厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

重症化予防に向けた２型糖尿病に伴う腎病変の腎・生命予後への影響

研究分担者
和田　隆志　　金沢大学大学院　腎臓内科学　教授

研究協力者
清水　美保　　金沢大学大学院　腎臓内科学
遠山　直志　　金沢大学大学院　腎臓内科学
古市　賢吾　　金沢医科大学　腎臓内科

研究要旨
２型糖尿病に伴う腎臓病の重症化予防、克服は喫緊の課題である。糖尿病に伴う腎臓病は多様な病態を示す。そこで、２型糖尿病に伴う腎臓病の腎・生命予後に、貧血ならびに腎間質線維化・尿細管萎縮（IFTA）が及ぼす影響を検討した。腎生検により腎症合併を組織診断された 2 型糖尿病 233 例を対象とした。平均観察期間は 8.6 年（中央値 6.7 年、最長 32.4 年）であった。腎イベント発症を 119 例、総死亡を 42 例に認めた。腎生検時の Hb 低値と関連する病理所見として、IFTA が抽出された。腎イベント発症と総死亡の Hb 低値に伴うリスク上昇は、IFTA 軽度例に比し、IFTA 高度例で顕著であった。以上より、腎症において Hb 低値が腎・生命予後に及ぼす影響に、IFTA の進展が関連することが示された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病の重症化予防、克服は喫緊の課題である。今年度も各地域で県庁等が県・市医師会等の医療機関団体と協力して糖尿病性腎症重症化プログラムが引き続き実践された。糖尿病に伴う腎臓病は多様な病態を示す。そのため実施にあたり、より指導対象重点項目を意識する上でも、腎機能低下リスクならびに生命予後を評価する必要がある。本研究では、重症化予防プログラムの遂行のうえで、ハイリスク患者の骨格をなす腎機能低下ならびに生命予後リスク因子の解析を試みた。ことに、腎生検により腎病変を確定し、他の腎臓病が鑑別診断された症例を対象とした。かかる症例において、腎機能低下のリスク因子と生命予後の関連について検討した。

B. 研究方法

糖尿病に伴う腎臓病は多様な病態を示すことから、臨床病態と腎臓に生じている病変との関連を解明することも重要な視点である。そこで、２型糖尿病例の腎・生命予後に、貧血ならびに腎間質線維化・尿細管萎縮（IFTA）が及ぼす影響を検討した。腎生検により組織診断された 2 型糖尿病 233 例を対象とした。

腎生検時のヘモグロビン（Hb）値は 3 分位（≤10.7、10.8～13.2、≥13.3）、IFTA は軽度例（腎組織の 25%未満）と高度例（腎組織の 25%以上）に分類し、腎複合イベント発症（推算 GFR の 50%低下 かつ/または 透析導入）および総死亡を評価した。腎生検時の Hb 低値と関連する病理所見は、単変量ならびに多変量解析により検討した。腎複

合イベントおよび総死亡の発症リスクは、腎生検時の臨床・病理所見で調整した Cox 回帰分析により検討した。

C.研究結果

平均観察期間は 8.6 年（中央値 6.7 年、最長 32.4 年）であった。腎複合イベント発症を 119 例、総死亡を 42 例に認めた。腎生検時の Hb 低値と関連する病理所見として、多変量解析により IFTA が抽出された。腎複合イベント発症率は、IFTA 軽度例では Hb 低位群、IFTA 高度例では Hb 低位群・Hb 中位群で、Hb 高位群と比較し高率であった。IFTA 軽度例の Hb 高位群を対照とした腎複合イベント発症リスクも、IFTA 軽度例では Hb 低位群、IFTA 高度例では Hb 低位群・中位群で増加を認めた。総死亡発症率は、IFTA 軽度例では Hb 値の群間差を認めなかったが、IFTA 高度例では Hb 低位群・Hb 中位群で Hb 高位群と比較し高率であった。IFTA 軽度例の Hb 高位群を対照とした総死亡発症リスクは、IFTA 軽度例では増加を認めなかったが、IFTA 高度例では Hb 低位群で増加を認めた。

D. 考察

以上の結果から、糖尿病例においては、Hb 低値が腎・生命予後に及ぼす影響に、IFTA の進展が関連することが示された。ことに、貧血と間質病変が両者とも強い症例が予後不良であることが判明した。それぞれの関連性、独立性の検証はさらなる検討が必要と考える。 さらに、貧血に関しても、ガイドラインに基づき適切な対応を取ることが求められる。しかし、糖尿病例における腎臓病に伴う貧血の場合、治療目標値などまだ課題も残っている。引き続き、臨床ならびに病理など病態も考慮した検討が必要である。

本研究では、２型糖尿病に伴う糖尿病性腎症における腎生検時の Hb 低値と IFTA 進展との関連に加えて、両因子の腎・生命予後への影響が示された。２型糖尿病に伴う糖尿病性腎症を対象とした先行研究では、腎生検後の Hb 低下速度と IFTA 進展レベルとの関連も報告されている（Mise K, et al. Diabet Med. 2015;32(4):546-555.）。これらの知見より、糖尿病性腎症例の貧血を含めた予後指標として IFTA が有用であり、IFTA 進展例の貧血管理が臨床転帰の改善に繋がる可能性が示された。

本年度の成果も踏まえて、引き続き推進する過程で生じる新たな課題や発展性も把握、共有する必要がある。さらに、糖尿病に伴い腎病変による末期腎不全など重症化予防には、厚生労働省、日本糖尿病対策推進会議、各自治体、医師会などの密接な連携のもと、本プログラムを基盤にした取り組みの継続が必要である。その対策をさらに発展させていく必要がある。

E. 結論

糖尿病例において、Hb 低値が腎・生命予後に及ぼす影響に、IFTA の進展が関連することが示された。貧血の改善も考慮して、今後も重症化リスクの高い医療機関未受診者などの受診勧奨や保健指導、適切な運動療法を継続していく必要がある。

F. 健康危険情報　該当なし

G. 研究発表

１．著書なし

２．学会発表

清水美保、北島信治、遠山直志、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、和田隆志. 一般演題（誌上発表）「糖尿病性腎症における貧血ならびに間質線維化・尿細管萎縮と腎・生命予後との関連」. 第 63 回日本腎臓学会学術総会（2020.8.19-8.21 横浜）

大島恵・遠山直志・坂井宣彦・和田隆志: eGFR と尿アルブミンを用いた末期腎不全の代替エンドポイント, 第 50 回日本腎臓学会西部学術大会（2020.10.16-10.17 WEB 開催）

和田隆志: 糖尿病例における腎病変―病態と治療

一, 日本糖尿病学会　中国四国地方会第 58 回総会（2020.10.23-11.8 WEB 開催）
清水美保、北島信治、遠山直志、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、和田隆志．一般演題「糖尿病性腎症による腎複合イベント発症例の生命予後に、貧血と腎間質線維化・尿細管萎縮が及ぼす影響」. 第 65 回日本透析医学会学術集会・総会（2020.11.2-11.24 WEB 開催）
和田隆志: 糖尿病性腎臓病・腎硬化症の診療, 2020 年度日本内科学会生涯教育講演会　B セッション(第 2 回）（2020.11.29　金沢）
和田隆志: 糖尿病性腎臓病の臨床病態の解明とそれに立脚したバイオマーカー・治療法開発, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回日本糖尿病眼学会総会（2020.12.7-12.21 WEB 開催）
清水美保、北島信治、遠山直志、小倉央行、佐藤晃一、宮川太郎、原章規、岩田恭宜、坂井宣彦、古市賢吾、和田隆志．一般演題「２型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の腎・生命予後に貧血と腎間質線維化・尿細管萎縮が及ぼす影響」. 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回日本糖尿病眼学会総会（2020.12.7-12.21 WEB 開催）

H. 知的財産権の出願・登録状況

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