

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。

B. 研究方法

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、前後 2 週間以内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。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

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、継続・整備された。

本研究計画は、平成 21 年 7 月に金沢大学医学倫理審査委員会にて承認された。研究計画書は日本腎臓学会のホームページに掲載され、各施設においても倫理委員会の承認を得て、症例登録が開始された。また、平成 22 年 6 月には日本腎臓学会倫理委員会においても承認され、独自に倫理委員会の組織を持たない日本腎臓学会会員

の施設においても、症例登録が可能となった。

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、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1）。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1）。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2）、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、心血管疾患発症ならびに総死亡の関連因子として高年齢が抽出された（表2）。

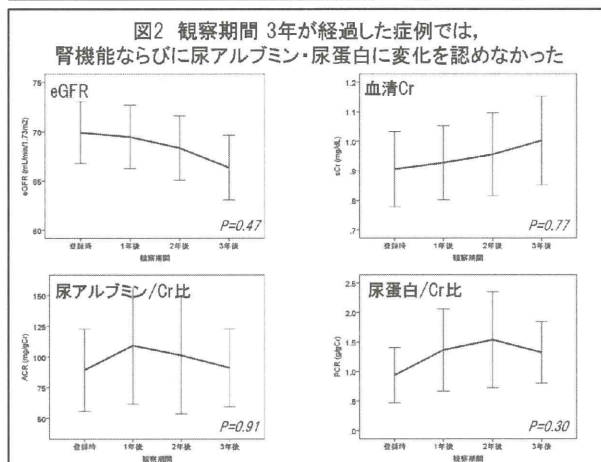
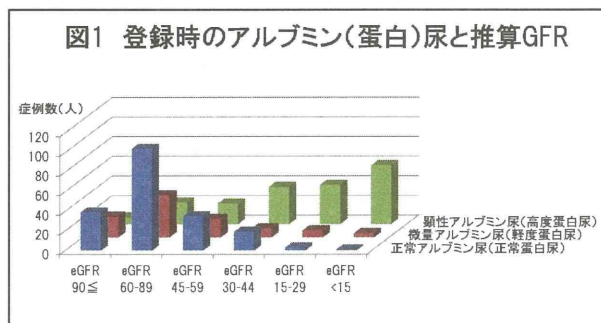


表2 イベント発生関連因子

➢ 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

表1 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
糖尿病罹病期間	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

D. 考察

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。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。すでに登録時データを論文化(Furuichi 他：Clin Exp Nephrol 2013)しており、今後は平成 26 年度末までの経時的データによる予後解析結果の論文化を予定している。

E. 結論

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。すでに登録時データを論文化しており、今後は予後解析結果の論文化を予定している。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

総括研究報告を参照

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【分科会：診療水準向上にむけた重症度評価法の開発】

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

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
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
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

研究要旨

末期腎不全に至る原疾患で最多は糖尿病性腎症であり、腎硬化症は3番目であるが、近年増加傾向にある。これら疾患には、統一された病理診断指針および評価法が存在しない。そこで、本分科会ではこれらの背景を踏まえ、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。

前年度に引きつづき、症例の収集と解析を行った。全国13施設より、高血圧性腎硬化症163例、糖尿病性腎症367例合計530例の病理表本データおよび臨床データを収集した。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。くわえて、腎生検を施行しない症例に対する臨床診断フローチャートの作成も行った。

病理評価の機軸とした図譜は、「糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の病理診断への手引」としてまとめ、平成26年12月に完成した。

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なった。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。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。また、4つの病理学的あるいは臨床学的因子でスコア化した場合、腎複合イベントおよび腎死の発症頻度を的確に表す事を確認した。一方、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。

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事が期待される。

A. 研究目的

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り、高血圧などに伴う腎硬化症は近年増加傾向であり、慢性糸球体腎炎に次いで3番目である。また、日本全体では年間1兆円を超える医療費が透析療法に費やされ、年年増加の一途をたどっている。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。

そこで、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、重症度評価法の開発を目指した。

B. 研究方法

過去2年間の研究に引きつづき、症例の収集と解析を進めた。最終的に、全国13施設より、高血圧性腎硬化症163例、糖尿病性腎症367例合計530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。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

過去2年間の議論をふまえ、最終年度である本年は、これらの議論を、「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」としてまとめた。

病理所見は、これまで本会議で議論した定義に従って評価された(表 1)。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った。

表 1

	Pathologic findings	Score	Definition of score
Glomerular lesions	Diffuse lesion (mesangial expansion)	0-3	0 normal or mild mesangial expansion. 1 mesangial expansion 2 capillary lumen. 2 mesangial expansion 3 capillary lumen. 3 mesangial expansion 4 capillary lumen.
	Nodular lesion (nodular sclerolosis)	0, 1	0 (no nodular lesion), 1 (one or more lesions detected in all biopsy specimens, not care of nodular size)
	Subendothelial space widening (double contour of basement membrane)	0-3	Double contour basement membrane (%) (Determined in peripheral capillary of the most severe glomerulus): 0 (<10%), 1 (10-25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
	Exudative lesion	0, 1	0 (not detected), 1 (detected one or more lesion in all biopsy specimen)
	Mesangiolysis/microaneurysm	0, 1	0 (not detected), 1 (detected one or more lesion in all biopsy specimen)
	perihilar neo-vascularization (olar vasculoid)	0, 1	0 (not detected), 1 (detected one or more lesion in all biopsy specimen)
	Global glomerulosclerosis/ collapsing glomerulopathy / ischemic nephropathy	%	(number of global glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy / ischemic nephropathy/number of all glomerulus (%))
Segmental glomerulosclerosis	%	number of segmental glomerulosclerosis/number of all glomerulus (%)	
Glomerulomegaly	0, 1	glomeruli >200 μm in diameter 0 (not detected), 1 (detected)	
Interstitial lesions	Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA)	0-3	0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
	Interstitial inflammation	0-3	0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
Vascular lesions	Arteriolosclerosis	0-3	0 (no hyalineosis), 1 (one or more partial arteriolosclerosis), 2 (approximately 50% hyalineosis), 3 (more than 50% hyalineosis, or penetrating hyalineosis)
	Intimal thickening	0-2	0 (no intimal thickening), 1 (intimal thickness/media thickness < 1), 2 (intimal thickening and intimal thickness/media thickness ≥ 1) EVG staining is helpful for determination

表 2

		G1-3aA1-2	G1-3aA3	G3b-A1-2	G3b-5A3	All
Composite kidney event	Event -	52	63	17	35	168
	Event +	15	61	7	85	169
	All	68	124	24	121	337
Kidney death	Event -	60	92	20	70	242
	Event +	7	27	4	56	94
	All	67	119	24	126	336
CV event	Event -	51	115	22	124	312
	Event +	18	8	2	6	34
	All	69	123	24	130	346
All cause mortality	Event -	64	110	22	120	316
	Event +	5	13	2	10	30
	All	69	123	24	130	346

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(表 2)。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 1, 2, 表 3)。特に、タンパク尿が少なく、

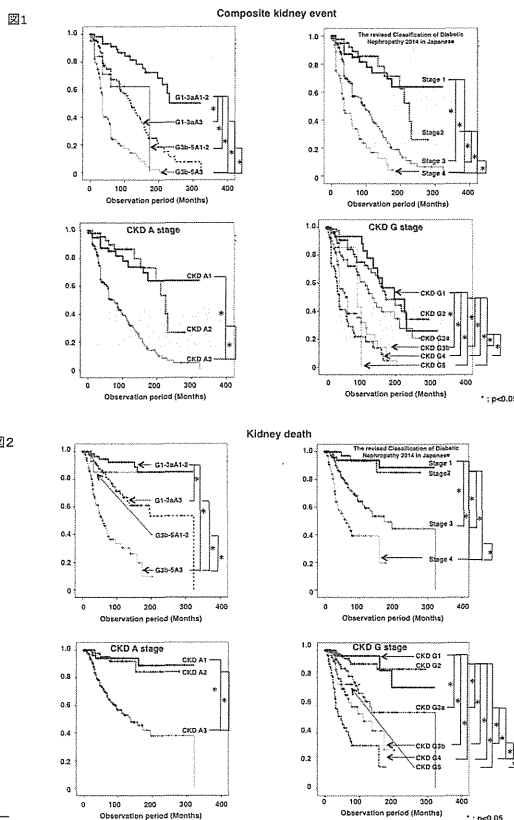


表3

A The incidence rates of composite kidney end points and kidney death were increased accompanied with increase of proteinuria or decrease of eGFR.

	G1-3aA1-2	G1-3aA3	G3b-5A1-2	G3b-5A3	All
Composite kidney event	2.36	7.60	8.58	18.51	8.36
Kidney death	1.03	3.36	4.90	12.20	4.65
CV event	2.65	1.00	2.45	1.31	1.68
All cause mortality	0.74	1.62	2.45	2.18	1.48

Events were shown as 100 person-years.

B The incidence rates of composite kidney end points and kidney death were increased accompanied with stage of the revised Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japanese.

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	All
Composite kidney event	2.86	3.29	10.31	23.37	8.61
Kidney death	1.12	0.99	5.17	19.18	4.76
CV event	2.38	3.77	1.22	0.57	1.77
All cause mortality	0.22	1.98	1.92	1.15	1.48

Events were shown as 100 person-years.

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 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis with all pathologic findings plus gender, age, HbA1c, TCho, Hb, eGFR and urinary protein (Model 2)

G1-3aA1-2	Composite kidney event				Kidney death			
	Factor	HR	95% CI	P	Factor	HR	95% CI	P
Pathological	SubendW	1.7	(1.35-2.13)	<0.001	SubendW	1.4	(1.08-1.83)	0.02
	ICell	2.3	(1.76-3.06)	<0.001	ICell	N/A		
	Glomer	N/A			Glomer	N/A		
Clinical	eGFR	0.8	(0.75-0.85)	<0.001	eGFR	0.8	(0.75-0.85)	<0.001
	uPro	1.1	(1.05-1.17)	<0.001	uPro	1.1	(1.05-1.17)	<0.001
	Age	1.0	(0.99-1.01)	<0.001	Age	1.0	(0.99-1.01)	<0.001

All participants	Composite kidney event				Kidney death			
	Factor	HR	95% CI	P	Factor	HR	95% CI	P
Pathological	IFTA	1.3	(1.25-1.37)	<0.001	IFTA	1.8	(1.59-2.03)	<0.001
	SubendW	1.2	(1.09-1.32)	0.06	SubendW	1.5	(1.13-1.97)	0.004
	ICell	1.0	(1.00-1.05)	0.03	ICell	0.8	(0.44-0.92)	0.001
Clinical	eGFR	0.8	(0.78-0.82)	<0.001	eGFR	0.8	(0.78-0.82)	<0.001
	uPro	1.1	(1.05-1.17)	<0.001	uPro	1.1	(1.05-1.17)	<0.001
	Age	1.0	(0.99-1.01)	<0.001	Age	1.0	(0.99-1.01)	<0.001

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(表5)。

表5 Scoring system for prediction of kidney events

A	
Pathological score	Clinical score
1. SubendW≥25% and/or Nodular+	3. eGFR<60
2. ICell≥25%	4. uPro>=1.0 g/gCr
Each score is 1.	

Composite kidney event					Kidney death						
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	9.80	228.5	13	1	1.34	0.43	4.16	223.5	3
2	9.00	5.88	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

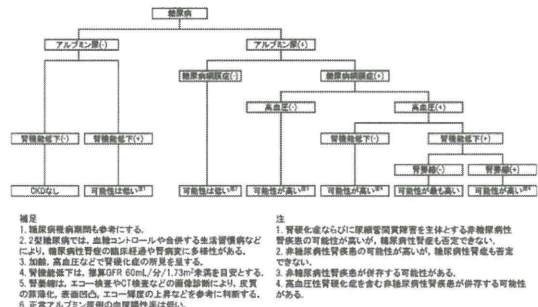
SubendW: subendothelial space widening (double contour of basement membrane) ;ICell: interstitial cell infiltration, eGFR: estimated glomerular filtration rate, uPro: urinary protein.

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。

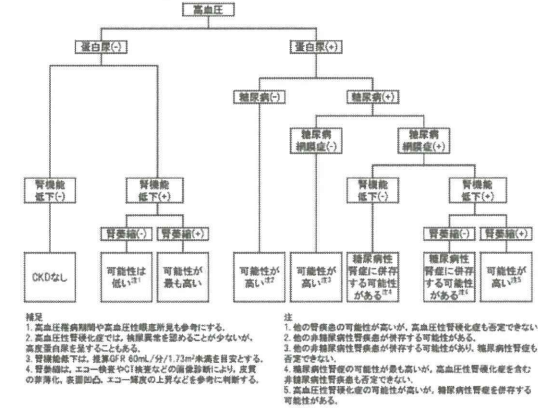
くわえて、腎生検が施行出来ない症例の診断にツールとして、糖尿病性腎症ならびに高血圧性腎硬化症に関して、臨床的に診断可能なフローチャートを作成した(表6、7)。

表6 糖尿病性腎症の臨床的診断フローチャート



補足
1. 腎臓病発症初期も参考にす。
2. 2型糖尿病では、血糖コントロールが良好な患者も血圧変動などにより、糖尿病性腎症の臨床経過や腎病変に多様性がある。
3. 加齢、高血圧などで腎臓病の発症を示す。
4. 腎臓病発症は、尿蛋白が60mg/分/1.73m²未満を目安とする。
5. 腎臓病は、エコー検査で腎臓病の臨床経過により、尿蛋白の増加、糸球体、エコー強度の上昇などを参考に判断する。
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



補足
1. 高血圧性腎硬化症は、糖尿病性腎症と併発することが多いが、高血圧性腎硬化症を優先的に診断する。
2. 高血圧性腎硬化症は、尿蛋白が60mg/分/1.73m²未満を目安とする。
3. 加齢、高血圧などで腎臓病の発症を示す。
4. 腎臓病発症は、尿蛋白が60mg/分/1.73m²未満を目安とする。
5. 腎臓病は、エコー検査で腎臓病の臨床経過により、尿蛋白の増加、糸球体、エコー強度の上昇などを参考に判断する。
6. 正常アルブミン尿の血尿頻度は低い。

D. 考察

診療水準向上に向けた重症度評価法の開発

過去2年間の議論をまとめて、本年度は「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」を冊子化した。そこには、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。

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。

E. 結論

本年度の本研究により「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。

F. 研究発表

G. 知的所有権の取得状況

1 特許取得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

3 その他

該当なし

【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】

分担研究報告書

「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

研究分担者

柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

研究協力者

木村健二郎 JCHO 東京高輪病院

木戸 亮 稲城市立病院 健診科

安田 隆 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

池森 敦子 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

菅谷 健 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

松井 勝臣 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

研究要旨

前年度までの研究にて、尿バイオマーカーである 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 L-FABP は感度・特異度共に高いことを示した。さらに、尿 L-FABP のみが、その経時的な変化が予後との関連に繋がることを示された。本年度はこれらバイオマーカーの最適な組み合わせの探索や治療や疾患別の解析を行う予定であったが、尿のバイオマーカーと腎機能 eGFR の相関が強い可能性が分かった。これらバイオマーカーが eGFR を超える診断・予後予測能を示すことが出来るかを検討したが、残念ながら今回の症例での検討ではそれを示すことは出来なかった。

A. 研究目的

本研究は、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て、糖尿病性腎症および腎硬化症の早期診断、重症化防止に有用なバイオマーカーの探索を目的に計画した。

B. 研究方法

対象患者：糖尿病性腎症および腎硬化症に

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である。本研究では、聖マリアンナ医科大学 244 例を対象とした。

試験方法：コホート研究

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：L-FABP 検体測定施設：株式会社エスアールエル・八王子ラボ*にて

集中測定 (*ISO15189, CAP システムの精度管理・品質保証体制整備)

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

1. コホート Baseline character の検討

244 症例の Baseline characteristics を下記する。全患者および糖尿病合併患者のみのいずれにおいても、尿 L-FABP の低い群と高い群で eGFR の分布の重なりが低いことが示され、尿 L-FABP の高低による予後の差は尿 L-FABP 自体でなく、eGFR (腎機能) の違いによる可能性が示唆された。

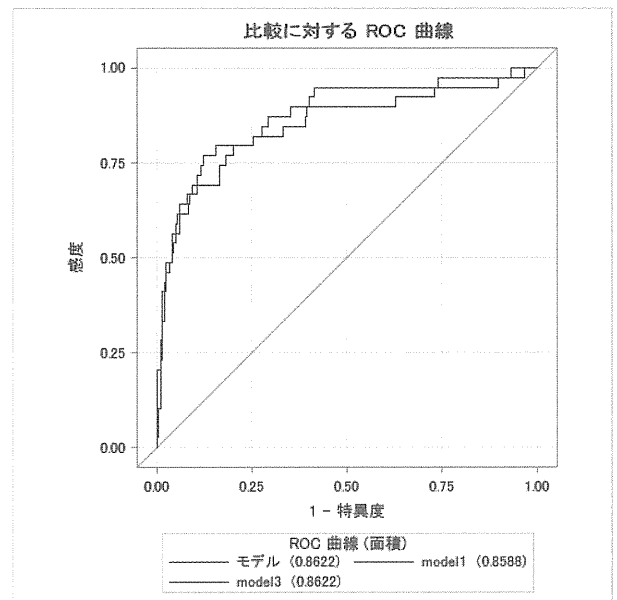
	All patients	Low u-L-FABP	High u-L-FABP
Patients, n (%)	244	155 (63.5)	89 (36.5)
Median age (IQR) (yrs)	64.2 (19 - 86)	66.0 (53.0 - 72.0)	67.0 (59.0 - 76.5)
Sex (male/female)	146/98	89/66	57/32
SCr (mg/dl) (median, IQR)	0.98 (0.72 - 1.43)	0.86 (0.68 - 1.07)	1.60 (1.06 - 2.98)
eGFR (ml/分/1.73m ²) (median, IQR)	56.3 (35.7 - 71.5)	66.4 (50.2 - 75.1)	28.6 (16.1 - 51.9)
	DM patients	Low u-L-FABP	High u-L-FABP
Patients, n (%)	58	25	33
Median age (IQR) (yrs)	66.0 (59.8 - 75.3)	65.0 (58.0 - 71.0)	67.0 (60.0 - 76.0)
Sex (male/female)	41/17	9/16	8/25
SCr (mg/dl) (median, IQR)	1.12 (0.87 - 2.01)	0.91 (0.69 - 1.21)	1.37 (0.99 - 2.90)

eGFR (ml/分/1.73m ²) (median, IQR)	49.8 (22.8 - 67.8)	63.3 (44.7 - 72.7)	38.8 (16.8 - 54.8)
---	--------------------	--------------------	--------------------

2. AUC 解析による尿 L-FABP の予後予測能の検討

腎機能検査 (eGFR) に尿 L-FABP を追加することで、予後予測能が改善するか、AUC 解析による識別力比較検討を行った。

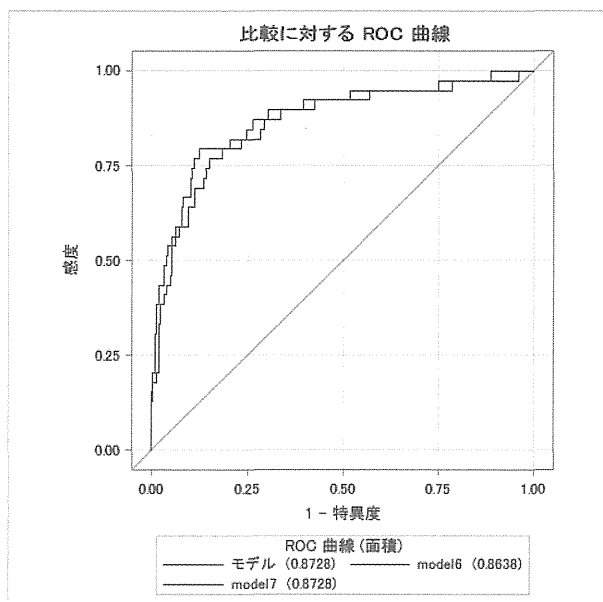
eGFR 単独、尿 L-FABP 単独、及び両者使用の場合の AUC はそれぞれ、0.859 (95%CI 0.785-0.933), 0.825 (95%CI 0.747-0.903), 0.862 (95%CI 0.787-0.938) で差を認めず、AUC の対比検定 (eGFR 単独 vs. eGFR+尿 L-FABP) は P = 0.845 と有意でなかった。糖尿病合併患者のみでの検討でも、結果は同様であった。



さらに、臨床パラメータ (年齢・性別・糖尿病合併有無) のみ、eGFR を追加した場合、eGFR に尿 L-FABP を追加の場合の AUC はそれぞれ、0.648 (95%CI 0.550-0.747), 0.864 (95%CI 0.795-0.933), 0.873 (95%CI 0.804-0.942) で差を認めず、AUC の対比検定 (臨床パラメータ+eGFR 単独 vs. 臨床パラメータ+eGFR+尿 L-FABP) は P = 0.501 と有意でなかった。

以上から、eGFR が測定されている場合、それに加えて、尿 L-FABP の測定が予後予

測を改善させることは証明できなかった。



D. 考察

全体研究では、新規バイオマーカーである尿中 L-FABP が優れた糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症例の予後予測因子となる可能性が示されたが、eGFR を超える診断能を確認できず、パネル化の検討には至らなかった。今後、新たなサンプルを集積し、eGFR がほぼ同等な群で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と考える。

E. 結論

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唆されたが、eGFR が confounder となっている可能性を否定できなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, Sugaya T, Yasuda T, Toyama T, Wada T, Furuichi K, Shimizu M, Kimura K, Shibagaki Y · Urinary Liver-Type Fatty Acid Binding Protein Predicts Risk of ESRD and Cardiovascular Disease in CKD patients. (投稿準備中)

2) Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K · Novel urinary biomarkers in early diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* · 14 · 513 · 2014

3) Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K · L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease.

Rinsho Byori · 62 · 163-70 · 2014

4) Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Matsui K, Yokoyama T, Yasuda T, Hirata K, Kimura K · Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* · 424 · 104-8 · 2013

5) Kamijo-Ikemori A, Ichikawa D, Matsui K, Yokoyama T, Sugaya T, Kimura K · Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *Rinsho Byori* · 61 · 635-40, 2013

2. 学会発表

1) 松井勝臣、池森敦子、今井直彦、木戸亮、菅谷健、安田隆、遠山直志、和田隆志、古市賢吾、清水美保、木村健二郎、柴垣有吾. CKD 患者を対象にした腎不全および心血管疾患発症予測における尿中バイオマーカーの有用性. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 発表予定, 2015

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得
 該当無し
- 2 実用新案登録
 該当無し
- 3 その他
 該当無し

分担研究報告書

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

研究要旨

糖尿病性腎症の重症化は、蛋白尿の出現・増加と腎機能低下という糸球体上皮細胞（ポドサイト）の障害がキープロセスとなる。ポドサイトが血行動態の変化、酸化・糖化ストレス、薬剤、加齢などの複合的な原因により、細胞機能低下をきたし、脱落や細胞死を起こすと、腎機能の不可逆的な低下を招く。そのため、ポドサイト障害を脱落および細胞死よりも早い段階でとらえるバイオマーカーが必要である。このバイオマーカーの樹立のために、尿中エクソソームの解析により候補分子を抽出し、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た。

A. 研究目的

糸球体上皮細胞であるポドサイトは高度に機能が分化しており、増殖能を有さないため、糸球体高血圧、酸化・糖化ストレス、加齢など種々のストレスを受けると細胞機能が低下し、不可逆的な腎機能低下が重症化し、やがて腎不全に至る。この、ポドサイト障害を非侵襲的かつ継続的に評価するマーカーを同定し、ポドサイト障害の分子病態の解析とともに、重症化をより早期に診断、あるいは予測に有用な尿中バイオマーカー測定法を樹立する。

B. 研究方法

さまざまな腎疾患において重症化とともに、尿中にポドサイトが脱落することが知られている。本研究では、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ソームタンパクを抽出し、エクソソームに含まれるシグナル伝達分子のプロファイルの解析を行い、

podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs)を同定する。これらの尿中バイオマーカーとしての annotationを、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の解析を元に行い、ポドサイト障害の分子機構を明らかにすると同時に、糖尿病性腎症の重症化を反映する非侵襲的診断法を樹立する。また、同時に糖尿病モデルマウスを用いて、同マーカーの経時的な変化と治療効果に対する反応を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究を含めた遺伝子研究計画書「進行性腎障害の遺伝子解析に関する臨床研究」は徳島大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。また「腎疾患の診断のための研究」は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会で承認されている。検体の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分配

慮し、必要に応じて遺伝相談室にて遺伝カウンセリングを提供する。動物実験については、徳島大学動物実験指針および徳島大学動物実験委員会規則に従い、動物実験計画書は、徳島大学動物実験委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

腎生検で確定診断のついた糖尿病性腎症患者の尿より、尿中エクソソームを採取し、臨床情報を元に、3年後の腎機能低下を予測しうる尿中バイオマーカーの探索を行い、候補分子 WT1 を得た。これらの尿中への発現は、後の腎機能低下をよく反映していた。組織における免疫組織学的な解析によっても、ポドサイトにおける発現低下が確認され、組織上の重症化と正の相関がみられた。さらに、WT1 陽性のうち、Tpb_g 陽性患者においては、従来ステロイドや免疫抑制薬の治療に対する奏功性が良好であることが判明した。

D. 考察

糖尿病によるポドサイトの障害は、腎生検を施行すると、腎症のかなり早期より認めるとの報告があるが、その分子機序はいまだ不明な点が多かった。また、タンパク尿の存在・量が必ずしも、後の腎機能低下を予測するとは、個々の患者においては言えなかった。従来腎機能検査では、これら早期のポドサイト障害をとらえることができない。また、ポドサイトの脱落は不可逆的な変化であり、それよりも早い段階での細胞障害を非侵襲的にとらえる方法もなかった。エクソソームは細胞が受けたストレスの違いによって、異なるプロファイルのタンパク質を内含し、細胞より放出されることが確認された。今回、得られた尿中分子マーカーである PDSTFs のうち、WT1 および Tpb_g の発現を解析することで、こうした不確定であった腎予後を予測できるようになった。また、糖尿病性腎症を発症している患者では、糖尿病だけでなく、高血圧・脂質異常症・肥満・加齢・多くの薬剤使用など、さまざまな要因が複合的にポドサイト障害に寄与している

と考えられるため、ヒト尿による PDSTFs の定量化を可能とし、多くの患者における測定と臨床情報の経時的な解析によって、各リスクファクターのポドサイト障害の分子機構もさらに明らかになるものと考えられる。

E. 結論

糖尿病性腎症において、尿中 PDSTFs はポドサイト障害を反映する非侵襲的バイオマーカーであり、とくに、WT1 は、不可逆的腎機能低下の予測マーカーとしての価値が認められ、糖尿病性腎症の重症化の評価に有用である。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表
無し
2. 学会発表
無し

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
特願 2014-041531
(平成 26 年 3 月 4 日出願)
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

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

糖尿病性腎症の早期バイオマーカー探索研究

研究分担者

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

研究要旨

糖尿病患者において将来の腎機能低下を予測する新規尿中バイオマーカーの探索を行った。蓄尿検査を行った糖尿病患者 3283 名をスクリーニングし、eGFR 低下群 (\triangleleft eGFR $\geq 30\%$) 16 名と Control 群 (\triangleleft eGFR $< 30\%$) 44 名を抽出した。合計 60 人の尿中 L-FABP、尿 MCP-1 を測定した。24hr アルブミン尿の情報は診療記録から抽出した。解析の結果、L-FABP と MCP-1 には両群で差は見られなかった。一方、ベースラインのアルブミン尿は eGFR 低下群で有意に高値であった。アルブミン尿はごく早期から腎障害を予測する良いマーカーであるが、これまでの検討では、それを越えるマーカーは見つかっていない。今後、血清、尿を用いたメタボローム解析を実施する予定である。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の早期診断のゴールドスタンダードは微量アルブミン尿の出現である。しかし、その検出は時間帯あるいは日により変動があり再現性が高いことが問題であり、その精度は必ずしも十分ではない。さらに最近、高血圧症患者においても高率にアルブミン尿が陽性となることが報告され、その特異性に疑問が呈されている。本研究は、蓄尿検体が保存されている糖尿病患者の中で、その後腎機能が保持されていた患者と腎機能が低下した患者を抽出し、当初の時点の保存尿検体を比較検討することで、将来の腎機能低下を予測する新規早期尿中バイオマーカーを探索することを目的とした。

B. 研究方法

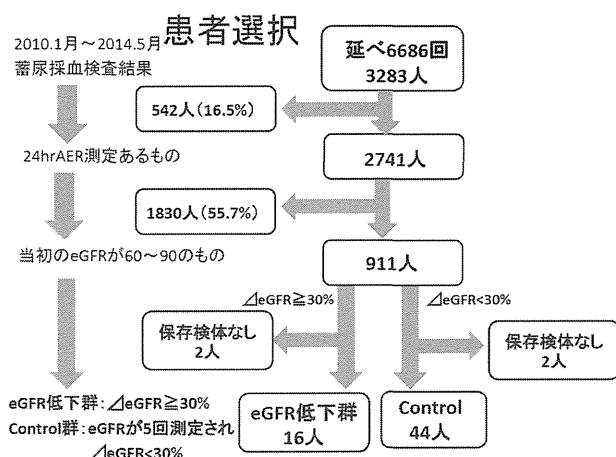
2010 年 1 月～2014 年 5 月までの期間に大垣市民病院糖尿病腎臓内科に通院中の糖尿病患者で蓄尿検査と採血検査を行った 3283 人、のべ 6686 回の蓄尿を材料とした。24 時間尿中アルブミン排泄量(24hrAER)が測定されており、初回 eGFR 値が 60-90mL/min/1.73m² の 911 人を対象とした。

eGFR 低下率が 30%以上認められたのは 18 人であった。そのうち尿検体の保存を確認した 16 人を eGFR 低下群とした。一方、観察期間中に毎年蓄尿採血検査が行われ、eGFR がいずれの時も 30%を超えて低下しなかった 46 人を選択し、そのうち尿検体の保存されていた 44 人を Control 群とした (図 1)。

それら合計 60 人につき、-80℃で保存さ

れていた蓄尿検体を用いて尿中 L-FABP、尿中 MCP-1 を測定した。Baseline は初回蓄尿が行われた時点とした。蓄尿検体は本試験の目的で収集されたものではなく、すでに収集され保存されていたものを使用した。

図1 患者スクリーニング



(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学倫理委員会の承認を得ている(承認番号:2014-0252)。試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、個人識別情報管理者が厳重に管理した。

C. 研究結果

患者背景では、eGFR 低下群では、コントロール群と同程度に血圧はコントロールされていたが、高血圧の診断のあるもの、RAS 阻害剤の内服の割合が優位に多かった。ベースラインデータを表1に示す。

eGFR 低下群ではコントロール群と比較して観察開始時の eGFR が低く、24hrAER も多かった。一方、L-FABP、MCP-1 には両群有意な差を認めなかった(表2)。

表1	eGFR低下群(n=16)	Control群(n=44)	P値(カイニ乗近似)
年齢	66.5 [56.75;68]	63.5 [56;69]	0.5248
男性(%)	5 (31.25)	23 (52.27)	0.2417
身長	154 [148.75;166]	160 [153.75;167]	0.1946
体重	61.5 [68.75;52.75]	59.5 [53.25;68.75]	0.8344
BMI	23.85 [21.975;30.7]	23.6 [21.525;26.175]	0.4079
罹病期間	15 [7.5;19.75]	11 [7;14]	0.1395
2型糖尿病 (%)	16 (100)	42 (95.45)	1
Systolic BP	135 [124;152]	133 [117;140]	0.2131
Diastolic BP	74.5 [59;84.5]	73 [63;80]	0.8578
Hypertension	14 (93.33)	25 (58.14)	0.0125
Using RAS inhibitor (%)	14 (87.5)	19 (43.18)	0.0029
塩分摂取量	9.8 [8;15.3]	11 [9.125;13.525]	0.8007
タンパク摂取量	64.3 [44.1;78.7]	63.65 [58.425;72.5]	0.9722
HbA1c	7.3 [6.8;8.1]	7 [6.4;7.8]	0.2173
Tchol	193 [169;211]	195 [179;216]	0.2764
HDL	54 [44;66]	55 [46.25;66.5]	0.6569
LDL	98 [83;122]	115.5[99.25;130.25]	0.0998
eGFR	72.4 [68.9;76.8]	77.6 [71.0;83.3]	0.0304
24hrAER	28.6 [7.65;200.15]	8.45[4.825;24.725]	0.023

表2	eGFR低下群(n=16)	Control群(n=44)	P値(カイニ乗近似)
eGFR	72.4 [68.9;76.8]	77.6 [71.0;83.3]	0.0304
24hrAER	28.6 [7.65;200.15]	8.45 [4.825;24.725]	0.023
LFABP(μg/gcre)	2.091663 [1.312757;4.078164]	2.103919 [1.386176;2.720977]	0.6278
MCP-1(ng/ml)	8.93924 [1.84976;21.6098]	7.12916 [1.09556;16.63208]	0.5358
MCP1(μg/gcre)	9.548923 [2.920811;38.4161]	11.40346 [1.614225;19.97917]	0.5639

D. 考察

腎障害検出マーカーとして L-FABP や MCP-1 が期待されているが、本研究では eGFR60-90 の患者の eGFR30%低下を予測するための早期バイオマーカーとしての有用性は示されなかった。一方、24hrAER は微量アルブミン尿の出現早期あるいは正常アルブミン尿の段階でも腎機能低下を予測する良いマーカーとなる可能性が示された。

E. 結論

ごく早期の段階の 24hrAER の差が、その後の eGFR 低下に影響がある可能性が示された。現在注目されている L-FABP や MCP-1 は早期バイオマーカーとはならなかった。現在、メタボローム解析による代謝物探索を進めているが、そうした新規バイオマーカー探索研究の必要性があらためて確認された。

F. 健康危険情報

保存されていた検体、臨床データを使用したため健康危険はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 「メタボローム解析技術を用いたCKDのバイオマーカー探索」平山 明由、尾崎武徳、秋山 真一、池田 五月、渡部 瑠美、丸山 彰一、松尾 清一、曾我 朋義：第57回日本腎臓学会学術総会（横浜）、2014年7月4日

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許出願・審査中

「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.

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

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

研究分担者

森 潔 京都大学メディカルイノベーションセンター

共同研究者

栗原孝成^{1,2}、向山政志^{1,2}、横井秀基¹、笠原正登³、中尾一和⁴、柳田素子¹
京都大学・腎臓内科¹、熊本大学・腎臓内科²、京都大学・臨床研究総合センター³
京都大学・メディカルイノベーションセンター⁴

研究要旨

我々はこれまで、糖尿病性腎症モデルマウスの糸球体において toll-like receptor 4 (TLR4) およびその内因性リガンドの一つである myeloid-related protein 8 (MRP8 または S100A8) の発現が増加し、高脂肪食の負荷によりさらに増加することを明らかにした。一方、TLR4 ノックアウトマウスでは高脂肪食負荷による糖尿病性腎症の悪化が軽減されていた。今年度は糖尿病性腎症を含む慢性腎臓病の患者の腎生検組織を用いて、MRP8 の遺伝子および蛋白の発現を検討し、病理組織像や臨床像、予後との関係を検討した。糸球体内 MRP8 陽性細胞数は腎機能低下、蛋白尿と正の相関を示し、1年後の蛋白尿を予測する独立した因子であった。以上の成績より、糸球体内 MRP8 の発現はヒト糖尿病性腎症においても、重症化のマーカーとなることが示唆された。

A. 研究目的

脂質代謝異常が糖尿病腎症悪化の独立した危険因子であることは多くの疫学的研究から報告されている。我々は高脂肪食負荷が糖尿病モデルマウスの腎病変を悪化させることを確認し、それに伴い糸球体内の toll-like receptor 4 (TLR4) およびその内因性リガンドの一つである myeloid-related protein 8 (MRP8 または

S100A8) の発現が増加することを報告した。今回、ヒト糖尿病性腎症の腎生検組織における MRP8 の発現を調べ、その臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

腎生検組織および尿については京都大学内分泌代謝内科・腎臓内科の外来・入院症例および大阪市立総合医療センター腎臓高血圧内科の症例(今西政仁先生との共