

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24406028

研究課題名(和文) アジア系人種における糖尿病性腎症の予後調査と予後規定因子の国際比較研究

研究課題名(英文) Comparison of outcomes and their related risk factors observed in Asian patients with those in Japanese diabetic nephropathy patients

研究代表者

和田 隆志 (Wada, Takashi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：40334784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：アジアの糖尿病性腎症の予後調査、予後関連因子解析、国際比較を目的とした。本邦の糖尿病性腎症の予後関連因子、予後判定のためのスコアリングを確立した(Wada, et al. Clin Exp Nephrol 2014)。これを用いて、アジアコホート間で比較調査を行った。日本腎臓学会、Asian Forum of CKD Initiativeと連携し、糖尿病性腎症のアジア共同研究体制を構築した。台湾2大学のコホートで予後評価を行った。予後関連因子としてのアルブミン尿の重要性、本邦の予後推定スコアリングの有効性を示した。アジアの他コホートを用いた国際調査も進行している。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to compare outcomes and their related risk factors in patients with diabetic nephropathy among Asian countries based on our Japanese database in patients with diabetic nephropathy. Our study strongly showed that the presence of macroalbuminuria increased the adjusted hazard ratios for kidney event (Wada, et al. Clin Exp Nephrol 2014). Diabetic nephropathy score, based on the prognostic factors, well predicted incidence rates per 1000 patient/year for kidney event, cardiovascular events and death. Then, we have established international collaborative research team on diabetic nephropathy among Asian countries. The results of advanced diabetic patients from Taiwanese diabetic cohorts confirmed that albuminuria was of importance for kidney prognosis. In addition, these showed that related prognostic risk factors from our Japanese database were closely relevant to those of Asian diabetic nephropathy patients.

研究分野：腎臓内科

キーワード：糖尿病性腎症 アジア人種 コホート 腎機能 アルブミン尿 腎予後 心血管病変 生命予後

## 1. 研究開始当初の背景

本邦ならびに世界において糖尿病性腎症による透析導入は増加している。しかし、その疫学、治療・予後の現状等予後改善に向けた基盤形成はいまだ不十分である。このうち、欧米諸国は社会的、医学的、医療経済上の観点から、疫学調査、予後調査等が精力的に行われている。一方、アジア諸国においても、国際糖尿病連合 (IDF) による糖尿病アトラス第3版では、成人の糖尿病有病率は南東アジアでは6.5%と北米8.4%、欧州6.6%と肩をならべるものであった。糖尿病有病数は同アトラスではインド4090万人、中国3980万人と1、2位をアジア諸国が占め、第3位のアメリカ1920万人の約2倍である。これらの観点からも、糖尿病性腎症の増加が懸念され、実際に糖尿病性腎症による透析導入が増加している。

これまで、糖尿病性腎症の疫学調査では、アジア人種に比較的腎症の発症頻度が高く、特にインドネシア、シンガポール、台湾において微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿を示す2型糖尿病の割合が多い。しかしながら、アジア系人種において糖尿病性腎症の予後調査ならびにその関連因子の検討は十分に行われていない。

研究代表者は平成21年度より、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) において、事前登録前向き研究を進めて解析を行った。すなわち、本邦を代表する10コホートが参加し、4328例 (観察期間中央値7年) の登録が得られ腎予後、心血管イベント、生命予後の解析を行った (Wada, et al. Clin Exp Nephrol 2014)。あわせて予後規定因子による予後判定のためのスコアリングシステムを示した。

本研究においては、アジア太平洋地域に於ける慢性腎臓病 (CKD) 対策の共同行動組

織である AFCKDI (Asian Forum of CKD Initiative) ならびに当該諸国で協力体制が確立しているアジア諸国のコホートを基盤にし、アジア人種における糖尿病性腎症の予後とそのリスク規定因子の解析を予後判定のためのスコアリングシステムにて行う。これにより国際的にアジア系人種のコホート間で比較、検証を行う。

## 2. 研究の目的

糖尿病性腎症は最大の CKD であり、その予後規定因子の評価と対策、最終的な予後改善は喫緊の課題である。本研究の目的は、アジア地域における糖尿病性腎症の予後調査、予後規定因子の解析および本邦との国際比較を行うことである。目的達成のために、既存のアジア諸国のコホートを用いて、

腎予後、心血管イベントならびに生命予後の検討、2014年に本邦で改訂された糖尿病性腎症病期分類を用いた予後の国際比較・検証、③あわせて2014年に班研究で提言した、アルブミン尿 (蛋白尿) ならびに腎機能を中心としたスコアリングシステムによる国際比較・検証を行う。本研究により、アジア系人種における糖尿病性腎症の腎予後、心血管イベントならびに生命予後、その規定因子が明らかになり、かつ本邦の病期分類とそれに伴うスコアリングシステムの国際比較・検証が可能となる。

## 3. 研究の方法

### 1) アジア諸国コホート内の糖尿病性腎症例の整備

本研究に参加するアジアの各コホート内の糖尿病性腎症例の定義の相互確認のうえ、症例名簿の整備、アルブミン尿 / 蛋白尿の測定結果の確認に加えて、GFR 値の測定法ならびにその結果、必要な臨床データを収集する。

### 2) 本邦の糖尿病性腎症病期分類改訂

平成 21-23 年度に施行された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）から糖尿病性腎症の病期分類の改訂にむけた提言案、スコアリングシステム案が策定されている。また、糖尿病性腎症病期分類は 2014 年に改訂された。これらを用いて腎予後、心血管イベントならびに生命予後の検証を行い、アジア人種に適応が可能か検討する。そのうえで、国際的な比較・検証を行う。

#### 4. 研究成果

糖尿病性腎症は最大の CKD であり、その克服は喫緊の課題である。本研究の目的は、アジア地域における糖尿病性腎症の予後調査、予後規定因子の解析および本邦との国際比較を行うことである。これまで、本邦の腎生検を施行した 2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症 260 例の長期予後の解析を行った (Diabetes Care 2013)。アルブミン尿は、腎予後、心血管系疾患発症、生命予後に強い影響を及ぼす因子であった。一方、腎機能低下は顕性アルブミン尿例の腎予後に特に強く影響した。さらに、メタ解析 (Toyama, Wada, et al. PLoS ONE 2013) を行った。これらをもとに本邦の糖尿病性腎症の予後関連因子、予後判定のための臨床的スコアリングシステムを確立した (Clin Exp Nephrol 2014)。これらが基礎データとなり、本邦の糖尿病性腎症の病期分類が 2014 年に改訂された (糖尿病性腎症病期分類 2014) (羽田、他、日腎会誌 2014)。

これらの研究から得られた関連因子、スコアリングを用いて、国際的にアジア系人種のコホート間で比較、検証を行った。日本腎臓学会学術総会、アジア太平洋地域に於ける CKD 対策の共同行動組織である AFCKDI と密接に連携し、アジアでの糖尿病

性腎症の国際共同研究体制を構築した。そのうえで、アジア特有のリスク解析を進めた。

実際、台湾の高雄醫學大学(下図)ならびに国立台湾大学 (n=448) のコホートで検証を行った。その結果、予後にはたすアルブミン尿の重要性が示された。また、本邦の病期分類、予後推定スコアリングシステムが有効であることを示した。

スコア	スコア	n	%
項目			
微量アルブミン尿	1	438	22.1
顕性アルブミン尿	2	1544	77.9
GFR <45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1	1610	81.2
年齢 >=60 歳	1	1257	63.4
収縮期血圧 >130 mmHg	1	1316	66.4
HbA1c >=6.9 %	1	1058	53.4
アウトカム			
糖尿病性腎症スコア	腎予後	死亡率	心血管イベント
1	0	4.2	8.3
2	0	6.4	1.3
3	13.7	4.8	10.4
4	30.5	11.1	19.2
5	43.3	16.1	22.5
6	42.5	20.1	29.9

すでに、解析内容につき、平成 26 年日本腎臓学会学術総会などで台湾 2 大学の共同研究者とともに成果を報告した(論文作成中)。さらに、アジア系人種間での比較、検証のため、他のアジア諸国の既存のコホートを用いた国際比較も進行している。本研究の成果は、糖尿病性腎症の本邦の予後関連因子によるスコアリングを用い、アジア諸国のコホートの予後調査と国際比較を融合させたユニークな視点による。本邦の糖尿病性腎症の克服にむけた総合対策の一環であるとともにアジア地域の医療改善にむけた研究が推進し得、アジア全般の福祉向上に寄与する可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1) Impact of kidney function and urinary protein excretion on intima-media thickness in Japanese patients with type 2 diabetes. Nakade Y, Toyama T, Furuichi K, Kitajima S, Miyajima Y, Fukamachi M, Sagara A, Shinozaki Y, Hara A, Shimizu M, Iwata Y, Oe H, Nagahara M, Horita H, Sakai Y, Kaneko S, Wada T.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 3. [Epub ahead of print] ( 査読あり )

2) A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy.

Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T., Ogawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya K, Honda K, Ichikawa K, Shide K.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb;19(1):1-5. doi: 10.1007/s10157-014-1057-z. ( 査読なし )

3) Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: the role of the Nlrp3 inflammasome in glomerular resident cells. Sakai N, Wada T. Kidney Int. 2015 Jan;87(1):12-4. doi: 10.1038/ki.2014.322. ( 査読あり )

4) Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes.

Wada T., Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki S, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama

T, Hara A, Makino H; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Clin Exp Nephrol. 2014 Aug;18(4):613-20. doi: 10.1007/s10157-013-0879-4.

( 査読あり )

5) Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy.

Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Wada T.

Clin Exp Nephrol. 2014 Apr;18(2):201-5. doi: 10.1007/s10157-013-0898-1.

( 査読あり )

6) Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency.

Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T.

Clin Exp Nephrol. 2014 Apr;18(2):305-12. doi: 10.1007/s10157-013-0870-0

( 査読あり )

7) Pro-inflammatory/Th1 gene expression shift in high glucose stimulated mesangial cells and tubular epithelial cells.

Iwata Y, Furuichi K, Hashimoto S, Yokota K, Yasuda H, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Matsushima K, Kaneko S, Wada T.

Biochem Biophys Res Commun. 2014 Jan 17;443(3):969-74. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.072. (査読あり)

8) Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation.

Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Clin Exp Nephrol. 2013 Dec;17(6):819-26. doi: 10.1007/s10157-013-0778-8

(査読あり)

9) Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy.

Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Sakai N, Takamura T, Yoshimura M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension.

Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3655-62. doi: 10.2337/dc13-0298 (査読あり)

10) Nodular lesions and mesangiolysis in diabetic nephropathy.

Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S, Furuichi K.

Clin Exp Nephrol. 2013 Feb;17(1):3-9. doi: 10.1007/s10157-012-0711-6 (査読あり)

〔学会発表〕(計13件)

1) 第49回糖尿病学の進歩 2015年2月21日岡山コンベンションセンター(岡山) シンポジウム 糖尿病性腎症の病態と病期分類 和田隆志

2) ASN Kidney Week 2014 2014年11月14日 Pennsylvania Convention Center (USA) Poster Impact of blood pressure and renal lesions on the long-term outcomes of type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. Tomoaki Funamoto, Miho Shimizu, Kengo Furuichi, Takashi Wada

3) 第37回日本高血圧学会総会 2014年10月19日パシフィコ横浜(横浜) よくわかる教育シリーズ 17 糖尿病性腎症レジストリーの現況と今後の展開 和田隆志、古市賢吾

4) 第57回日本腎臓学会学術総会 2014年7月5日 パシフィコ横浜(横浜) 教育セッション 本邦における糖尿病性腎症のレジストリーと臨床疫学 古市賢吾、和田隆志

5) 第57回日本腎臓学会学術総会 2014年7月4日 パシフィコ横浜(横浜) Asian Morning Symposium Outcome and risk factors in patients with diabetic nephropathy Takashi Wada

6) 第63回日本医学検査学会 2014年5月17日 朱鷺メッセ(新潟) 教育講演 I I 臨床検査の視点からみた腎臓と生体ネットワーク 和田隆志

7) 第43回日本腎臓学会西部学術大会 2013年10月11日 松山全日空ホテル(松山) シンポジウム 糖尿病性腎症と高血圧:病態と治療 和田隆志

- 8) 第 28 回日本糖尿病合併症学会 2013 年 9 月 13 日 旭川グランドホテル(旭川) シンポジウム 糖尿病性腎症における炎症の意義とその制御 和田隆志
- 9) 第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 12 日 東京国際フォーラム(東京) よくわかる教育シリーズ 11 糖尿病性腎症-基礎と臨床- 和田隆志
- 10) 第 47 回糖尿病学の進歩 2013 年 2 月 15 日四日市都ホテル(四日市) シンポジウム 糖尿病性腎症と CKD 重症度分類 和田隆志
- 11) 第 42 回日本腎臓学会西部学術大会 2012 年 10 月 26 日 沖縄コンベンションセンター(沖縄) シンポジウム 糖尿病性腎症の進展とその予後 和田隆志
- 12) 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 2012 年 10 月 14 日 朱鷺メッセ(新潟) 教育講演 糖尿病性腎症 和田隆志
- 13) 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012 年 6 月 2 日 パシフィコ横浜(横浜) ワークショップ 糖尿病性腎症の病態解析と予後規定因子 和田隆志

〔図書〕(計 5 件)

- 1) 和田隆志 10 糖尿病性腎症 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第 7 版, 今井圓裕編, 227-239, 診断と治療社, 2015
- 2) 古市賢吾、和田隆志 II. Basic nephrology B. 免疫・病理 2. 糖尿病性腎症の結節性病変とメサングウム融解 47-52, Annual Review 2014 腎臓 編集 富野康日己 柏原直樹 成田一衛 中外医学社 東京, 2014
- 3) 遠山直志, 和田隆志 C. 代謝異常に伴う腎疾患 1. 糖尿病性腎症: 病期からみた治療原則 175-177, 腎疾患・透析 最新の治療 2014-2016, 南江堂, 2014
- 4) 遠山直志, 和田隆志 C. 全身性疾患と腎障害 1. 糖尿病性腎症における脂質代謝異常 Annual Review 2015 腎臓 154-156, 中

外医学社, 2015

- 5) 和田隆志 糖尿病性腎症 腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 6 版 今井圓裕編 228-238, 診断と治療社, 2012

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[www.lab-med.w3.kanazawa-u.ac.jp](http://www.lab-med.w3.kanazawa-u.ac.jp)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

和田 隆志 (Wada Takashi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 40334784

### (2) 研究分担者

丸山 彰一 (Maruyama Shoichi)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・

准教授

研究者番号: 10362253

### (3) 連携研究者

安田 宜成 (Yasuda Yoshinari)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・

准教授

研究者番号: 60432259