109 | 100.0 |
| 臨床診断 | 症例 | ％ | 症例 | ％ | 症例 | ％ |
| 薬剤性腎障害 | 118 | 51.1 | 73 | 59.8 | 45 | 41.3 |
| ネフローゼ症候群；薬剤性腎障害 | 37 | 16.0 | 18 | 14.8 | 19 | 17.4 |
| 慢性腎炎症候群；薬剤性腎障害 | 37 | 16.0 | 17 | 13.9 | 20 | 18.3 |
| 急速進行性腎炎症候群；薬剤性腎障害 | 19 | 8.2 | 6 | 4.9 | 13 | 11.9 |
| 急性腎炎症候群；薬剤性腎障害 | 6 | 2.6 | 2 | 1.6 | 4 | 3.7 |
| ネフローゼ症候群 | 5 | 2.2 | 3 | 2.5 | 2 | 1.8 |
| 慢性腎炎症候群 | 4 | 1.7 | 2 | 1.6 | 2 | 1.8 |
| 反復性または持続性血尿；薬剤性腎障害 | 2 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 |
| その他（備考入力） | 2 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 |
| 急性腎不全；薬剤性腎障害 | 1 | 0.4 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| 合計 | 231 | 100.0 | 122 | 100.0 | 109 | 100.0 |

表3：病理組織診断（カテゴリー別・疾患内訳）

| | 症例数 | ％ |
|---------------------|-----|------|
| I. 急性間質性腎疾患 | 60 | 26 |
| 急性間質性腎疾患 | 53 | 22.9 |
| 急性尿細管壊死 | 7 | 3.0 |
| II. 慢性間質性腎疾患 | 55 | 23.8 |
| III. 糸球体疾患 | 67 | 29.0 |
| 膜性腎症 | 38 | 16.5 |
| 微小糸球体変化 | 8 | 3.5 |
| メサングウム増殖性糸球体腎炎 | 8 | 3.5 |
| 巣状分節性糸球体硬化症 | 4 | 1.7 |
| 半月体形成性壊死性糸球体腎炎 | 4 | 1.7 |
| 管内増殖性糸球体腎炎 | 2 | .9 |
| 膜性増殖性糸球体腎炎（I型，III型） | 3 | 1.3 |
| IV. 硬化性変化 | 18 | 7.8 |
| 硬化性糸球体腎炎 | 4 | 1.7 |
| 腎硬化症 | 14 | 6.1 |

| | | |
|-----------|-----|-------|
| V. その他 | 24 | 10.4 |
| 移植腎 | 1 | .4 |
| その他（備考入力） | 23 | 10.0 |
| 不明 | 7 | 3.0 |
| 合計 | 231 | 100.0 |

表 4：病理組織別臨床診断の対応

| 臨床診断分類/病理診断分類 | 急性間質性腎疾患 | | 慢性間質性腎疾患 | | 糸球体疾患 | | 硬化性変化 | | その他 | |
|-------------------|----------|------|----------|------|-------|------|-------|------|-----|------|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 薬剤性腎障害 | 42 | 70.0 | 31 | 56.4 | 16 | 23.9 | 8 | 44.4 | 14 | 58.3 |
| 急性腎不全;薬剤性腎障害 | 1 | 1.7 | | | | | | | | |
| ネフローゼ症候群;薬剤性腎障害 | 1 | 1.7 | 3 | 5.5 | 26 | 38.8 | 5 | 27.8 | 2 | 8.3 |
| 慢性腎炎症候群;薬剤性腎障害 | 2 | 3.3 | 12 | 21.8 | 14 | 20.9 | 5 | 27.8 | 4 | 16.7 |
| 急速進行性腎炎症候群;薬剤性腎障害 | 10 | 16.7 | 6 | 10.9 | 2 | 3.0 | | | 1 | 4.2 |
| 急性腎炎症候群;薬剤性腎障害 | 3 | 5.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.5 | | | 1 | 4.2 |
| ネフローゼ症候群 | | | | | 4 | 6.0 | | | 1 | 4.2 |
| 慢性腎炎症候群 | 1 | 1.7 | 1 | 1.8 | 1 | 1.5 | | | 1 | 4.2 |
| 反復性・持続性血尿;薬剤性腎障害 | | | 1 | 1.8 | 1 | 1.5 | | | | |
| その他（備考入力） | | | | | 2 | 3.0 | | | | |
| 合計 | 60 | 100 | 55 | 100 | 67 | 100 | 18 | 100 | 24 | 100 |

表 5-1：病理組織分類による主要 4 群の臨床指標（性別・年齢層）

| 性別 | 急性間質性腎疾患 | | 慢性間質性腎疾患 | | 糸球体疾患 | | 硬化性変化 | |
|---------|----------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 男 | 30 | 50.0 | 29 | 52.7 | 27 | 40.3 | 14 | 77.8 |
| 女 | 30 | 50.0 | 26 | 47.3 | 40 | 59.7 | 4 | 22.2 |
| 合計 | 60 | 100.0 | 55 | 100.0 | 67 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| 年齢層 | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| < 10 | 1 | 1.7 | 1 | 1.8 | 1 | 1.5 | 0 | .0 |
| 10 - 19 | 0 | .0 | 2 | 3.6 | 4 | 6.0 | 0 | .0 |
| 20 - 29 | 3 | 5.0 | 4 | 7.3 | 4 | 6.0 | 2 | 11.1 |
| 30 - 39 | 4 | 6.7 | 10 | 18.2 | 4 | 6.0 | 1 | 5.6 |
| 40 - 49 | 8 | 13.3 | 11 | 20.0 | 7 | 10.4 | 3 | 16.7 |
| 50 - 59 | 12 | 20.0 | 9 | 16.4 | 12 | 17.9 | 3 | 16.7 |
| 60 - 69 | 17 | 28.3 | 8 | 14.5 | 21 | 31.3 | 5 | 27.8 |

| | | | | | | | | |
|---------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|
| 70 - 79 | 13 | 21.7 | 7 | 12.7 | 11 | 16.4 | 4 | 22.2 |
| 80 - 89 | 2 | 3.3 | 3 | 5.5 | 3 | 4.5 | 0 | .0 |
| 合計 | 60 | 100.0 | 55 | 100.0 | 67 | 100.0 | 18 | 100.0 |

表 5-2 : 病理組織分類による主要 4 群の臨床指標 (検尿所見)

| | 急性間質性腎疾患 | | 慢性間質性腎疾患 | | 糸球体疾患 | | 硬化性変化 | |
|----------------|----------|-------|----------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 尿蛋白定性 | | | | | | | | |
| (-) | 17 | 28.3 | 14 | 25.5 | 6 | 9.0 | 3 | 16.7 |
| (+/-) | 6 | 10.0 | 10 | 18.2 | 4 | 6.0 | 2 | 11.1 |
| 1+ | 18 | 30.0 | 15 | 27.3 | 9 | 13.4 | 5 | 27.8 |
| 2+ | 12 | 20.0 | 11 | 20.0 | 12 | 17.9 | 4 | 22.2 |
| 3+ | 4 | 6.7 | 2 | 3.6 | 26 | 38.8 | 4 | 22.2 |
| 4+ | 3 | 5.0 | 0 | .0 | 10 | 14.9 | 0 | .0 |
| 合計 | 60 | 100.0 | 52 | 94.5 | 67 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| 尿潜血反応 | | | | | | | | |
| (-) | 26 | 43.3 | 30 | 54.5 | 6 | 9.0 | 9 | 50.0 |
| (+/-) | 7 | 11.7 | 8 | 14.5 | 4 | 6.0 | 4 | 22.2 |
| 1+ | 7 | 11.7 | 7 | 12.7 | 9 | 13.4 | 3 | 16.7 |
| 2+ | 8 | 13.3 | 5 | 9.1 | 12 | 17.9 | 0 | .0 |
| 3+ | 12 | 20.0 | 2 | 3.6 | 26 | 38.8 | 2 | 11.1 |
| 4+ | 0 | .0 | 0 | .0 | 10 | 14.9 | 0 | .0 |
| 合計 | 60 | 100.0 | 52 | 94.5 | 67 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| 赤血球/HVF | | | | | | | | |
| (-) | 17 | 28.3 | 17 | 30.9 | 9 | 13.4 | 9 | 50.0 |
| <5 | 25 | 41.7 | 26 | 47.3 | 32 | 47.8 | 2 | 11.1 |
| 5-10 | 5 | 8.3 | 2 | 3.6 | 8 | 11.9 | 4 | 22.2 |
| <10-30 | 2 | 3.3 | 4 | 7.3 | 9 | 13.4 | 3 | 16.7 |
| many | 11 | 18.3 | 3 | 5.5 | 9 | 13.4 | 0 | .0 |
| 合計 | 60 | 100.0 | 52 | 94.5 | 67 | 100.0 | 18 | 100.0 |

表 5-3 : 病理組織分類による主要 4 群の臨床指標 (臨床指標, 血清・尿生化学所見)

| | 急性間質性腎疾患 | | | 慢性間質性腎疾患 | | | 糸球体疾患 | | | 硬化性変化 | | | p 値 |
|--------------------|----------|-------------|------|----------|-------------|------|-------|---------------|-------|-------|-------------|------|------|
| | 例数 | 平均 | SEM | 例数 | 平均 | SEM | 例数 | 平均 | SEM | 例数 | 平均 | SEM | |
| 年齢 | 60 | 57.80 | 2.11 | 55 | 50.47 | 2.58 | 67 | 55.16 | 2.27 | 18 | 56.00 | 3.97 | .095 |
| 身長 (cm) | 60 | 157.70 | 1.55 | 51 | 159.80 | 1.75 | 66 | 157.08 | 1.17 | 18 | 165.43 | 2.05 | |
| 体重 (kg) | 60 | 55.62 | 1.75 | 51 | 55.44 | 1.78 | 66 | 55.82 | 1.28 | 18 | 60.81 | 2.62 | |
| 尿蛋白定量 (g/日) | 25 | 1.08 | .29 | 26 | 1.30 | .61 | 45 | <u>3.80</u> | .52 | 12 | <u>2.14</u> | .77 | .000 |
| 尿蛋白/Cr 比 | 32 | 1.47 | .29 | 26 | 1.77 | .68 | 47 | <u>4.58</u> | .78 | 11 | <u>2.24</u> | .88 | .001 |
| 血清 Cr (mg/dl) | 59 | <u>3.29</u> | .37 | 52 | <u>2.15</u> | .20 | 53 | 1.18 | .18 | 18 | 1.67 | .24 | .000 |
| 血清総蛋白 (g/dl) | 59 | 6.96 | .14 | 52 | 7.12 | .11 | 67 | 5.92 | .14 | 18 | 6.54 | .19 | .000 |
| 血清アルブ ミン (g/dl) | 58 | 3.42 | .10 | 51 | 4.00 | .08 | 67 | <u>2.80</u> | .11 | 18 | 3.75 | .13 | .000 |
| 血清 Chol (mg/dl) | 56 | 181.13 | 6.18 | 49 | 194.24 | 6.33 | 66 | <u>271.03</u> | 15.45 | 18 | 186.72 | 6.61 | .000 |
| 収縮期血圧 | 49 | 128.22 | 3.24 | 46 | 119.93 | 2.39 | 56 | 124.41 | 2.46 | 15 | 121.27 | 3.74 | .175 |
| 拡張期血圧 | 49 | 74.18 | 2.20 | 46 | 72.09 | 2.05 | 56 | 75.43 | 1.55 | 15 | 73.13 | 2.24 | .466 |
| HbA1c (JDS) | 36 | 5.80 | .15 | 32 | 5.37 | .14 | 40 | 5.55 | .15 | 9 | 5.53 | .17 | |

Cr: クレアチニン

表 6 : 病理診断と原因薬剤・背景疾患

| | 糸球体性 | 急性間質性 | 慢性間質性 | 硬化性病変 | その他 | 総計 |
|------------------|------|-------|-------|-------|-----|----|
| Bucillamine | 26 | | | | | 26 |
| Other DMARDs | 3 | | | | | 3 |
| CNI | 6 | | 1 | 7 | 2 | 16 |
| Anticancer drugs | | 2 | 2 | | 7 | 8 |
| Gemcitabine-TMA | | | | | 3 | 3 |
| NSAIDs | | 4 | 3 | | | 7 |
| PTU-ANCA | 3 | | | | | 3 |
| Antibiotics | | 1 | | | | 1 |
| Mesalazine | | 1 | | | | 1 |

DMARDs, Disease modifying anti-rheumatic drugs, CIN: Calcineurin inhibitors, TMA: Thrombotic microangiopathy, PTU: Propylthiouracil, ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody

日本腎臓学会「腎臓病総合レジストリー」データ利用申請許可書

2013年9月2日

申請者

横山 仁 殿

日本腎臓学会

腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会

申請番号: 22

「日本における腎臓病総合レジストリー」の利用に関して申請された内容について下記のとおり判定したので通知します。

- 1. 二次研究申請
 - 1) 疫学研究 (臨床研究推進小委員会審査担当)
 - 2) 臨床研究 (臨床研究推進小委員会審査担当)
 - 3) 病理研究 (腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会審査担当)
- 2. データの解析 (提供) 依頼 (腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会担当)
 - 登録委員会で必要な資料の作成と提供を依頼
(解析を外部委託する場合もある: 申請者が実費を負担)
 - 研究課題に応じたデータベースの貸与を希望 (解析は申請者が行う)
- 3. 公表データの引用 (改変) 依頼 (総務委員会審査担当)
- 4. データベースへのアクセス権付与依頼 (腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会担当)

1. 申請 (依頼) 目的 (研究目的等を簡単に記述してください。)

厚生労働科学研究費「難治性疾患等克服研究事業 (腎疾患対策研究事業)」(成田一衛班長): 慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発における研究報告を行なう基礎資料として使用

2. 申請 (依頼) 内容

- 1) 対象: 2007-2013年にJ-RBR およびJ-KDRに薬剤性腎障害として登録された全例。
- 2) データ: 腎臓病総合レジストリーの基本登録項目 (臨床診断, 病理診断, 検尿, 血液生化学検査, 合併症) と備考欄記載および腎生検カード記録

| | | | |
|----------------|---|---------------|-------------|
| 判定 | <input checked="" type="checkbox"/> 許可する <input type="checkbox"/> 許可しない | | |
| 理由助言 | 8月31日開催の腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会で審査のうえ許可した。 | | |
| 通知年月日 事務局記載 | 2013年 9月2日 | 通知番号 事務局記載 | 日腎利用許可 - 22 |

利用申請結果に異議がある場合は14日以内に日本腎臓学会事務局に文書で連絡すること。

薬剤性腎障害とミトコンドリア障害

高知大学医学部内分秘代謝・腎臓内科

寺田典生

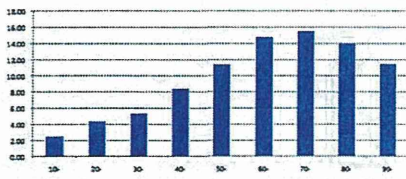
高知大学医学部附属病院の30年間のAKIの頻度 高知大学医療情報部との共同研究

・高知大学医学部附属病院の病院情報システム上の
IMIS (Integrated Medical Information System)
解析用データウェアハウス
RYOMA2 (Retrieval sYstem for Open Medical Analysis)
に蓄積された1981-2010年の入院患者データ

- ・18歳以上の入院患者数: 68504名
(男性:33200名, 女性:35304名)
- ・RIFLE, AKIN基準によってAKI発症と診断: **8979名**
(13.11%)
(男性:5541名, 女性:3438名)

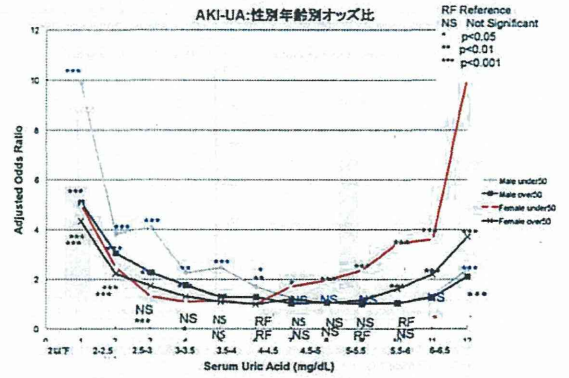
年齢ごとのAKI発症率

| | 10- | 20- | 30- | 40- | 50- | 60- | 70- | 80- | 90- |
|---------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| AKI | 25 | 258 | 386 | 696 | 1461 | 2644 | 2818 | 1026 | 84 |
| non_AKI | 976 | 5848 | 7205 | 8236 | 12806 | 17854 | 18185 | 7284 | 730 |
| % | 2.56 | 4.41 | 5.36 | 8.45 | 11.41 | 14.81 | 15.50 | 14.09 | 11.51 |



*AKIは60歳以上で14%以上の発症となる

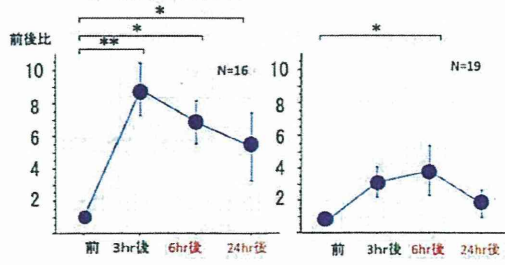
AKI-UA:性別年齢別オッズ比



CKD患者での尿中IL-18濃度の冠動脈造影検査での変化

検査後eGFR低下群
(5ml/min以上低下)

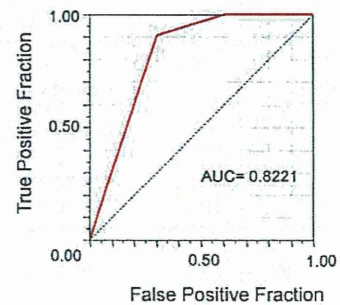
eGFR非低下群



** : p < 0.001
* : p < 0.05

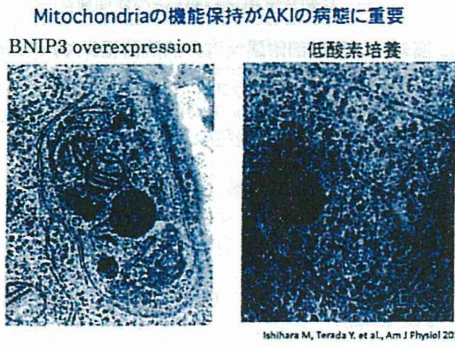
Inoue K, Terada Y. et al in preparation

ROC curve of combination with Urinary L-FABP And IL-18 elevation value at 6 hour After CAG

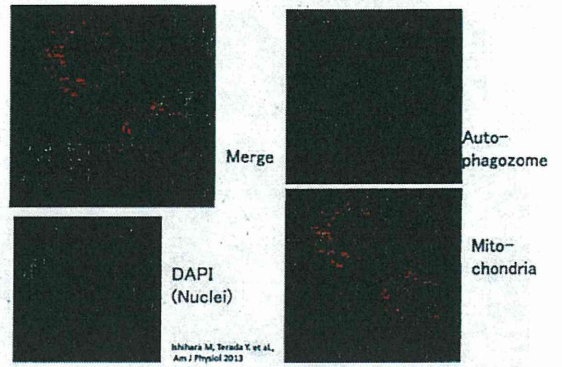


Inoue K, Terada Y. et al in preparation

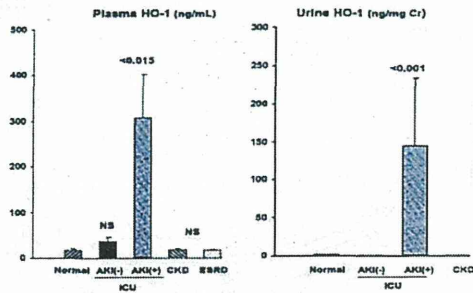
BNIP3 overexpressionならびに、低酸素培養下でのNRK細胞で mitophagyが観察される



低酸素培養下でMitophagy (Mitochondrial Autophagy)は亢進する



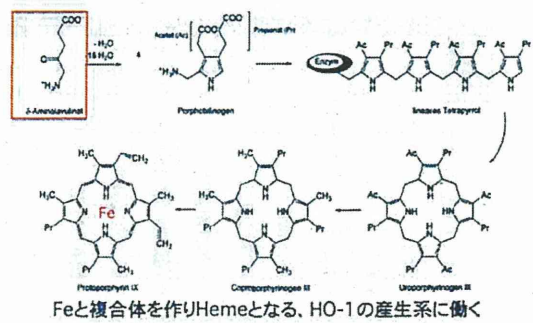
Assessments of plasma and urinary HO-1 concentrations. In patients revealed increases with AKI, HO-1 was detected in both plasma and urine samples from normal participant.



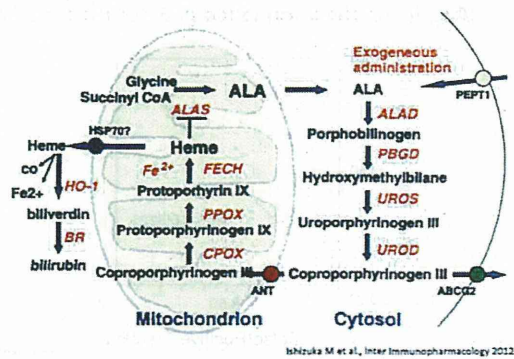
血清中と尿中HO-1が上昇がpreconditioningによる腎保護の一因の可能性がある。HO-1 KO miceでは、AKIの予後が悪い報告がある。

Zager RA et al. JASN 2012;23:1048-1057

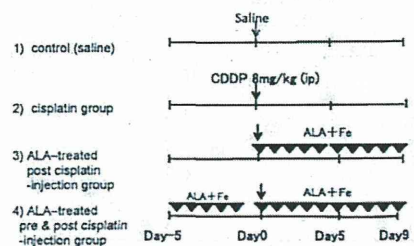
5-Aminolevulinic acid(ALA) protects against cisplatin-induced nephrotoxicity



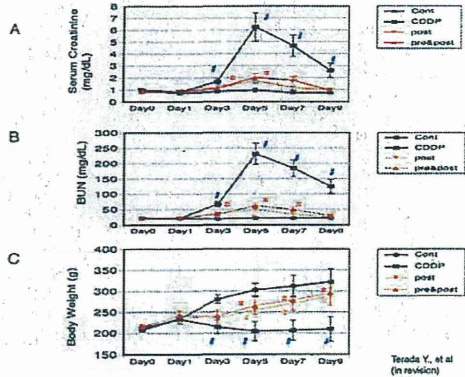
ALA-Heme-HO-1 pathway



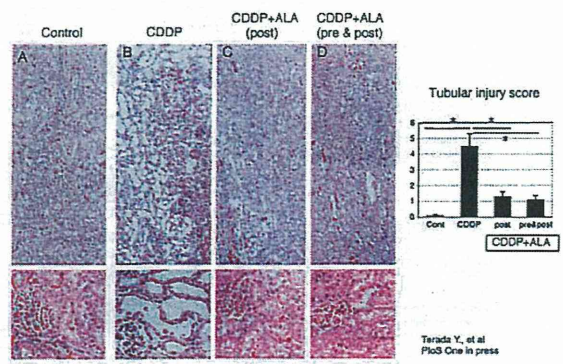
Experimental protocol of in vivo study



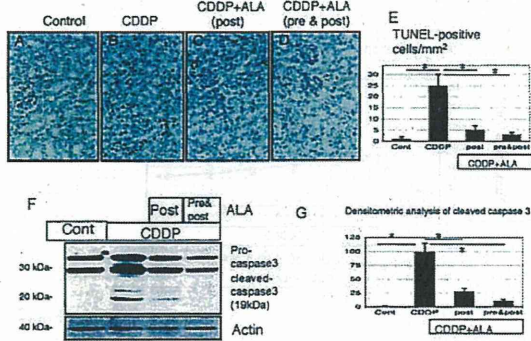
Blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Cre) levels in ALA treated rats after cisplatin injection.



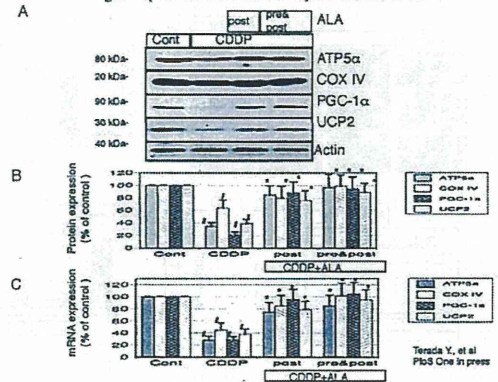
Renal histopathology and scores for characteristic histological signs of renal injury in ALA treated rats with cisplatin-induced AKI.



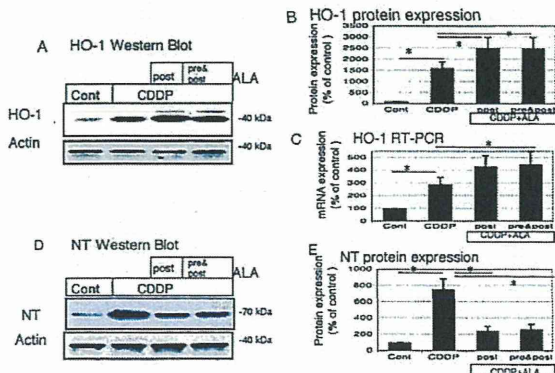
Tubular cell apoptosis and levels of cleaved caspase3 in renal tissues of ALA treated rats with cisplatin-induced AKI.



Western blot analyses of protein expression and RT-PCR analysis of mitochondria-related gene expression in ALA treated cisplatin-induced AKI rats.



Protective effects of ALA to cisplatin-induced oxidative stress and induction of Heme oxygenase (HO)-1 expression in vivo.



Western blot analyses of protein expression and RT-PCR analysis of mitochondria-related gene expression in ALA+Fe treated cisplatin-induced renal tubular injury.

