

厚生労働科学研究費補助金
腎疾患対策研究事業

糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための
評価法の開発 (H21-腎疾患-一般-002)

平成21-23年度 総合研究報告書

研究代表者 和田 隆 志

平成24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

全体研究報告書

糖尿病性腎症症例の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ケア研究所病態情報医学講座腎臓内科学

奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

草野 英二 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門

古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

佐藤 博亮 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター

篁 俊成 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

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

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 奈良県立医科大学第一内科学

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

二宮 利治 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科

馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター

原 章規 金沢大学附属病院救急部

原 茂子 虎の門病院腎センター

深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

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内分泌代謝内科

守屋 達美 北里大学内分泌代謝内科学

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

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

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、社会的ならびに医療経済、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。本研究においては、糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用により、診断および治療に対する総合的なシステムの構築につながる可能性がある。

本レジストリーでは、腎症前期から顕性腎症まで幅広い病期の症例を対象とし、糖尿病性腎症の全体像をとらえ、本邦のデータ基盤を作成することとした。その際、尿検体の保存システムも同時に構築し、糖尿病性腎症の臨床・研究の基盤を整備することとした。レジストリーに関しては、日本腎臓学会が構築・運営している、腎臓病総合レジストリーの二次研究という形で運営することとした。

各施設および日本腎臓学会の倫理委員会でプロトコルの承認を得た。プロトコルは日本腎臓学会のホームページに掲載し、広く周知すると共に、各研究分担者および協力者の施設において登録を進めた。平成23年12月末現在、14施設から420例の登録が行われた。また、本研究では、定期的な経過観察を行う計画となっているが、214例の経過観察データの入力も確認されている。また、登録された症例の内訳も、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。現在、腎臓学会のホームページや毎月発行するニュースレターにより、さらに登録促進を進めている。

糖尿病性腎症の研究に有用な尿検体収集を伴ったコホートを構築し、データベースの基盤を整備した。今後、本研究班の分担研究である、病期分類やバイオマーカー検索、および治療法開発の研究と連携して、データベース拡充、病態・予後を包括的に解析する予定である。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の克服にむけて、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、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を構築する。そして、病態解明、予後改善や有効な治療法開発につながる本邦のコホートを作成することを目的とした。

B. 研究方法

平成21年度から尿検体収集を伴う糖尿病性腎症レジストリー（Japan

Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDN-CS)) を構築・運用し拡充を図っている。登録例のデータを長期に利用可能なデータベースとして整備する。本レジストリーは日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーと密接に連携する。本レジストリーの特色は、尿検体の収集ならびに腎生検例が含まれることである。この臨床、病理所見、尿検体を用いて、平成 21 年度以降、データベースを拡充し、事前登録前向き研究、バイオマーカー解析と関連し、本邦の糖尿病性腎症の病態、予後を臨床病理学的に検討する。なお、対象は、20 歳以上で腎症発症前の糖尿病症例ならびに糖尿病性腎症第 1 期から第 5 期の症例とした。

検討項目を以下に記す。

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、血圧、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/尿クレアチニン比とした。

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、脂質異常症治療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) 尿サンプルの収集に関するデータ

各施設において、観察時に尿サンプルを収集した際には、採取方法と保存条件を記載する。収集された尿サンプルは、各施設で保管することとした。

C. 結果

本研究を通じて、尿検体収集を伴う本レジストリーは、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された。

本研究計画は、平成 21 年 7 月に金沢大学倫理委員会にて承認された。研究計画書等は、日本腎臓学会のホームページに掲載し、本研究班の分担研究者および協力研究者の施設を中心に各施設の倫理委員会の承認を得て、登録を開始した。また、平成 22 年 6 月には、日本腎臓学会の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、本レジストリーの登録に参加できる状況となった。

一次研究としての腎臓病総合レジストリーにおける糖尿病性腎症関連の組織診断確定例 (Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) 登録例) は、平成 23 年 11 月末現在、614 例が登録、抽出された。一方、本レジストリー (JDN-CS) には、平成 23 年 12 月末現在、14 施設から 420 例 (男性 269 例、女性 151 例、平均年齢 65.4 ± 10.7 歳) の登録が行われた。腎生検施行例は 15 例であった。また、尿検体収集例は 228 例であった (図 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 2、図 3)。

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おり、214例の経時データが登録された。登録時データと1年後データの比較では、収縮期血圧の上昇とヘモグロビンA1c値の低下を認めた。1年後の時点では、尿アルブミン（蛋白）や腎機能には変化を認めなかった（図4、図5）。

現在も、腎臓学会のホームページや毎月発行するニュースレターにより、登録促進を進めている。今後も症例登録、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。この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推進するものとする。特に、腎生検施行例を含めてレジストリー登録例の尿検体を用いたバイオマーカーの validation を行う。

D. 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、尿検体の保存も各施設で着々と進められた。このレジストリーの取組みを通じて、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。今後も症例登録、データの集積を継続し、日本腎臓学会、関連学会と密接に連携し、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。

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、新規バイオマーカー候補の validation をすでに行っている。このように、当初のレジ

ストリー構築の目的である予後が判明した検体を用いた validation も順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし