

201413001A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

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(H24-難治等(腎)-一般-001)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田 隆 志

平成 27 (2015) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

- 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 …………… 1
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

II. 全体研究報告

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】

1. 尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用 …………… 15
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

III. 分担研究報告

【分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発】

1. 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 …………… 21
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

【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】

1. 「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 …………… 27
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
2. 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…………… 31
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
3. 糖尿病性腎症の早期バイオマーカー探索研究 …………… 33
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
4. 高脂血症による糖尿病性腎症進展に関わる分子病態マーカーに関する研究 …………… 36
森 潔 京都大学メディカルイノベーションセンター

IV.研究成果の刊行に関する一覧	39
V.研究成果の刊行物・別刷	41
VI.プログラム・抄録集	185

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

総合研究報告書

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

研究代表者
和田 隆志

金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

研究分担者

安部 秀斉 徳島大学大学院ヘルスケア・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
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
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 教授
榎野 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
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
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

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診断科
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
木村 健二郎 東京高輪病院
古波蔵 健太郎 琉球大学医学部附属病院 第三内科
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
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腎臓・免疫内科学分野腎臓内科学部門
西野 友哉 長崎大学病院腎臓内科
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 病理学教室
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部
森 潔 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
守屋 達美 北里大学健康管理センター
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
山本 格 新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設構造病理学分野
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

研究要旨

新規透析導入の原疾患として糖尿病性腎症、腎硬化症が増加しており、これら疾患の予後改善が求められている。本研究では、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上、重症化予防、予後改善にむけて、1)糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、2)診療水準向上に向けて、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の重症度を反映する病理診断への手引きの作成、3)バイオマーカーの臨床研究、基盤研究の推進を行うことである。本研究の全体研究として、平成26年度も尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーを進めた。本レジストリー（JDN-CS）は日本腎臓学会が推進している腎臓病総合レジストリーシステムと関連し、平成27年1月末現在、17施設から腎症前期から顕性腎症に至る607例が登録された。また、尿検体収集例は347例であった。さらに479例の経時データが蓄積された。多変量解析では、現時点での透析導入関連因子として推算GFR低値とnon HDLコレステロール高値、心血管疾患発症ならびに総死亡の関連因子として高年齢が抽出された。今後も症例登録、データの集積を継続し、予後、予後関連因子を解析し、収集された尿検体によるバイオマーカー候補を検証する予定である。

さらに、13施設より、腎生検した糖尿病性腎症369例、腎硬化症163例を集積した。これらより、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」を刊行した。両疾患の病理学的定義、診療標準化・水準向上にむけた病理診断項目とその定義、病理アトラス、腎予後を推定する臨床・病理スコアを提言した。

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では、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、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検討した。その結果、尿L-FABPは優れたCKD患者の予後予測因子となる可能性が示された。また、尿エクソゾーム解析やメタボローム解析といった新たな手法を用いて検索した。その結果、podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs)を現在までに8分子同定し、各分子のannotationを進め、3年後の腎機能低下予測マーカーを得るなど、早期診断、予後予測に有用な分子群が同定された。

本年度も、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の予後改善につながる公共性の高い研究を展開した。これらを通じて、診療水準向上と重症化防止に向けた総合的システム構築につながり、両疾患の予後改善が期待される。

A. 研究目的

末期腎不全による透析症例はいまだ増加している。そのため、保存期、透析医療期、腎移植後を含めて腎臓病の予防、進展防止、健康寿命の延伸は重要な課題となっている。このうち、本邦の新規透析導入患者の43.8%が糖尿病性腎症、13.0%が高血圧、高齢化を背景とした腎硬化症がしめている。したがって、両疾患の克服は末期腎不全への予防、進展防止につながる。すなわちこ

れら疾患の診療水準の向上と重症化予防は国民の強い願いであり、医学的、社会的、医療経済ならびに厚生労働行政の喫緊の課題である。

これらの背景のもと、本研究では平成26年度も引き続き、1)全体研究として、糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析、2)診療水準向上に向けた重症度評価法の開発として、糖尿病性腎症、腎硬化症の重症度を反映する病理診断への手引きの作成、3)

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を行った。本研究の最終目的は、これらの研究を通じて、診療水準向上から重症化予防、予後改善を目指すことである。

全体研究；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。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、本研究班では、平成 21 年度より開始された、厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業（課題番号 H21-腎疾患一般-002 研究代表者 和田隆志）のうち、「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、日本腎臓学会の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拡充・整備した。これを用いて予後評価、予後関連因子の検討などを行うこととした。このことにより、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。

診療水準向上に向けた重症度評価法の開発

「わが国の慢性透析療法の現況 2013（日本透析医学会）」によると、糖尿病性腎症は維持透析療法に導入される原疾患で最多である。高血圧などに伴う腎硬化症は慢性糸球体腎炎に次いで 3 番目であるが、高齢社会を反映して近年増加傾向にある。

この糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の診療水準の向上と診断の標準化は、病態の理解とともに進展を阻止する上で有益である。さらに、患者の健康寿命の延伸、生命予後の改善、透析医療に費やされている医療費の削減をはじめ国民の福祉向上に寄与する可能性があり、その

社会貢献度は高いと考える。しかし、いずれの疾患も、慢性糸球体腎炎に比べて日常臨床上腎生検が行われることが稀であり、臨床の発症・進展を裏付ける腎病理学的な知見が少ない。この臨床病態や予後を反映する病理所見が明確になることにより、かかる疾患の重症化防止および診療水準の向上に対する対策を構築することが可能となる。

平成 26 年度も引き続き、本分科会ではこれらの背景を踏まえ、臨床上必要であると判断され施行された、腎生検および各種検査結果を用い、糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の臨床を裏付ける病理像の特長、進展と関連する臨床病理学的因子の抽出と理解、予後解析と関連因子の同定を行うことを目的とした。最終的に、糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の診療水準向上に向けた病理診断への手引きの作成、診断のための臨床的フローチャートの作成により重症度評価法の開発を目指した。

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

現在、糖尿病性腎症、ことに早期腎症と診断するには微量アルブミン尿の出現をもって行う。ただし、アルブミン尿は糖尿病性腎症以外の腎臓病でも出現することが知られている。したがって、糖尿病性腎症に対して、早期かつ特異的な診断、病態評価、予後判定に有用なバイオマーカーが強く望まれている。そこで本研究では、糖尿病性腎症の早期診断及び疾患進行・予後予測に有用なバイオマーカーの開発を目指した。

平成 26 年度も引き続き、本研究では、すでに体外診断薬として公式に承認を受けたバイオマーカーを用いた糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断、重症化防止にむけた有用性の検討、ならびに新規のバイオマーカー探索を行うこととした。さらに、糖尿病性腎症に関する「より早期の診断」・「予後推定」・「治療効果判定」・「新たな病期分類」を可能とする新規バイオマーカーの探索、及びパネル化モデルの検討を目標とした。

B. 研究方法

本研究は班全体で行う全体研究と、研究

班の目標にそった分担研究により構成された。

全体研究；糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析

平成 21 年度より開始された「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)）」の運用を継続・拡充し、日本腎臓学会の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。

検討項目を以下に示す。

1) 登録時および定期的観察点（半年から1年毎）において収集するデータ
患者年齢（生年）、性別、糖尿病歴（登録時）、腎生検日、身長、体重、BMI、血圧、網膜症、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清総蛋白値、血清アルブミン値、血糖値、ヘモグロビン A1c 値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、尿クレアチニン値、尿蛋白値、尿アルブミン値、尿蛋白/尿クレアチニン比、尿アルブミン/尿クレアチニン比。

なお、定期観察点のデータは、直近のデータを登録可能とした。

2) 治療に関して収集するデータ
糖尿病治療薬、降圧薬、脂質低下薬の投与の有無および種類。

3) 生活習慣に関して収集するデータ
喫煙状況。

4) 予後に関して収集するデータ
最終観察日、最終観察時の血清クレアチニン値、観察終了の理由、死因、透析導入（日）、心血管イベント（日、内容）。

5) 尿検体の収集に関するデータ
各施設において、登録時ならびに観察期間中に尿検体を収集した際には、採取方法と保存条件を記載する。収集された尿検体は、各施設で保管することとした。

診療水準向上に向けた重症度評価法の開発

全国 13 施設より、高血圧性腎硬化症 163 例、糖尿病性腎症 369 例合計 532 例の病理表本データおよび臨床データを収集した、糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の病理表本に関しては、当班会議で作製した、図譜を伴う病理評価法の判定基準に従って判定した（表 1）。代表的な病理所見を図 1 に示す。これら病理学的所見および臨床データから、腎予後、心血管イベント、生命予後に関する臨床病理学的因子の特定をおこなった。また、腎生検を施行出来ない症例に対して、臨床的に糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症を診断するための臨床的フローチャートを作成した。

表1 病理評価スコア表

糖尿病性腎症評価項目			
病変部位	病理所見の診断項目	Score	Scoreの定義
糸球体腎症	①マンギウム領域が拡大し、②マンギウムの拡大を伴った糸球体腎症	0-3	①マンギウムの拡大がほとんど無い、②マンギウムの拡大を伴った糸球体腎症、③マンギウムの拡大を伴った糸球体腎症
	④糸球体腎症（慢性性変化）	0-1	④なし、①（あり）全標本中一方でもあれば、②以上の大きさではない
	⑤糸球体腎症（急性性変化）	0-3	⑤なし、①（あり）全標本中一方でもあれば、②以上の大きさではない
	⑥糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑥なし、①（あり）
	⑦糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑦なし、①（あり）
糸球体腎症	⑧糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑧なし、①（あり）全標本中一方でもあれば、②以上の大きさではない
	⑨糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑨なし、①（あり）
	⑩糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑩なし、①（あり）
	⑪糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑪なし、①（あり）
	⑫糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑫なし、①（あり）
糸球体腎症	⑬糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑬なし、①（あり）
	⑭糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑭なし、①（あり）
	⑮糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑮なし、①（あり）
	⑯糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑯なし、①（あり）
	⑰糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑰なし、①（あり）
糸球体腎症	⑱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑱なし、①（あり）
	⑲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑲なし、①（あり）
	⑳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑳なし、①（あり）
	㉑糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉑なし、①（あり）
	㉒糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉒なし、①（あり）
糸球体腎症	㉓糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉓なし、①（あり）
	㉔糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉔なし、①（あり）
	㉕糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉕なし、①（あり）
	㉖糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉖なし、①（あり）
	㉗糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉗なし、①（あり）
糸球体腎症	㉘糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉘なし、①（あり）
	㉙糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉙なし、①（あり）
	㉚糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉚なし、①（あり）
	㉛糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉛なし、①（あり）
	㉜糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉜なし、①（あり）
糸球体腎症	㉝糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉝なし、①（あり）
	㉞糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉞なし、①（あり）
	㉟糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉟なし、①（あり）
	㊱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊱なし、①（あり）
	㊲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊲なし、①（あり）
糸球体腎症	㊳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊳なし、①（あり）
	㊴糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊴なし、①（あり）
	㊵糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊵なし、①（あり）
	㊶糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊶なし、①（あり）
	㊷糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊷なし、①（あり）
糸球体腎症	㊸糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊸なし、①（あり）
	㊹糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊹なし、①（あり）
	㊺糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊺なし、①（あり）
	㊻糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊻なし、①（あり）
	㊼糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊼なし、①（あり）
糸球体腎症	㊽糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊽なし、①（あり）
	㊾糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊾なし、①（あり）
	㊿糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊿なし、①（あり）
	①糸球体腎症（急性性変化）	0-1	①なし、①（あり）
	②糸球体腎症（急性性変化）	0-1	②なし、①（あり）
糸球体腎症	③糸球体腎症（急性性変化）	0-1	③なし、①（あり）
	④糸球体腎症（急性性変化）	0-1	④なし、①（あり）
	⑤糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑤なし、①（あり）
	⑥糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑥なし、①（あり）
	⑦糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑦なし、①（あり）
糸球体腎症	⑧糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑧なし、①（あり）
	⑨糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑨なし、①（あり）
	⑩糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑩なし、①（あり）
	⑪糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑪なし、①（あり）
	⑫糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑫なし、①（あり）
糸球体腎症	⑬糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑬なし、①（あり）
	⑭糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑭なし、①（あり）
	⑮糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑮なし、①（あり）
	⑯糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑯なし、①（あり）
	⑰糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑰なし、①（あり）
糸球体腎症	⑱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑱なし、①（あり）
	⑲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑲なし、①（あり）
	⑳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑳なし、①（あり）
	㉑糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉑なし、①（あり）
	㉒糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉒なし、①（あり）
糸球体腎症	㉓糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉓なし、①（あり）
	㉔糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉔なし、①（あり）
	㉕糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉕なし、①（あり）
	㉖糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉖なし、①（あり）
	㉗糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉗なし、①（あり）
糸球体腎症	㉘糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉘なし、①（あり）
	㉙糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉙なし、①（あり）
	㉚糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉚なし、①（あり）
	㉛糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉛なし、①（あり）
	㉜糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉜なし、①（あり）
糸球体腎症	㉝糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉝なし、①（あり）
	㉞糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉞なし、①（あり）
	㉟糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉟なし、①（あり）
	㊱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊱なし、①（あり）
	㊲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊲なし、①（あり）
糸球体腎症	㊳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊳なし、①（あり）
	㊴糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊴なし、①（あり）
	㊵糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊵なし、①（あり）
	㊶糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊶なし、①（あり）
	㊷糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊷なし、①（あり）
糸球体腎症	㊸糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊸なし、①（あり）
	㊹糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊹なし、①（あり）
	㊺糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊺なし、①（あり）
	㊻糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊻なし、①（あり）
	㊼糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊼なし、①（あり）
糸球体腎症	㊽糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊽なし、①（あり）
	㊾糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊾なし、①（あり）
	㊿糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊿なし、①（あり）
	①糸球体腎症（急性性変化）	0-1	①なし、①（あり）
	②糸球体腎症（急性性変化）	0-1	②なし、①（あり）
糸球体腎症	③糸球体腎症（急性性変化）	0-1	③なし、①（あり）
	④糸球体腎症（急性性変化）	0-1	④なし、①（あり）
	⑤糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑤なし、①（あり）
	⑥糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑥なし、①（あり）
	⑦糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑦なし、①（あり）
糸球体腎症	⑧糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑧なし、①（あり）
	⑨糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑨なし、①（あり）
	⑩糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑩なし、①（あり）
	⑪糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑪なし、①（あり）
	⑫糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑫なし、①（あり）
糸球体腎症	⑬糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑬なし、①（あり）
	⑭糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑭なし、①（あり）
	⑮糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑮なし、①（あり）
	⑯糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑯なし、①（あり）
	⑰糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑰なし、①（あり）
糸球体腎症	⑱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑱なし、①（あり）
	⑲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑲なし、①（あり）
	⑳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑳なし、①（あり）
	㉑糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉑なし、①（あり）
	㉒糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉒なし、①（あり）
糸球体腎症	㉓糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉓なし、①（あり）
	㉔糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉔なし、①（あり）
	㉕糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉕なし、①（あり）
	㉖糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉖なし、①（あり）
	㉗糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉗なし、①（あり）
糸球体腎症	㉘糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉘なし、①（あり）
	㉙糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉙なし、①（あり）
	㉚糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉚なし、①（あり）
	㉛糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉛なし、①（あり）
	㉜糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉜なし、①（あり）
糸球体腎症	㉝糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉝なし、①（あり）
	㉞糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉞なし、①（あり）
	㉟糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉟なし、①（あり）
	㊱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊱なし、①（あり）
	㊲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊲なし、①（あり）
糸球体腎症	㊳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊳なし、①（あり）
	㊴糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊴なし、①（あり）
	㊵糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊵なし、①（あり）
	㊶糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊶なし、①（あり）
	㊷糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊷なし、①（あり）
糸球体腎症	㊸糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊸なし、①（あり）
	㊹糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊹なし、①（あり）
	㊺糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊺なし、①（あり）
	㊻糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊻なし、①（あり）
	㊼糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊼なし、①（あり）
糸球体腎症	㊽糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊽なし、①（あり）
	㊾糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊾なし、①（あり）
	㊿糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊿なし、①（あり）
	①糸球体腎症（急性性変化）	0-1	①なし、①（あり）
	②糸球体腎症（急性性変化）	0-1	②なし、①（あり）
糸球体腎症	③糸球体腎症（急性性変化）	0-1	③なし、①（あり）
	④糸球体腎症（急性性変化）	0-1	④なし、①（あり）
	⑤糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑤なし、①（あり）
	⑥糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑥なし、①（あり）
	⑦糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑦なし、①（あり）
糸球体腎症	⑧糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑧なし、①（あり）
	⑨糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑨なし、①（あり）
	⑩糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑩なし、①（あり）
	⑪糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑪なし、①（あり）
	⑫糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑫なし、①（あり）
糸球体腎症	⑬糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑬なし、①（あり）
	⑭糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑭なし、①（あり）
	⑮糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑮なし、①（あり）
	⑯糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑯なし、①（あり）
	⑰糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑰なし、①（あり）
糸球体腎症	⑱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑱なし、①（あり）
	⑲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑲なし、①（あり）
	⑳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑳なし、①（あり）
	㉑糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉑なし、①（あり）
	㉒糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉒なし、①（あり）
糸球体腎症	㉓糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉓なし、①（あり）
	㉔糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉔なし、①（あり）
	㉕糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉕なし、①（あり）
	㉖糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉖なし、①（あり）
	㉗糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉗なし、①（あり）
糸球体腎症	㉘糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉘なし、①（あり）
	㉙糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉙なし、①（あり）
	㉚糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉚なし、①（あり）
	㉛糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉛なし、①（あり）
	㉜糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉜なし、①（あり）
糸球体腎症	㉝糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉝なし、①（あり）
	㉞糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉞なし、①（あり）
	㉟糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㉟なし、①（あり）
	㊱糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊱なし、①（あり）
	㊲糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊲なし、①（あり）
糸球体腎症	㊳糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊳なし、①（あり）
	㊴糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊴なし、①（あり）
	㊵糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊵なし、①（あり）
	㊶糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊶なし、①（あり）
	㊷糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊷なし、①（あり）
糸球体腎症	㊸糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊸なし、①（あり）
	㊹糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊹なし、①（あり）
	㊺糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊺なし、①（あり）
	㊻糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊻なし、①（あり）
	㊼糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊼なし、①（あり）
糸球体腎症	㊽糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊽なし、①（あり）
	㊾糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊾なし、①（あり）
	㊿糸球体腎症（急性性変化）	0-1	㊿なし、①（あり）
	①糸球体腎症（急性性変化）	0-1	①なし、①（あり）
	②糸球体腎症（急性性変化）	0-1	②なし、①（あり）
糸球体腎症	③糸球体腎症（急性性変化）	0-1	③なし、①（あり）
	④糸球体腎症（急性性変化）	0-1	④なし、①（あり）
	⑤糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑤なし、①（あり）
	⑥糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑥なし、①（あり）
	⑦糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑦なし、①（あり）
糸球体腎症	⑧糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑧なし、①（あり）
	⑨糸球体腎症（急性性変化）	0-1	⑨なし、①（あり）

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：

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

対象患者：糖尿病性腎症および高血圧性腎
硬化症にて通院していた外来患者で、既に
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とした。本研究では、
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。その値の 1
ポイント及び経時的変化と患者の臨床情報
(臨床転帰) との関連を解析した。

試験方法：横断研究ならびに縦断研究

評価項目：

1. 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. 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*で集中測定した。(*ISO15189、
CAP システムの精度管理・品質保証体制整
備)

分科会各個研究：

1) 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

糖尿病性腎症例の全尿での Western blot、
尿中エクソゾームでの Western blot、臨床
情報、薬剤反応等から候補を選定し精密定
量化による診断マーカーの確立を試みた。

2) 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

糖尿病性腎症の病期(無発症、微量アル
ブミン尿期、顕性アルブミン尿期)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
の同定を試みた。また、名古屋大学関連病
院の糖尿病患者の尿を検索し、5年の間に

腎機能が低下($\Delta eGFR > 30\%$)した患者と変
化しなかった患者に分けて、バイオマーカ
ーとなる尿中代謝物質の検索と同定を行っ
た。

(倫理面への配慮)

全体研究；糖尿病性腎症レジストリー
の運用と解析

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言お
よび厚生労働省の「臨床研究に関する倫理
指針」および文部科学省の「疫学研究に関
する倫理指針」を遵守した。バイオマーカ
ー検索に用いる尿検体は、医学研究目的に
用いられることについて同意を得た対象者
より採取し、連結可能匿名化後に保存した。
また、本研究の研究計画書は、日本腎臓学
会ならびに各施設の臨床研究倫理委員会
の承認を受けた。

診療水準向上に向けた重症度評価法の
開発

本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言お
よび文部科学省・厚生労働省・経済産業省
の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する
倫理指針」、厚生労働省の「臨床研究に関
する倫理指針」および文部科学省の「疫学
研究に関する倫理指針」を遵守して行った。

承認時までにはすでに腎生検施行済みの過
去の症例に関しては、臨床データおよび組
織画像データとして取り扱い、連結可能匿
名化後に保存した。また、各研究の分担研
究者は、臨床研究のプロトコールを作成し、
各施設の臨床研究倫理委員会の承認を受け
た。

個人遺伝子情報に関する保護と管理につ
いても上記の倫理指針を遵守して行った。
データはすべて連結可能匿名化とし、個人
識別に関するデータは個人識別情報管理分
担者が管理することとした。データは専用
コンピューターにて一括管理し、データア
クセスは研究従事者がパスワードを用いて
行う事とした。

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

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。なお、各個研究に関しては、それぞれの施設の臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

全体研究；糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析

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、継続・整備された。

本レジストリーの症例登録期間は、日本腎臓学会倫理委員会の承認を得て、平成26年12月末まで延長された。平成26年12月末までに17施設から607例（男性395例、女性212例、平均年齢64.8歳）が登録された。尿検体収集は347例、腎生検施行は21例であった（表2）。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（図2）。また、本レジストリーでは定期的な経過観察を行う計画となっている。平成26年12月末までに登録された経時データのうち、3年後のデータ（186例）を登録時と比較すると、腎機能や尿アルブミン・尿蛋白排泄量には変化を認めなかったが（図3）、尿アルブミン（尿蛋白）カテゴリーの変化を検討可能であった132例のうち37例（改善16例/増悪21例）、推算GFRカテゴリーの変化を185例のうち54例（改善11例/増悪43例）に認めた。さらに、予後に関するデータが479例より収集され、イベント発生数は、透析導入45例、心血管疾患発症（狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳出血、

足潰瘍）27例、総死亡6例であった。多変量解析では、透析導入関連因子として推算GFR低値とnonHDLコレステロール高値、心血管疾患発症と総死亡の関連因子として高年齢が抽出された（表3）。

表2 登録時患者背景と血液検査所見 (n=607)

> 性別 : 男性 395例, 女性 212例
 > 腎生検施行 : 21例
 > 尿検体収集 : 347例

検査項目	症例数	平均値	標準偏差	最低値	最高値	単位
年齢	606	64.8 ± 11.3	(23 - 93)			歳
糖尿病罹患期間	546	13.8 ± 10.0	(0 - 50)			年
BMI	578	25.2 ± 4.7	(15.0 - 56.4)			kg/m ²
収縮期血圧値	595	130.5 ± 18.9	(80 - 217)			mmHg
拡張期血圧値	595	73.3 ± 12.1	(40 - 124)			mmHg
血清クレアチニン値	582	1.5 ± 1.6	(0.3 - 12.3)			mg/dl
血清総蛋白値	557	6.9 ± 0.8	(3.7 - 8.9)			g/dl
血清アルブミン値	540	3.9 ± 0.7	(1.4 - 6.1)			g/dl
総コレステロール値	453	183.4 ± 44.6	(65 - 370)			mg/dl
LDLコレステロール値	387	103.9 ± 31.8	(23 - 263)			mg/dl
HDLコレステロール値	534	50.9 ± 17.1	(20 - 160)			mg/dl
中性脂肪値	571	140.9 ± 90.6	(29 - 799)			mg/dl
血糖値	591	150.5 ± 60.3	(50 - 431)			mg/dl
ヘモグロビンA1c値	582	6.9 ± 1.4	(4.2 - 13.5)			%
ヘモグロビン値	578	12.6 ± 2.2	(5.4 - 19.1)			g/dl

図2 登録時のアルブミン(蛋白)尿と推算GFR

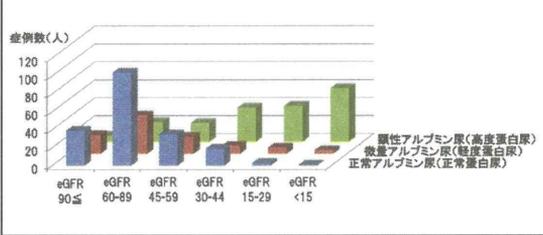


図3 観察期間3年が経過した症例では、腎機能ならびに尿アルブミン・尿蛋白に変化を認めなかった

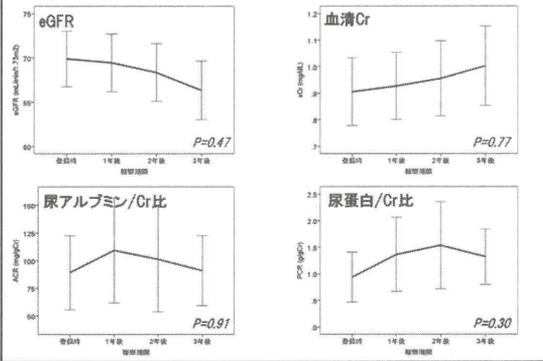


表3 イベント発生関連因子

> 透析導入関連因子: 推算GFR低値, non HDL-C高値

Parameters	HR	(95% CI)	p
推算GFR低値 (<1mL/min/1.73m ²)	1.09	(1.060 - 1.123)	<0.01
non HDL-C高値 (>1mg/dL)	1.01	(1.003 - 1.019)	<0.01

> 心血管疾患発症関連因子: 高年齢

Parameters	HR	(95% CI)	p
年齢 (+1歳)	1.07	(1.016 - 1.117)	<0.01

> 総死亡関連因子: 高年齢

Parameters	HR	(95% CI)	p
年齢 (+1歳)	1.17	(1.036 - 1.317)	<0.05

※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), ヘモグロビンA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, non HDL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

診療水準向上に向けた重症度評価法の開発

本分科会の総括として、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」を作成した。本手引きの作成に関しては、会議での議論各執筆者の校正を行った。また、事務局にて全体の構成の統一を図るための調整を行い、平成26年12月18日に発刊された。

糖尿病性腎症のデータ解析に関しては、356例のデータ解析を行い論文化を行い、現在投稿中である。平均観察期間は76.3ヶ月、169例に腎複合イベント（透析導入、Cr倍化、eGFR半減）、94例に腎死、34例に心血管イベント、30例に死亡が認められた。このうち、腎複合イベントおよび腎死はタンパク尿増加およびeGFR低下に従い発症頻度が増加する事が確認された（図4）。特に、タンパク尿が少なく、腎機能が保持されているCKD分類G1-3 a A1-2の症例において基底膜二重化および間質細胞浸潤が腎複合イベントの、糸球体肥大が心血管イベントの危険因子であった（表4）。

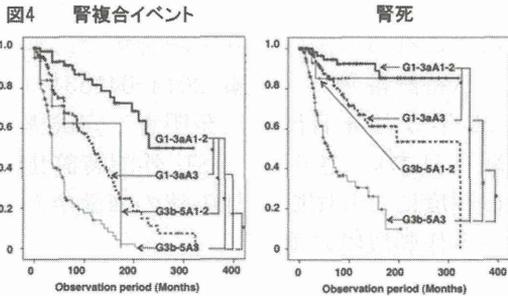


表4 多変量解析

全ての病理所見
Gender, age, HbA1c, TCho, Hb, eGFR and urinary protein

腎複合イベント				腎死			
Factor	HR	95% CI	p	Factor	HR	95% CI	p
病理 Double	9.7	(2.65-35.58)	0.001	病理 SScl	1.4	(1.063-1.820)	0.016
病理 ICell	3.3	(1.302-8.556)	0.012	臨床	N/A		
臨床	N/A			臨床	N/A		

心血管イベント				総死亡			
Factor	HR	95% CI	p	Factor	HR	95% CI	p
病理 GMog	8.4	(1.121-63.309)	0.038	病理	N/A		
臨床	N/A			臨床	N/A		

また、4つの病理学的あるいは臨床学的因子（基底膜二重化または結節病変の有無、間質細胞浸潤の有無、eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満、タンパク尿 1.0 g/gCr以上）でスコア化した場合、腎複合イベントおよび腎死の100人年で表す発症頻度を的確に表す事を確認した。現

在、論文投稿中である（表5）。

表5 Scoring system for kidney events

A

病理 score	臨床 score
1. Double&25% and/or Nodular +	3. eGFR<60
2. ICell&25%	4. uPro>=1.0 g/gCr
Each score is 1.	

B

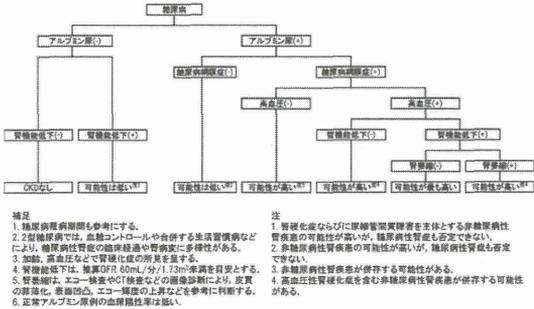
腎複合イベント					腎死				
Score	Event (100person-year)	95% Conf. Interval	Observation period (Person-year)	Events	Score	Event (100person-year)	95% Conf. Interval	Observation period (Person-year)	Events
0	1.75	0.73-4.21	285.1	5	0	1.05	0.34-3.26	285.1	3
1	5.69	3.30-9.90	228.5	13	1	1.34	0.43-4.16	228.5	8
2	9.00	5.98-13.54	255.6	23	2	3.84	2.00-7.39	234.2	9
More than 3	15.60	11.03-22.05	205.2	32	More than 3	7.53	4.54-12.49	199.1	15

Double: double contour of basement membrane/subendothelial space widening, ICell: interstitial cell infiltration, eGFR: estimated glomerular filtration rate, uPro: urinary protein.

高血圧性腎硬化症に関しては、間質線維化・尿細管萎縮（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。高血圧性腎硬化症に関しては、腎イベント、心血管イベント、死亡などの発症頻度が低く、それらに関する因子を抽出する事は出来なかった。

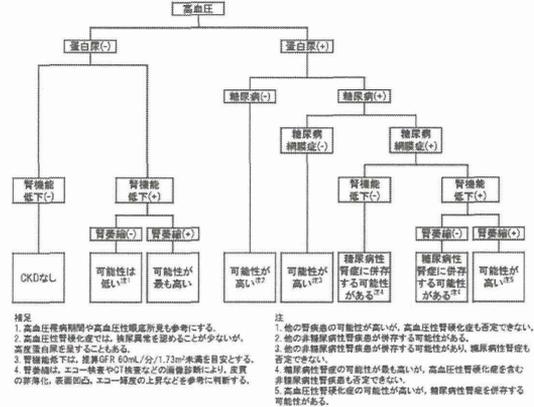
くわえて、腎生検が施行出来ない症例の診断にツールとして、糖尿病性腎症ならびに高血圧性腎硬化症に関して、臨床的に診断可能なフローチャートを作成した（表6、7）。

表6 糖尿病性腎症の臨床的診断フローチャート



注
1. 腎硬化症ならびに尿細管萎縮を主体とする非糖尿病性腎疾患の可能性が高いが、糖尿病性腎症も否定できない。
2. 非糖尿病性腎疾患の可能性が高いが、糖尿病性腎症も否定できない。
3. 非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。
4. 糖尿病性腎症を含む非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。
5. 高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。
6. 正常アルブミン尿の血尿頻度は低い。

表7 高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート



注
1. 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。
2. 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。
3. 高血圧性腎硬化症の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患も否定できない。
4. 高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。
5. 高血圧性腎硬化症の可能性が高いが、糖尿病性腎症も併存する可能性がある。

なお、糖尿病性腎症と腎硬化症の共通病態である虚血の診断法に関して特許を出願した（急性腎障害の予後予測方法、特願2013-120285（平成25年6月6日出願））。

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：

横断解析

聖マリアンナ医大と金沢大学全患者のデータ解析を行った。CKD（eGFRと尿中アルブミンで定義）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 mg/gCr（基準値以上）111人（51%） vs. 12人（15%）、L-FABP 9.19（1.43-38.3） vs. 4.47（0.26-7.17）mg/gCr、尿アルブミン > 30 mg/gCr（微量アルブミン尿以上）160人（74%） vs. 8人（10%）、尿アルブミン 240（26-996） vs. 10（5-20）mg/gCr、NAG > 4.2 U/L（基準値以上）128人（59%） vs. 21人（27%）、NAG 5.2（2.5-8.8） vs. 2.8（1.5-4.7）mg/gCr（数値は平均±標準偏差、あるいは中央値（四分位範囲））。疾患としては、糸球体腎炎47人（16%）、腎硬化症92人（31%）、糖尿病性腎症59人（20%）、その他18人（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。

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。

ROC曲線による検討では、曲線下の面積（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。さらに、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。

しかし、本研究の対象患者は、尿L-FABPとeGFRが強い相関を示したため、尿L-FABPがeGFRを上回る予後予測性能を示すことは確認できなかった。実際、eGFRに加えて、尿L-FABPを検査に加えることで予後予測能が改善するかAUC解析で検討し、eGFRに尿L-FABPを追加した場合（AUC 0.8622 95%CI 0.7866-0.9377）としない場合（AUC 0.8588 95%CI 0.7847-0.9329）で差を認めなかった。

分科会各個研究

1) 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

糖尿病によるPodocyte障害を反映するマーカー候補分子として、podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs) 8分子を得た。このうち、Wilms tumor 1 (WT1)、trophoblast glycoprotein (Tpgb)は臨床的意義を検証した。これらは国内特許申請をすでに終了した（特許番号 特願2014-041531（平成26年3月4日出願）発明者：安部秀斉 出願：日本）。さらに、JST外国特許出願支援制度により国際特許申請の準備中かつキット作製段階にある。

2) 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

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。それぞれ単独の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。また、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。すでに、国内で特許出願を行った（「糖尿病性腎症鑑別用マーカー及びその用途」、発明者：丸山彰一、

ほか7名、特願 2012-171406)。

D. 考察

全体研究；糖尿病性腎症レジストリーの運用と解析

本研究において、尿検体収集ならびに腎生検例が含まれた長期経過観察可能な特色ある糖尿病性腎症レジストリーの運用が継続・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至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、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、バイオマーカー候補の検証も順調に進行している。

本レジストリーの取り組みが、糖尿病性腎症の病態解明、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。さらに、高齢社会、薬剤の使用状況の変化、生活習慣の変化など本邦の現在の高齢社会などの社会状況を反映した糖尿病性腎症の予後調査と予後関連因子の同定に寄与することが期待される。

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。登録時データを記載し、すでに論文化した(Furuichi 他 Clin Exp Nephology 2013)。今後、平成 26 年度末までの経時的データによる予後解析とその関連因子について、論文化する予定である。

また、本研究班の目標のひとつであった本レジストリーとバイオマーカー研究のリンクも実現し得た。現在、このレジストリーで収集した尿検体を用いた新規バイオマーカーシーク探索と検証が同時進行している。今後も引き続き検討を進めることが可能であり、一層の発展が期待される。

診療水準向上に向けた重症度評価法の開発

本研究により、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」がまとまった。

ここには、13 施設より、予後が判明している腎生検 532 例（糖尿病性腎症 369 例、高血圧性腎硬化症 163 例）を検討した内容が含まれている。糖尿病性腎症、高血圧

性腎硬化症の病理学的定義、診療水準の標準化・向上にむけた、糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の病理診断評価項目とその定義、典型的な病理像の診断用アトラス、重症化予防にむけた、糖尿病性腎症の腎予後を推定する臨床・病理スコアを提言することができた。腎臓学会・糖尿病学会・高血圧学会・腎病理協会の代表から序文を寄稿頂き、関連学会等密接な連携のもと、まとめることができた。

本手引きは、これまで論文などで報告のある病理基準を主体に、本邦の現状にあわせて、当研究班で熟慮のうえに検討したものである。これまでの糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の評価基準は、文章のみで記載したものが主体であった。しかしながら、今回は、理解しやすかつ診断の標準化を目指して、判断が統一されるようアトラスも作成した。

糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の病理基準に関しては、国際的に定まった定義はない。今回は、早期の特有の腎病理所見が強い予後規定因子であることを示す結果であり、学術的・国際的にも有益な情報である。さらに、腎症の診断法開発や治療介入を開発し、腎不全の第一の原因である糖尿病性腎症や高齢社会により増加している腎硬化症による新規透析導入を減らす可能性があり、社会的な意義も大きいと考える。

さらに、糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャートを提案した。

これらを通じて、今後の糖尿病性腎症ならびに高血圧性腎硬化症の診療水準向上と重症化防止につながることを期待される。

現在、この病理学的評価項目、予後・重症化を推定できるスコアリングシステムを用いて、本邦の腎生検により診断した糖尿病性腎症の全国調査を行っている。

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

分科会の全体研究として、今回の横断研究及び後ろ向き縦断研究では、尿中 L-FABP、アルブミン、NAG 共に、CKD の予後予測の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。これらのことより、糖尿病性腎症例の複合エンドポイント（脳卒中、心筋梗塞、ASO、透析導入、死亡）への診断能が高いことが判明した。しかし、今回の症例では尿 L-FABP と eGFR の相関が強く、eGFR を超える診断能を示すことが出来なかったことは今後の課題と考えられた。

各個研究では、尿エクソゾーム解析・メタボローム解析による解析が進展した。特に、WT1、Tpbg など診断マーカー候補が抽出され、糖尿病性腎症における病態解析、診断キット作成が進んでいる。

あわせて、特許出願を3件行ったことも重要な事項と考える。ことに、このうち、WT1、Tpbg は、国内特許申請を終了し、JST 外国特許出願支援制度により国際特許申請の準備中にある。

糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症はじめ CKD 患者の診断・予後など推定可能な簡便なバイオマーカー開発が喫緊の課題である。本研究では、すでに保険収載されている尿 L-FABP が予後予測因子となりえることを示した成果は学術的価値の高い成果である。今後、新たなサンプルを集積し、eGFR がほぼ同等な症例群での尿 L-FABP 値が糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の予後予測因子となりうるかの検証が必要である。特に、腎機能が良好かつ、蛋白尿の少ないサンプルでの検討が重要であると考えられる。

また、尿エクソゾーム解析やメタボローム解析といった新たな手法を用いた検索は独創的で、その学術的意義は大きいと考える。いずれも本研究で進行している糖尿病性腎症レジストリーで収集された尿サンプルを用いた検証が可能である。今後も、本研究で得られたサンプル・知見を融合して、診断の標準化、病態解明、重症化予防につながる研究に発展可能と考える。

なお、本研究全体の成果に関しては下記のアウトリーチ活動を行った

- 1) 平成26年度の公開成果報告会、日本腎臓学会学術総会の公開セッションにて成果報告を行っている。
- 2) 平成26年月20日の市民公開講座ならびにHPによる情報発信を行っている。
- 3) 日本腎臓学会・日本糖尿病学会・日本

透析医学会・日本病態栄養学会からなる糖尿病性腎症合同委員会で経過を報告するなど、関連学会と密接に連携し、情報の共有と発信を行っている。

E. 結論

全体研究では、尿検体収集ならびに腎生検例が含まれた長期経過観察可能な、本邦の特色ある糖尿病性腎症レジストリーの運用が継続・拡充された。症例登録は607例であり、現在までに約5年の経過観察を行っている。当初の予定通り、腎症前期から顕性腎症に至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。予後、予後関連因子について、論文化を行っている。また、本レジストリーで収集された尿検体を用いて、バイオマーカー候補の検証も順調に進行している。今後も引き続き、レジストリー例の経過観察とバイオマーカー研究を進展させる予定である。本レジストリーの取り組みが、糖尿病性腎症の病態解明、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。

診療水準向上に向けた重症度評価法の開発では、本研究により「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」がまとまった。糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の病理学的定義、診療水準の標準化・向上にむけた、糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の病理診断評価項目とその定義、典型的な病理像の診断用アトラス、重症化予防にむけた、糖尿病性腎症の腎予後を推定する臨床・病理スコアを提言することができた。今後、本邦ならびにアジア諸国を中心に検証ならびに国際比較を行う。

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では、新規尿バイオマーカーである尿 L-FABP は優れた CKD 患者の予後予測因子となる可能性が示された。また、尿エクソゾーム解析やメタボローム解析といった新たな手法を用いた検索により、早期診断、予後予測に有用な分子群が同定された。

本研究の取り組みにより、当初の予定通り、本邦での新規透析導入疾患の

代表である糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の診療水準向上から重症化予防、予後改善をつなぐことが期待される。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	9件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	8件
市民公開講座	1件
成果発表会	1回

そのうち主なもの

論文発表

1. 糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き 2014年12月発刊予定
2. 和田隆志・清水美保・遠山直志・古市賢吾：糖尿病性腎症：研究と診療の進歩，日本腎臓学会誌 56(1):22-27, 2014
3. 和田隆志：糖尿病性腎症の新時代 S1-1. 糖尿病性腎症における炎症の意義とその制御，糖尿病合併症 28(1):18-21, 2014
4. 清水美保・和田隆志：糖尿病性腎症ならびに糖尿病に合併するネフローゼ症候群，日本腎臓学会誌 56(4):500-509, 2014
5. 日本糖尿病学会：羽田勝計・宇都宮一典・古家大祐・馬場園哲也・守屋達美 日本腎臓学会：槇野博史・木村健二郎・鈴木芳樹・和田隆志・小川晋 日本透析医学会：稲葉雅章・菅野義彦・重松隆・政金生人・土谷健 日本病態栄養学会（オブザーバー）：本田佳子・市川和子・幣憲一郎：糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について，日本腎臓学会誌 56(5), 2014
6. 和田隆志：糖尿病性腎症病期分類 2014 と CKD 重症度分類，医学のあゆみ 251(3):246-247, 2014

学会発表

1. 清水美保・遠山直志・古市賢吾・和田隆志：血圧と腎病変が糖尿病性腎症の長期予後に及ぼす影響，第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014 年 5 月 24 日
2. 和田隆志：糖尿病性腎症の病態と治療，第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7 月 4 日
3. Takashi Wada: Outcome and risk factors in patients with diabetic nephropathy, 第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7 月 4 日
4. 古市賢吾・舟本智章・北島信治・遠山直志・岩田恭宜・坂井宣彦・清水美保・和田隆志：糖尿病性腎症レジストリー(Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study;JDN-CS)の現状，第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7 月 4 日
5. 古市賢吾・和田隆志：本邦における糖尿病性腎症のレジストリーと臨床疫学，第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7 月 5 日
6. 和田隆志：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，第 57 回日本腎臓学会学術総会 2014 年 7 月 6 日
7. 和田隆志・古市賢吾：糖尿病性腎症レジストリーの現況と今後の展開，第 37 回日本高血圧学会総会 2014 年 10 月 19 日
8. 和田隆志：糖尿病性腎症と腎硬化症：病態と予後，第 72 回中部日本糸球体腎炎談話会 2014 年 11 月 8 日
9. 和田隆志：Outcomes and related risk factors in Japanese patients with diabetic nephropathy. 第 26 回日本糖尿病性腎症研究会 2014 年 12 月 6 日

市民公開講座

1. 糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう，市民公開講座～腎臓病・糖尿病とともに生きる～，2014 年 9 月 20 日 朝日ホール（名古屋）

成果発表会議

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 合同研究成果発表会議 2015年2月1日 一橋記念講堂 (学術総合センター)

2) 海外

- | | |
|----------------|-----|
| 口頭発表 | 5件 |
| 原著論文による発表 | 10件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 3件 |

そのうち主なもの

論文発表

1. Sato H, Takahashi N, Sato E, Kisu K, Ito S, Saito T: Pathology of glomerular lipodosis. Clin Exp Nephrol, 18: 194-196, 2014
2. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. Novel urinary biomarkers in early diabetic kidney disease. Curr Diab Rep 14, 513, 2014
3. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya K, Honda K, Ichikawa K, Shide K. A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report 3 from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. Clin Exp Nephrol, Epub ahead of print
4. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol 18, 613-620, 2014

5. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. Clin Exp Nephrol 18, 305-312, 2014
6. Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 18, 201-205, 2014

学会発表

1. Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Wada T and The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Establishment and impacts of Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCs). ISN NEXUS SYMPOSIUM 2014, 2014
2. Kamikawa Y, Shimizu M, Toyama T, Furuichi K, Wada T. Impact of anemia and renal lesions on the long-term outcomes of type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, 2014
3. Funamoto T, Shimizu M, Furuichi K, Wada T. Impact of Blood Pressure and Renal Lesions on the Long-Term Outcomes of Type 2 Diabetic Patients with Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. ASN Kidney Week 2014, 2014

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得

- 1) 「慢性腎臓病の腎機能低下予測、及びその治療効果判定方法」、発明者: 安部秀斉、特願 2014-041531

2 実用新案登録

該当なし

3 その他
該当なし

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業
(腎疾患実用化研究事業)))

分担研究報告書

尿検体収集を伴った糖尿病性腎症レジストリーの運用

研究代表者

和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

研究分担者

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
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
佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター
羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 教授
楨野 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
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
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

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診断科
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
木村 健二郎 東京高輪病院
古波蔵 健太郎 琉球大学医学部附属病院 第三内科
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
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腎臓・免疫内科学分野腎臓内科学部門
西野 友哉 長崎大学病院腎臓内科
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 病理学教室
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部

森 潔	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
守屋 達美	北里大学健康管理センター
山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
山本 格	新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設構造病理学分野
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
清水 美保	金沢大学保健管理センター

研究要旨

糖尿病とその合併症である糖尿病性腎症の克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的、医療経済に加えて、厚生労働行政の喫緊の課題である。また、透析導入患者の4割以上を占め、透析導入の原疾患の第1位を占める糖尿病性腎症の透析導入患者を減らすことは、増加の一途をたどる透析医療においても重要な課題である。

本研究班では、平成21年度より開始された「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、日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーと密接に連携し、長期に利用可能なデータベースとして、拡充・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ており、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。

平成26年12月末までに17施設から607例が登録され、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例登録が確認された。また、本研究は定期的な経過観察を行う計画となっており、予後に関するデータを479例より収集した。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が、糖尿病性腎症の病態解明、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。今後も経過観察のデータ集積を継続し、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や予後評価を行う予定である。本レジストリーは、臨床的、疫学的、ならびに病理学的な研究と密接に連関させて、推進するものとする。さらに、レジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカー候補の検証も順調に進行している。

A. 研究目的

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。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、本研究班では、平成21年度より開始された厚生労働科学研究費補助金腎疾患対策研究事業（課題番号 H21-腎疾患-一般-002 研究代表者 和田隆志）のうち、「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