

平成 26 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(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
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】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】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

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

柴垣有吾 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パルバイオ医学研究部病態情報医学講座腎臓内科学

【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】

日本透析医学会の報告によると、2013年の新規透析導入患者の原疾患は、糖尿病性腎症が43.8%、腎硬化症が13.0%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。日本腎臓学会倫理委員会の承認を得て、本レジストリーの症例登録期間は2014年12月31日、観察期間は2015年3月31日まで延長された。2014年10月31日時点で17施設から602例（男性390例、女性212例、平均年齢64.8歳）が登録され、尿検体収集は342例、腎生検施行は21例であった。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。また、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いる。3年後のデータが登録された186例について登録時データとの比較を行うと、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、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474例より収集され、イベント発生数は、透析導入43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低値と若年齢、心血管疾患発症関連因子として高年齢、総死亡関連因子としてヘモグロビン低値と高年齢が抽出された。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。

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本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。

本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収集を継続し、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検証も進行している。

平成 26 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(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
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

【背景・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る。また、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。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。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。

【方法】

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．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】

本分科会の総括として，「糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の病理診断への手引」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った．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い論文化に向けて準備中である．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．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（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．

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．

【考察】

本研究により「糖尿病性腎症・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530例（糖尿病性腎症367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．

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が期待される．

平成 26 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(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
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】 柴垣 有吾 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
【研究協力者】 木村 健二郎 東京高輪病院
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
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きた。

【方法】

分科会の全体研究「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」として、糖尿病性腎症および腎硬化症 294 例（聖マリアンナ医科大学 244 例、金沢大学 50 例）の尿検体を用いて、L-FABP、アルブミンおよび NAG を IS015189、CAP システムの精度管理・品質保証体制が整っている施設にて集中測定した。各個研究として「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）」ならびに「尿エクソソ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）」を進めた。

【結果】

分科会の全体研究では、尿中 L-FABP、尿中アルブミン、尿中 NAG と臨床情報（臨床転帰）との関連を横断・縦断解析により検討し、以下の結果を得た。

1. 横断解析では、CKD において尿中 L-FABP、尿中アルブミン、尿中 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が高値であった。しかし、これらのバイオマーカーと腎機能は相関しなかった。
2. 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）で評価した予後が、尿中 L-FABP、尿中アルブミン、尿中 NAG 高値群で有意に悪く、その診断能は ROC 解析にて尿中 L-FABP が最も優れていた。
3. バイオマーカーの経時的変化の検討では、正常値持続群で最も予後が良く、異常値持続群で最も予後が悪かった。尿中 L-FABP でのみ、値の変化が予後を予測した（悪化→予後悪化、改善→予

後良好)。

4. しかし、本研究のサンプルでは尿中 L-FABP と eGFR が強い相関を示したため、尿中 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。

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」では、キャピラリー電気泳動時間飛行型質量分析 (CE-TOFMS) を用いて、高精度で糖尿病性腎症を診断できる代謝物の候補を特定し、さらに複数の代謝物を組み合わせて、より診断精度の高いバイオマーカーセットを得た。さらに、新規腎予後予測バイオマーカーを探索する目的で、蓄尿検査が行われた糖尿病 3,283 例より、eGFR 低下群 (Δ eGFR $\geq 30\%$) 18 例と Control 群 (Δ eGFR $< 30\%$) 46 例を抽出した。

各個研究「尿エクソソ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」では、腎生検で確定診断のついた CKD 患者において尿中エクソソームタンパクを抽出し、診断及び重症化に関連する podocyte-derived exosomal transcriptional factors (PDETFs) を現在までに 8 分子同定し、各分子の annotation を進めてきた。これら分子のうちで、WT1 (Wilms tumor 1)、Tpbg (trophoblast glycoprotein) に関しては、国内特許の申請を終了し、さらに JST 外国特許出願支援制度によって国際特許申請の準備中である。同時に、定量化のためのキットの作製段階にあり、残りの分子についても同様の検討・定量化を進めている。

【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。

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」では、さらに多数例の検体を用いて、メタボローム解析を実施する。

各個研究「尿エクソソ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」では、WT1、Tpbg について定量化のためのキット作成を進めるとともに、残りの分子についても同様の検討・定量化を進める。

いずれも、本研究班で継続している糖尿病性腎症レジストリーで収集された尿検体を用いた検証が可能である。今後も本研究で得られた検体・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。

市民公開講座

「腎臓を守ろう!」～腎臓病・糖尿病とともに生きる～

とき
9/20^土
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く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



坪井 直毅先生



古市 賢吾先生



丸山 彰一先生



小関 裕二先生



佐藤 和一先生



鈴木 富夫先生

プログラム

- | | | |
|-------|----------------------------|------------------------------|
| 講演 1 | 「気になる腎臓のはなし」(15分) | 名古屋大学 腎臓内科 講師 坪井 直毅先生 |
| 13:05 | | |
| 講演 2 | 「糖尿病からあなたの腎臓を守りましょう!」(20分) | 金沢大学附属病院 血液浄化療法部 准教授 古市 賢吾先生 |
| 13:20 | | |
| 講演 3 | 「腎炎・ネフローゼってどんな病気?」(20分) | 名古屋大学 腎臓内科 准教授 丸山 彰一先生 |
| 13:40 | | |
| 14:00 | ～ 休憩 (20分) ～ | |
| 講演 4 | 「より良く生活習慣を変えましょう!」(20分) | 増子記念病院 リハビリテーション科 課長 小関 裕二先生 |
| 14:20 | | |
| 講演 5 | 「腎不全を正しく知ろう!」(20分) | 藤田保健衛生大学 腎内科 准教授 佐藤 和一先生 |
| 14:40 | | |
| 講演 6 | 「腎臓にやさしい食事」(20分) | 名古屋大学 栄養管理部 副部長 鈴木 富夫先生 |
| 15:00 | | |

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あて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
名古屋市中区鶴舞 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12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、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)
◎9:00～17:00(土・日・祝を除く)

◎主催 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」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/日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKDI)

◎協賛 MSD、興和創薬、三和化学研究所、第一三共、大日本住友製薬、帝人ファーマ、バクスター

◎後援 朝日新聞社広告局

※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。

