

### 平成24・25年度の結果のまとめ

1. 聖マリアンナ医科大学244例、金沢大学50例のコホートを用いて、既存の尿バイオマーカーの測定値(1ポイント=24年度、経時的変化=25年度)と臨床情報との関連を解析した。
2. 横断解析ではCKDにおいて尿中L-FABP、アルブミン、NAGが高値であった。CKDの原因別では、糖尿病性腎症でこれらの値は高値であった。
3. これのバイオマーカーと腎機能は相関しなかった。
4. 縦断解析では、複合エンドポイント(脳卒中、心筋梗塞、要手術のASO、透析導入、死亡)で見た予後は、L-FABP、尿中アルブミン、ANG高値群で有意に悪く、その診断能はROC解析にてL-FABPが最も優れていた。
5. バイオマーカーの経時的変化の検討では、正常値が持続した例で最も予後が良く、異常値が持続した例で最も予後が悪かった。尿L-FABPでのみ、値の変化が予後を予測できた(悪化→予後悪化、改善→予後良好)。

### 平成26年度の予定

- ・バイオマーカー変化群のパネル化を含めた医学的特徴の検討(患者特性の検討、イベント発生時期や治療との関連など)

## 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  
①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、ミ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。  
②糖尿病性腎症進行予測マーカーの探索  
名古屋大学関連病院の尿蛋白が出ていない時期の糖尿病患者(糖尿病性腎症I期)の尿を検索し、5年後に尿蛋白が出た群(n=10)と、出なかった群(n>10)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う。
3. スケジュール  
研究テーマ①:1年目でバイオマーカーを探索し、3年目にvalidationを行う。  
研究テーマ②:1,2年目で対象検体の収集を行い、3年目でメタボローム解析を行う。

### 平成25年度までの結果のまとめ

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。
2. 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。

### 平成26年度の予定

1. 非糖尿病患者および他の糖尿病患者群を用いて、これまでに得られた結果を、バリデーションを行う。
2. 糖尿病患者の保存尿を収集し、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿に進行する患者に特有な代謝物を同定する。

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)

### 平成24年度の結果のまとめ

糖尿病によるPodocyte障害を反映するマーカー候補分子

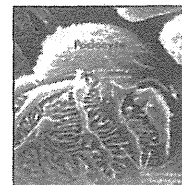
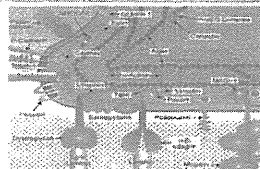
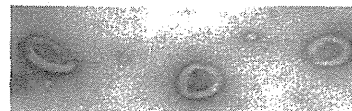
腎生検で糖尿病性腎症と診断

尿:採取

尿中exosome抽出

exosome内のpodocyte由来分子の同定

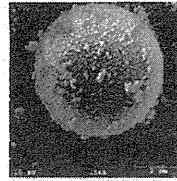
腎機能低下予測マーカーとしての検証



## 平成25年度の結果のまとめ

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)の抽出と、腎における局在ならびに腎症での発現変化の解析を進め、採取した尿中exosomeより、候補となるPDETFsを5分子、得ることができた。

尿中exosome



podocyte-derived signal transduction factors (PDSTFs)の同定

## 平成26年度の予定

昨年度までに得られた候補分子となるPDETFsを、各分子について、特許申請、ひきついで定量化のための高感度ELISAシステムの樹立、をすすめている。本年度は重症化防止にむけて、これら分子の尿中での定量と経時的な変化を解析し、各尿中マーカーの臨床的意義を明確化する予定である。

## 全体研究 抄録

### 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、2014年3月末時点で298例の追跡データが登録されている。3年後のデータが登録された183例のデータを時系列（登録時、1年後、2年後、3年後）で比較すると、尿アルブミン（蛋白）/クレアチニン比や推算GFRには変化を認めず、血清アルブミン値の増加が認められた。また、尿アルブミン（蛋白）カテゴリーの増悪 21例/改善 16例であり、推算GFRカテゴリーの増悪 42例/改善 11例であった。イベント発生数は、透析導入が16例、心血管疾患発症が14例であった。腎イベント（透析導入）関連因子は、推算GFR低値、HDLコレステロール低値、non-HDL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～2014年3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

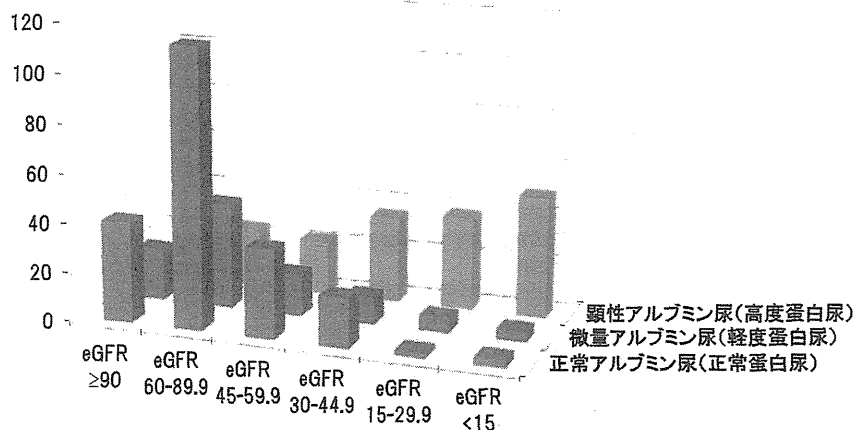
## 登録時患者背景と血液検査所見 (n=575)

- 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	64.9 ± 11.1	( 29 - 93 )		歳
糖尿病発症期間	508	14.1 ± 10.0	( 1 - 50 )		年
BMI	545	25.1 ± 4.8	( 15.0 - 56.4 )		kg/m <sup>2</sup>
収縮期血圧	562	130.1 ± 18.3	( 80 - 201 )		mmHg
拡張期血圧	562	73.2 ± 11.8	( 40 - 120 )		mmHg
血清クレアチニン値	549	1.5 ± 1.5	( 0.34 - 11.45 )		mg/dl
血清総蛋白値	525	6.9 ± 0.7	( 3.7 - 9.1 )		g/dl
血清アルブミン値	508	3.9 ± 0.6	( 1.4 - 6.1 )		g/dl
総コレステロール値	420	184.7 ± 44.1	( 65 - 370 )		mg/dl
LDLコレステロール値	385	104.0 ± 31.9	( 23 - 263 )		mg/dl
HDLコレステロール値	500	51.1 ± 17.1	( 20 - 180 )		mg/dl
中性脂肪値	538	142.0 ± 91.6	( 30 - 799 )		mg/dl
血糖値	560	150.2 ± 59.8	( 50 - 431 )		mg/dl
ヘモグロビンA1c値	551	7.0 ± 1.4	( 4.2 - 13.5 )		%
ヘモグロビン値	546	12.8 ± 2.1	( 6.2 - 19.1 )		g/dl

## 登録時のアルブミン(蛋白)尿と推算GFR

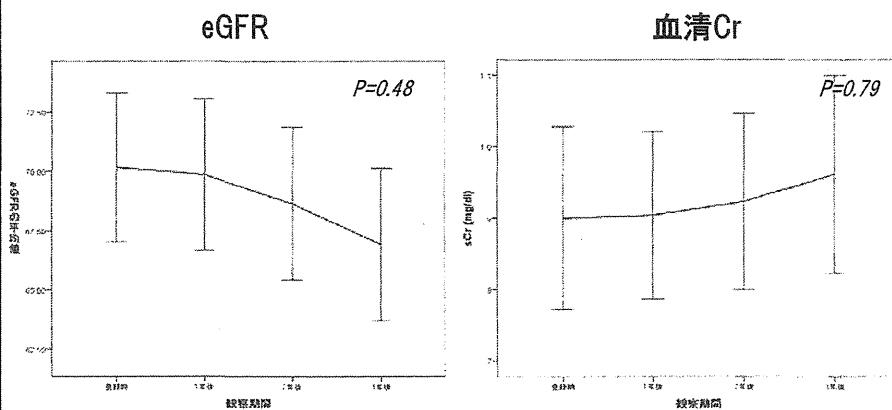
症例数(人)



## 追跡データ登録症例数

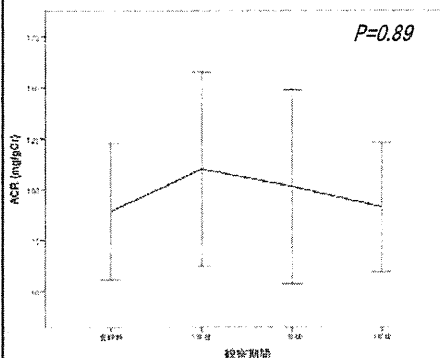
- 6か月後 :298例
- 1年後 :243例
- 2年後 :217例
- 3年後 :183例
- 4年後 :89例

## 3年後の腎機能には変化を認めなかった

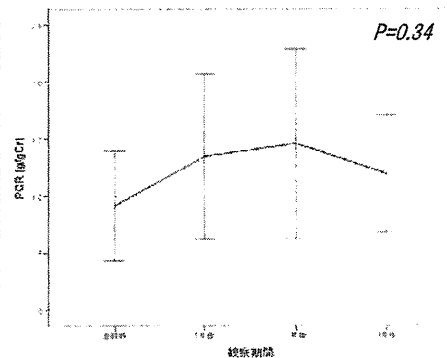


## 3年後の尿アルブミン・尿蛋白には変化を認めなかった

尿アルブミン/Cr比



尿蛋白/Cr比



観察期間 3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> 解析対象 131例

(A1, 85例; A2, 37例; A3, 9例)

改善 16例

● A2→A1 : 12例

● A3→A2 : 4例

増悪 21例

● A1→A2 : 15例

● A1→A3 : 2例

● A2→A3 : 4例

<eGFRカテゴリーの変化> 解析対象 183例

(G1, 26例; G2, 105例; G3a, 34例; G3b, 16例; G4, 0例; G5, 2例)

改善 11例

● G2→G1 : 2例

● G3a→G2 : 6例

● G3b→G3a : 3例

増悪 42例

● G1→G2 : 9例

● G2→G3a : 19例

● G2→G3b : 1例

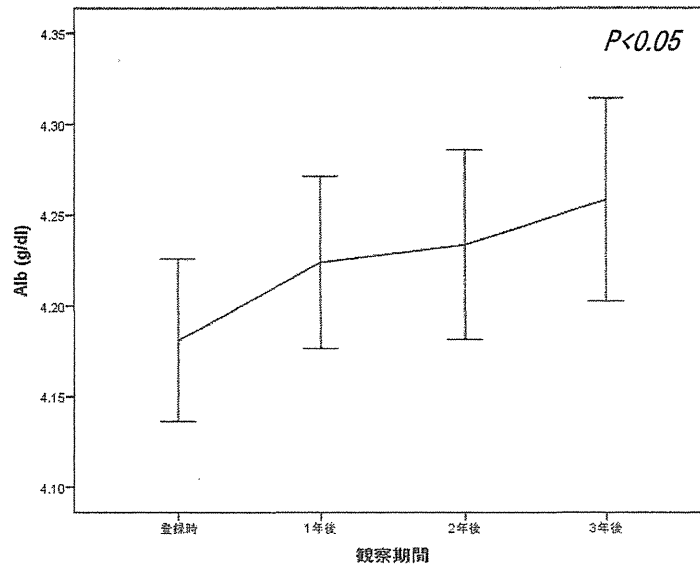
● G3a→G3b : 8例

● G3a→G4 : 1例

● G3b→G4 : 4例



### 観察期間 3年で、血清アルブミンの増加を認めた



### イベント発生数

- 透析導入 : 16例
- 心血管疾患発症 : 14例
- 死亡 : 0例

推算GFR低値, HDLコレステロール低値, non HDLコレステロール高値が  
腎イベント(透析導入)に関連する因子であった

Parameters	OR	(95% CI)	P
推算GFR低値 (<1 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	1.099	( 1.033 - 1.169 )	<0.01
HDLコレステロール低値 (<1mg/dl)	1.073	( 1.013 - 1.137 )	<0.05
non HDLコレステロール高値 (>1mg/dl)	1.022	( 1.009 - 1.035 )	<0.01

※共変量:年齢, 性別, eGFR, 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, 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

## News Letter

糖尿病性腎症研究班 事務局

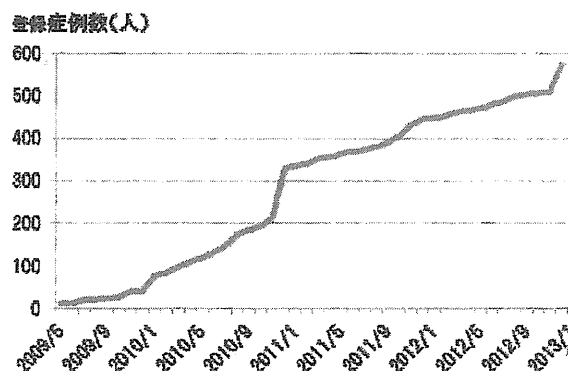
### Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNGS)

#### 「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



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。本年度は最終年度であり、これまで本会議でまとめてきた、図譜を伴った病理評価表、糖尿病性腎症および高血圧性腎硬化症の定義、腎生検の適応、および臨床診断フローチャートなどを 糖尿病性腎症および腎硬化症の病理および臨床の手引き（仮称）としてまとめる事を目標とする。

これまでの病理スコア表および臨床データ表によるデータ収集により、12施設から、糖尿病性腎症 236例および腎硬化症 183例（合計 419例）の症例集積を得た。

糖尿病性腎症に関しては、透析導入に関連する病理因子として、基底膜二重化、分節性硬化、糸球体肥大、IFTAが、臨床因子として血清クレアチニンや尿蛋白が抽出された。これら因子を用いた透析導入に関するスコアリングも作成した。一方、高血圧性腎硬化症に関しては、透析導入および腎複合イベント（クレアチニンの倍化、eGFRの半減あるいは透析導入）の発生がそれぞれ2および12件と少なく、統計学的に有意な病理および臨床因子は抽出できなかった。

これらのデータを元に、糖尿病性腎症および腎硬化症の病理評価および診断の手引き（仮称）のまとめを行う。

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

平成26年度  
全体第一回会議

日時:平成26年4月29日(火)  
場所東京ステーションカンファランス

湯澤由紀夫

1. 症例背景, 糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  - 1.臨床, 病理解析結果
  - 2.スコア表
  - 3.サブ解析結果
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案)目次

## 登録症例数

	糖尿病	腎硬化	合計
千葉東	40	12	52
新潟大	34	16	50
長崎	17	20	37
琉球大	0	25	25
東北大	0	20	20
聖マリ大	10	10	20
虎ノ門	13	6	19
名古屋大	8	7	15
金沢医大	6	5	11
筑波大	3	2	5
藤田	2	2	4
金沢大	103	58	161
合計	236	183	419

## 登録症例背景

	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
観察期間(月)	76.3	74.3	58.7	66.8	0.046
年齢	56.2	12.0	54.7	13.7	0.014
身長	163.2	8.9	162.7	7.5	0.347
体重	63.8	13.6	68.4	13.1	0.762
BMI	24.1	4.4	25.9	4.4	0.674
収縮期血圧	144.3	20.9	137.5	19.0	0.293
拡張期血圧	79.6	11.9	80.5	14.5	0.016

## 登録症例背景

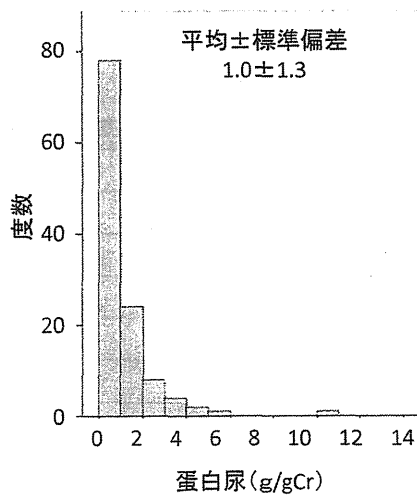
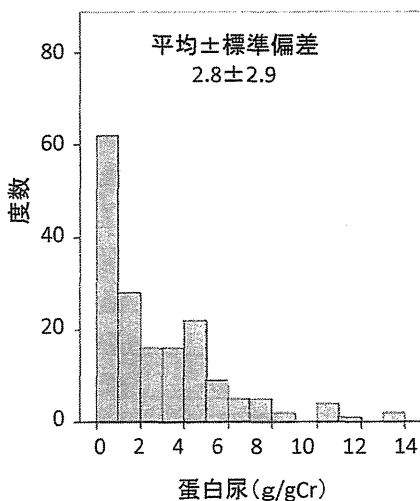
	糖尿病		腎硬化症		p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
Hb	12.2	2.3	13.5	2.1	0.061
Cr	1.3	0.7	1.5	1.7	0.001
UA	6.6	1.5	7.2	1.8	0.175
TP	6.2	0.9	6.9	0.7	0.003
Alb	3.3	0.8	4.0	0.5	<0.001
BS	151.0	74.4	104.7	24.3	<0.001
HbA1c	7.9	2.2	5.7	0.6	<0.001
TCho	219.8	77.0	200.6	49.7	0.022
LDL	104.3	46.9	113.0	33.5	0.112
HDL	54.9	26.9	49.1	17.0	0.106
TG	162.2	86.9	214.4	191.3	0.001

## 腎生検時蛋白尿

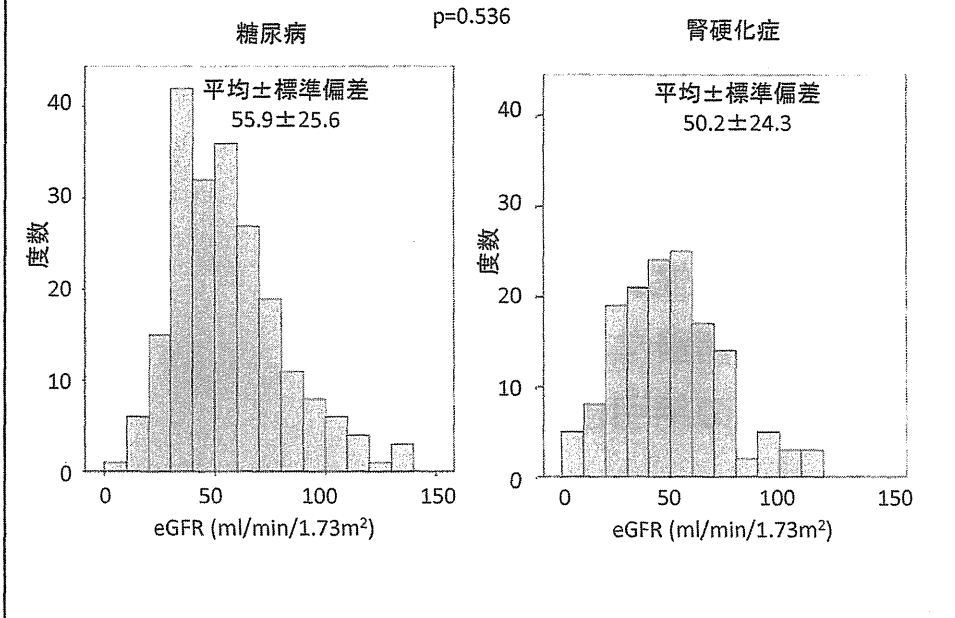
糖尿病

p<0.001

腎硬化症



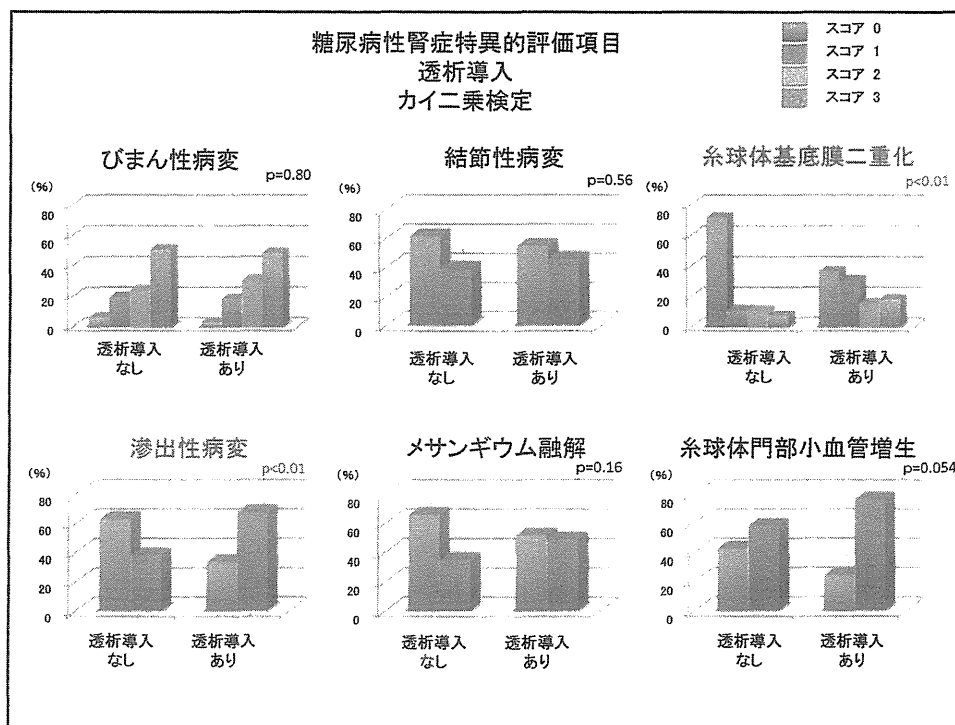
## 腎生検時eGFR



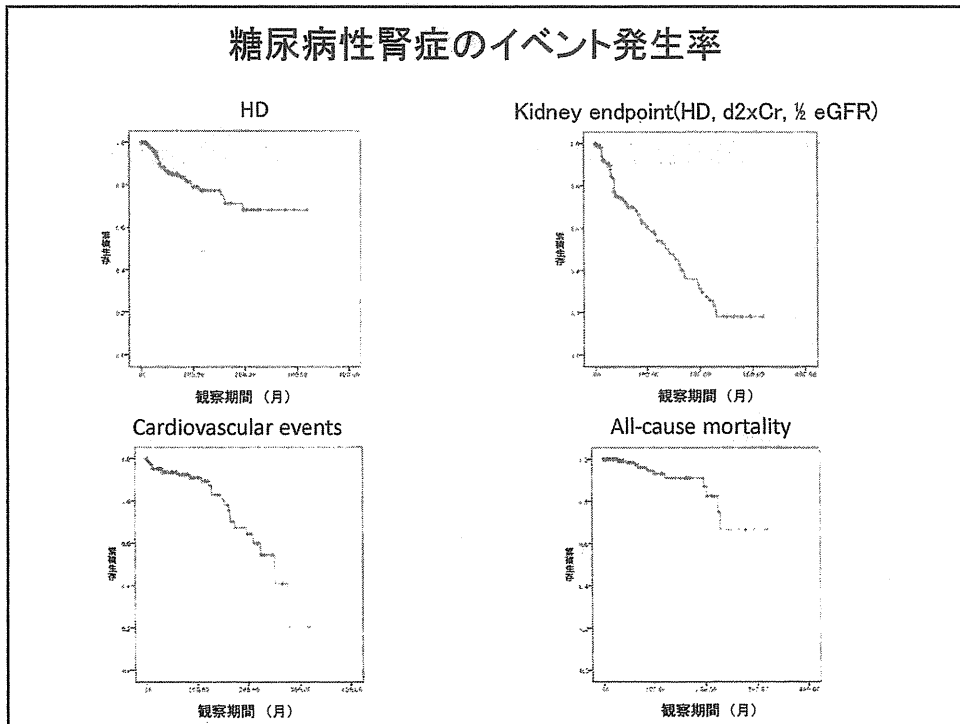
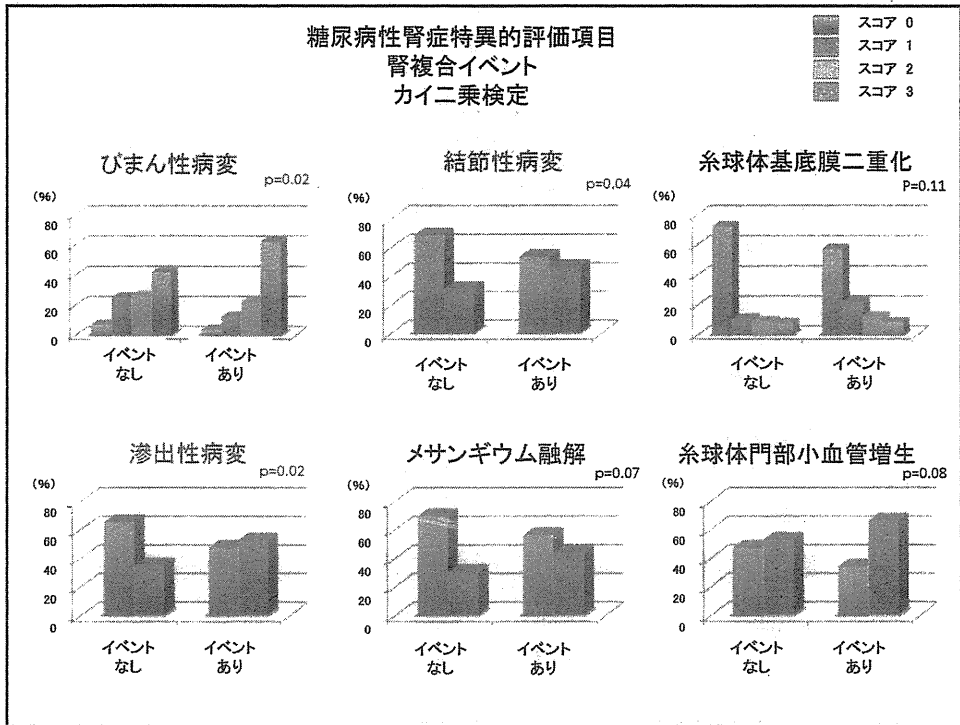
## 観察期間中のイベント数

	イベント数		
	糖尿病	腎硬化症	P
透析導入	35/206 (17.0%)	2/102 (2.0%)	<0.001
sCr倍化, eGFR半減, HD 導入	83/198 (41.9%)	12/112(10.7%)	<0.001
心血管イベント	34/216 (15.7%)	8/129 (6.2%)	0.006
総死亡	12/216 (5.6%)	1/136 (0.7%)	0.015

1. 症例背景, 糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  1. 臨床, 病理解析結果
  2. スコア表
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案)目次







透析導入  
Cox比例ハザードモデルによる解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
年齢	1.020	0.989-1.053	0.229			
性別	1.190	0.555-2.650	0.655			
びまん性病変	1.260	0.817-1.911	0.304			
結節性病変	2.553	1.231-5.296	0.012			
糸球体基底膜三重化	2.089	1.554-2.871	<0.001	1.766	1.144-2.735	0.010
滲出性病変	3.940	1.859-8.349	<0.001			
メサンギウム融解	2.978	1.443-6.149	0.003			
糸球体門部小血管増生	2.689	1.192-6.067	0.017			
全節性糸球体硬化	1.017	1.004-1.029	0.008			
分節性糸球体硬化	1.102	1.045-1.162	<0.001	1.099	1.029-1.174	0.005
糸球体肥大	4.162	1.961-8.835	<0.001	4.584	1.874-11.212	0.001

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
IETΔ	1.767	1.267-2.426	<0.001	2.048	1.285-3.261	0.004
間質の細胞浸潤	1.444	1.023-2.037	0.037			
細胞膜硝子化	1.054	0.758-1.465	0.756			
内膜肥厚	1.360	0.873-2.118	0.173			

腎複合イベント  
Cox比例ハザードモデルによる解析

項目	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
年齢	1.016	0.997-1.035	0.109			
性別	1.454	0.908-2.329	0.120			
びまん性病変	1.912	1.426-2.593	<0.001			
結節性病変	3.231	2.065-5.055	<0.001			
糸球体基底膜三重化	1.740	1.403-2.189	<0.001			
滲出性病変	3.048	1.942-4.784	<0.001			
メサンギウム融解	2.835	1.815-4.428	<0.001			
糸球体門部小血管増生	2.138	1.349-3.387	0.001			
全節性糸球体硬化	1.016	1.008-1.024	<0.001			
分節性糸球体硬化	1.092	1.040-1.147	<0.001	1.076	1.014-1.143	0.016
糸球体肥大	2.346	1.408-3.915	0.001	1.811	1.070-3.415	0.029

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
IETΔ	1.693	1.364-2.067	<0.001	1.395	1.007-1.933	0.045
間質の細胞浸潤	1.684	1.355-2.096	<0.001			
細胞膜硝子化	1.276	1.021-1.593	0.032			
内膜肥厚	1.259	0.960-1.651	0.097			

CVイベント  
Cox比例ハザードモデルによる解析

単変量解析

多変量解析

項目	HR	95% CI	P値			
年齢	1.029	0.994-1.065	0.104			
性別	0.999	0.461-2.165	0.998			
びまん性病変	1.165	0.743-1.827	0.505			
結節性病変	0.810	0.295-2.221	0.682			
糸球体基底膜二重化	0.824	0.435-1.561	0.553			
滲出性病変	0.671	0.245-1.838	0.438			
メサンギウム増解	0.836	0.305-2.289	0.727			
糸球体門部小血管増生	1.119	0.511-2.450	0.779			
全節性糸球体硬化	1.017	1.001-1.033	0.036			
分節性糸球体硬化	1.052	0.966-1.145	0.242			
糸球体肥大	2.202	0.845-5.738	0.106			
項目	HR	95% CI	P値			
IFTA	1.423	0.978-2.070	0.065			
間質の細胞浸潤	1.517	0.967-2.379	0.069			
細胞膜硝子化	1.163	0.812-1.665	0.410			
内膜肥厚	1.149	0.703-1.878	0.579			

死亡  
Cox比例ハザードモデルによる解析

単変量解析

多変量解析

項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
年齢	1.083	1.015-1.155	0.017			
性別	0.738	0.224-2.426	0.617			
びまん性病変	1.042	0.519-2.094	0.907	0.308	0.086-0.472	0.045
結節性病変	3.733	1.108-12.577	0.034			
糸球体基底膜二重化	0.902	0.311-2.616	0.850			
滲出性病変	1.381	0.342-5.575	0.650			
メサンギウム増解	3.505	1.044-11.766	0.042			
糸球体門部小血管増生	2.229	0.642-7.737	0.207			
全節性糸球体硬化	1.021	0.999-1.044	0.059			
分節性糸球体硬化	0.778	0.205-2.953	0.712			
糸球体肥大	0.973	0.119-7.980	0.980			
項目	HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
IFTA	1.610	0.646-4.013	0.307			
間質の細胞浸潤	0.491	0.116-2.078	0.334			
細胞膜硝子化	0.905	0.478-1.719	0.758			
内膜肥厚	0.858	0.371-1.987	0.722			

## 透析導入に対するハザード比;臨床指標 Cox回帰(年齢・性別で補正)

項目	HR	95% CI	P値	項目	HR	95% CI	P値
BMI	0.96	0.90-1.02	0.20	尿蛋白	1.13	1.02-1.25	0.02
sBP +10	0.96	0.90-1.03	0.24	尿潜血	1.27	0.92-1.74	0.15
dBp +10	0.92	0.82-1.05	0.22	DM治療薬	0.69	0.28-1.66	0.40
Hb	0.97	0.88-1.06	0.47	ACE阻害薬	N/A		
Cr	2.23	1.50-3.30	<0.01	ARB	0.75	0.22-2.56	0.65
UA	1.14	0.95-1.37	0.17	CCB	0.30	0.04-2.25	0.24
TP	0.85	0.68-1.06	0.14	高脂血症 治療薬	0.41	0.05-3.03	0.38
Alb	0.79	0.57-1.10	0.36				
BS	1.00	0.99-1.10	0.36				
HbA1c	0.98	0.88-1.10	0.78				
TCHO	1.00	1.00-1.01	0.07				
LDL	1.00	0.99-1.01	0.91				
HDL	1.00	0.99-1.01	0.82				
TG	1.00	0.99-1.00	0.23				

以下単変量解析			
年齢 +10	1.06	0.81-1.38	0.69
性別(男)	1.14	0.53-2.45	0.74

Cox比例ハザードモデルを使用し、年齢、性別にて補正。  
特に記載のないものは、「+1」もしくは、「あり」のハザード比を示す。NA, not available

1. 症例背景, 糖尿病性腎症と腎硬化症の比較
2. 糖尿病性腎症の解析結果
  1. 臨床, 病理解析結果
  2. スコア表
  3. サブ解析結果
3. 高血圧性腎硬化症の解析結果
4. 診断指針など
5. 診断の手引き(案)目次