

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15979

研究課題名(和文)腎細小動脈病変に対する寄与因子と形成機序の検討

研究課題名(英文)The mechanism of development of hyalinosis and arteriosclerosis in the kidney

研究代表者

北川 正史(Kitagawa, Masashi)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：80644377

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):当院で施行した腎生検96例において、細動脈硝子化、動脈硬化、尿細管間質病変(IFTA)、全節性硬化率(GS)を評価、また各種CKD-MBDマーカー、心マーカー、インスリン抵抗性マーカーを評価したところ、IFTAは、1,25D、BNPと関連しており、GSはFGF23、BNP、FGF21と関連がみられた。細動脈硝子化と関連したバイオマーカーは見られなかった。次に腎組織が腎予後に与える影響について2年間観察しえた54例について検討を行った。細動脈硝子化、動脈硬化、尿細管間質病変の組織学的指標と2年間での腎エンドポイント(Cr1.5倍化、透析導入、腎移植)の間に有意な関係は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、糖尿病性腎臓病を原疾患とした透析導入が増加の一途をたどり、動脈硬化性疾患の正確な評価は非常に重要である。特に早期腎疾患の生検組織を正確に評価することで、動脈硬化を早期にとらえることが可能である。またその腎組織における動脈硬化病変との関連するバイオマーカーを同定することでさらに早期に治療介入が可能となる。今回の研究では、動脈硬化病変との有意な関連は見られなかったが、腎機能と関連の強いIFTAやGSと関連した既存のバイオマーカーを同定することができた。また今回は2年間の腎予後と腎組織との関連を評価したが、有意な関連性は見られなかった。さらなる長期の観察や組織分類の細分化も必要な可能性がある。

研究成果の概要(英文):In our university, we assessed 96 cases of kidney biopsy findings including arterial hyalinosis, arteriosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA), global sclerosis rate (GS), and CKD-MBD biomarkers, cardiac biomarkers, and insulin resistance biomarkers. In multivariate analysis, IFTA was significantly associated with 1,25 vitamin D and BNP, and GS was significantly associated with FGF23, BNP and FGF21. There was no association with biomarkers and arterial hyalinosis. Next, we examined 54 cases following up for 2 years. There was no significant association between the histological findings including arterial hyalinosis, arteriosclerosis, and IFTA and the renal endpoints (increased serum creatinine 1.5-fold, induction of dialysis, renal transplantation).

研究分野：腎臓

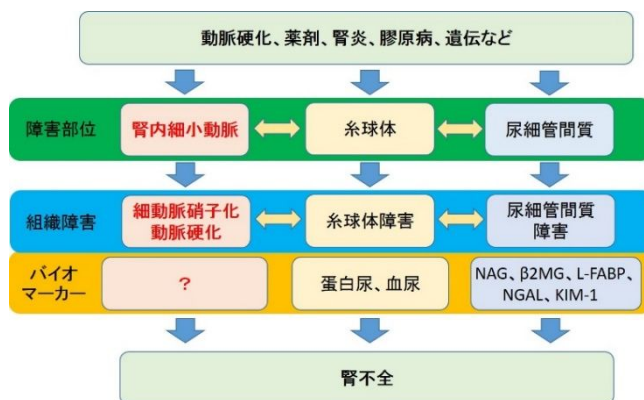
キーワード：腎細小動脈病変 IFTA 全節性硬化 FGF23 FGF21 BNP

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

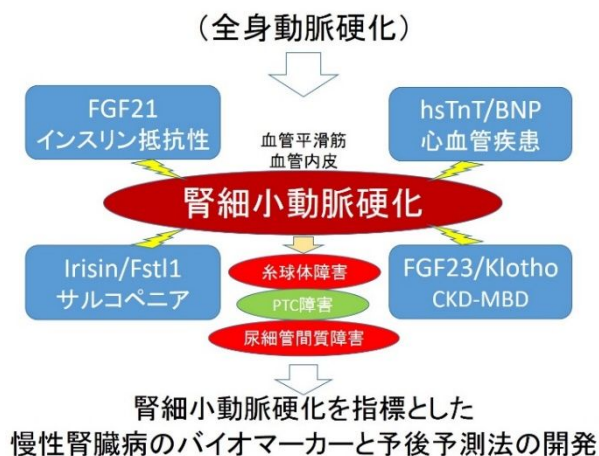
本邦での慢性透析患者数は2014年末で32万人を超えた。透析導入の三大疾患は、糖尿病性腎症、慢性腎炎(主にIgA腎症)、腎硬化症であるが、高齢化に伴い、高血圧性腎硬化症による透析導入は年々増加傾向にあり、腎硬化症に対する対策は極めて重要である。

高血圧性腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見、すなわち全節性硬化、細動脈硝子化、小動脈以上(小葉間動脈, 弓状動脈)の血管内膜肥厚、間質線維化・尿細管萎縮、を呈することで定義される。しかし、これらの変化は高血圧を伴わない加齢性的変化によっても起こりうるため、病理学的に加齢腎と動脈硬化性腎硬化症の鑑別は難しい。



腎内の障害部位は、糸球体、間質尿細管、腎内細小動脈に大別される。糸球体病変は血尿・蛋白尿と関連し、特に蛋白尿は透析導入、さらに心血管疾患と関連する。尿細管間質障害を反映するバイオマーカーは様々存在し、有用性について検証されており、腎生検における尿細管間質障害は腎予後と強い関連する。しかし、腎内細小動脈病変の意義、それに関するバイオマーカーについての検証は乏しい。

腎血管系は、輸入細動脈と輸出細動脈の間に毛細血管を配置しているきわめて特異的な血管構造をしている。輸入細動脈には糸球体内圧・血流量を全身血圧非依存性に一定に保持しようとする自動調節能があるが、多くの慢性腎疾患では、この自動調節能の破綻による糸球体高血圧が腎障害の主因と考えられる。臨床的にも腎細動脈硝子化を有する例では、全節性硬化や糸球体肥大による残存糸球体への過剰濾過により蛋白尿が増加するという報告もあり、腎細小動脈病変の重要性を示唆している。



腎細小動脈硬化を指標とした慢性腎臓病のバイオマーカーと予後予測法の開発

2. 研究の目的

本研究では、腎細小動脈-糸球体に寄与するバイオマーカーの探索、心血管疾患発症、腎予後予測に関する腎細動脈病変の意義、について臨床的に評価することとした。

3. 研究の方法

(1) 腎細小動脈-糸球体に寄与するバイオマーカーの探索

当院で腎生検を施行した各種腎疾患患者の腎組織を詳細に評価し、生理的な加齢腎の変化、動脈硬化による腎血管の変化についての差異を検討する。また保存した血液検体を用いて、ELISAにて各種バイオマーカーの測定を行い、腎細小動脈-糸球体に寄与する因子の解析を行う。

統計ソフトは統計解析: JMP 10 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を使用した。

- 腎生検組織における腎細小動脈病変および糸球体、PTC、間質尿細管障害
 - 細動脈硝子化 (grade 0, 1, 2, 3): 血管壁の厚さに対する硝子化の割合で検討
 - 動脈硬化 (grade 0, 1, 2): 「両側の内膜の厚さ/両側の中膜の厚さ」の比で検討
 - 尿細管間質線維化 (IFTA) (grade 0,1,2,3): 0%,0-25%,25-50%,50%以上で検討
 - 糸球体: 最大糸球体径、全節性硬化数(%)
- バイオマーカー
 - 心臓: BNP、hs-TnT
 - CKDに関連した骨ミネラル代謝(CKD-MBD): Ca、P、1,25VitaminD、intactPTH
 - ヒト血中 FGF23/ Klotho レベル定量化: FGF23/ Klotho ELISA kit
 - インスリン抵抗性: FPG、IRI、HbA1c、グリコアルブミン
 - ヒト血中 FGF 21 レベル定量化: FGF21 ELISA kit

(2) 心血管疾患発症、腎予後予測に関する腎細小動脈病変の意義

一次解析として、腎生検施行時の腎生検組織における腎細小動脈病変および糸球体、PTC、間質尿細管障害と3年間の腎機能予後、心血管イベント発症との関連性を検討する。細小動脈病変は、細動脈硝子化、動脈硬化を、尿細管間質障害として、尿細管間質線維化(IFTA)、糸球体病変として血管障害に起因する最大糸球体径、全節性硬化数(%)を、それぞれ予後解析を行い、また層別解析を加えて、より予後を予測できるかどうかの検討を行う。

4. 研究成果

当院で施行した腎生検 96 例(IgA 腎症/紫斑病性腎炎 69 例、腎硬化症 22 例、その他 5 例)において、腎組織について細動脈硝子化(AH)、動脈硬化(AS)、全節性硬化(GS)、尿細管間質病変(IFTA)、最大糸球体径(G 径)、全節性硬化率(GS)を評価した。また血液検査にて、CKD に関連した骨ミネラル代謝(CKD-MBD)バイオマーカーとして補正 Calcium (mg/dL)、Phosphate (mg/dL)、1,25VitaminD (1,25D) (pg/mL)、intactPTH (pg/mL)、FGF23 (pg/mL)、Klotho (pg/mL)、心バイオマーカーとして BNP (pg/mL)、インスリン抵抗性バイオマーカーとして空腹時血糖(FPG) (mg/dL)、HbA1c (%), FGF 21 (pg/mL)を評価した。

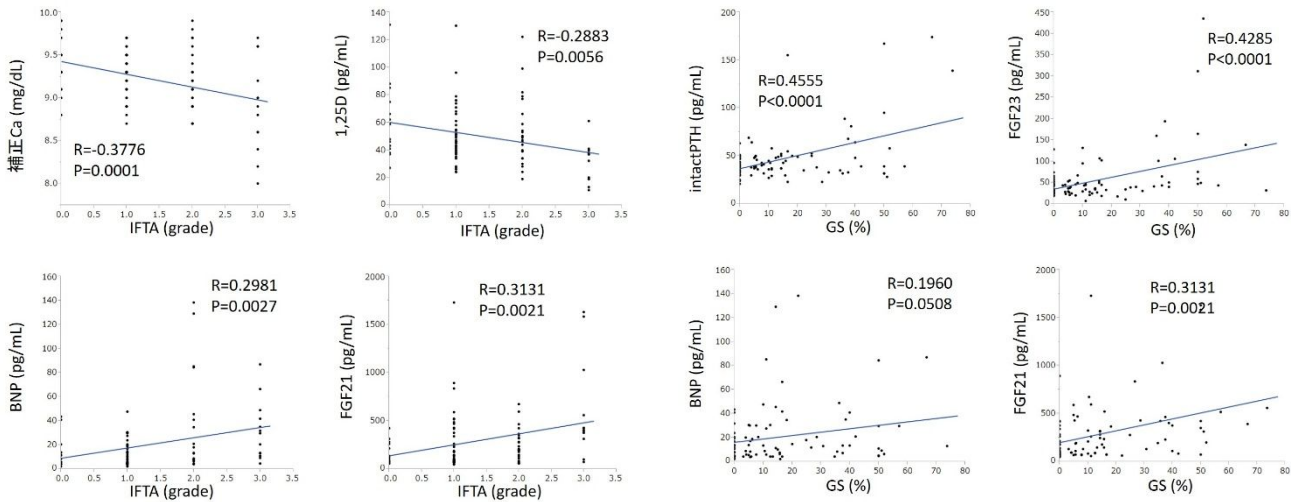
年齢 47 ± 15 歳、男性 61%、高血圧/糖尿病/脂質異常症/高尿酸血症の有病率 43/9/43/41%、収縮期血圧(SBP) 124 ± 19mmHg、推定糸球体濾過量(eGFR) 71 ± 25mL/min/1.73m²、尿蛋白 0.56 (0.23-1.11) g/gCr であった。

各種腎組織所見と血中バイオマーカーとの相関をみた。

はじめに CKD-MBD バイオマーカーと腎組織所見を検討した。血清補正 Ca は、AH、AS、IFTA と有意な負相関を認めた。血清 P は腎組織との関連はみられなかった。intactPTH は AH、AS、IFTA、GS と有意な正相関を認めた。1,25D は、IFTA、GS と有意な負相関を認めた。FGF23 は、GS のみと強い正相関を認め、Klotho は、GS のみと負相関を認めた。CKD-MBD 指標と年齢、性別、eGFR で調整後、AS を規定する因子は、1,25D と Klotho であった(それぞれ p=0.045、p=0.0264)。IFTA を規定する因子は、Ca と 1,25D であり(それぞれ p=0.0193、p=0.006)、GS の規定因子は、PTH と FGF23 であった(それぞれ p=0.0318、p=0.0005)。

次に心バイオマーカーと腎組織所見を検討した。BNP は AH、AS、IFTA と有意な正相関を認めた。年齢、性別、eGFR で調整したところ、BNP は IFTA と関連していた(p=0.0098)。

次にインスリン抵抗性指標のバイオマーカーと腎組織の関連を検討した。HbA1c は AH とのみ有意な正相関を認め、FPG は AH と正相関、GS と負相関を認めた。FGF21 は AH、IFTA、G 径、GS と有意な正相関を認めた。多変量解析では、FGF21 は IFTA と GS の規定因子であった。



最後に CKD-MBD、BNP、インスリン抵抗性指標を含めて腎組織を規定する因子を検討したところ、IFTA は、1,25D、BNP と関連しており、GS は FGF23、BNP、FGF21 と関連がみられた。細動脈硝子化と関連したバイオマーカーは見られなかった。

腎組織指標の中でも、一般に IFTA、GS は腎予後不良因子としてかんがえられている。腎機能と独立して、CKD-MBD、心、インスリン抵抗性の特定のバイオマーカーは、腎予後を予測する因子である可能性が示唆された。

各種腎組織病変に対する多変量解析

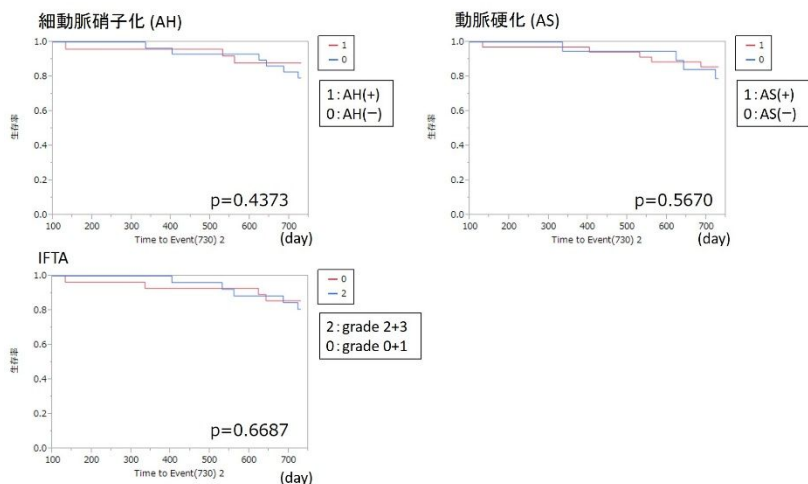
	細動脈硝子化		動脈硬化		IFTA		糸球体径		全節性硬化	
	推定値	p値	推定値	p値	推定値	p値	推定値	p値	推定値	p値
年齢	0.0261	0.0221	0.0112	0.1329	-0.0091	0.2124	0.0496	0.8868	-0.1127	0.4434
性別(男性)	0.3469	0.0136	-0.0756	0.4065	0.0091	0.9185	0.0394	0.9926	-3.3140	0.0691
eGFR	-0.0093	0.1899	-0.0059	0.2048	-0.0220	<0.0001	-0.1789	0.4089	-0.3681	0.0002
Ca	-0.1023	0.7647	-0.4320	0.0602	-0.4282	0.0583	-1.3996	0.8956	6.0180	0.1826
P	0.2934	0.2229	0.0697	0.6603	0.0616	0.6928	-2.2317	0.7611	5.1014	0.1078
PTH	0.0045	0.3727	0.0011	0.7407	-0.0003	0.9279	-0.1646	0.2902	0.0781	0.2422
1,25D	-0.0085	0.1201	0.0052	0.1470	-0.0088	0.0143	0.2612	0.1199	-0.0226	0.7504
FGF23	0.0002	0.9147	-0.0009	0.5064	0.0005	0.7076	0.0609	0.3745	0.1064	0.0004
sKlotho	0.0018	0.0023	0.0003	0.4430	0.0005	0.1500	0.0133	0.4614	0.0097	0.2093
BNP	0.0062	0.2322	0.0026	0.4438	0.0095	0.0063	-0.0858	0.5928	0.1577	0.0237
HbA1c	0.3062	0.3297	0.0884	0.6703	0.0380	0.8523	-8.9324	0.3862	1.3173	0.7485
FPG	-0.0029	0.7153	-0.0045	0.3955	0.0004	0.9331	0.3148	0.3095	-0.0406	0.6979
FGF21	9.94E-05	0.7937	0.0001	0.5296	0.0004	0.0818	0.0267	0.026	0.0134	0.0086

次に、腎組織が腎予後に与える影響について解析をおこなった。上記当院で施行した腎生検 96 例のうち、2 年間観察しえた 54 例について検討を行った。腎エンドポイントは、Cr の 1.5 倍化、もしくは透析導入、腎移植と定義した。

ベースラインの年齢は 47 ± 13 歳、男性 32 (59%)、Cr (0.70-1.05) 0.88mg/dL、推定糸球体濾過量 (eGFR) 68 ± 19 mL/min/1.73m²、随時尿蛋白 0.68 (0.22-1.10)g/gCr であった。原疾患は IgA 腎症 40 例、腎硬化症+肥満関連腎症 14 例であった。

細動脈硝子化を有する群 22 例中 3 例(13%)、細動脈硝子化が無い群 23 例中 6 例(26%)でエンドポイントに達した。動脈硬化を有する群 30 例中 5 例(16%)、動脈硬化が無い群 15 例中 4 例(26%)でエンドポイントに達した。尿細管間質病変の grade0+1 群 24 例中 4 例(16%)、grade2+3 群 21 例中 5 例(23%)でエンドポイントに達した。各群で生存時間分析を施行したが、細動脈硝子化、動脈硬化、尿細管間質病変の有無による二群分けにおいて、有意差は見られなかった。次に全節性硬化率と腎エンドポイントについて、腎エンドポイントに達した群において 28.6 (0-37.5) (%）、腎エンドポイントに達しなかった群において 8.3 (0-16.2) (%)であった ($p=0.2576$)。

今回の検討においては、組織学的指標と 2 年間での腎エンドポイントの間に有意な関係は見られなかった。さらなる長期の観察が必要と思われた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yuzuki Kano
2. 発表標題 Serum uric acid level is associated with renal arteriolar hyalinosis and can influence on post donation renal function in living kidney donors.
3. 学会等名 8th CKD Frontier Meeting (Nagoya)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納弓月
2. 発表標題 当院におけるドナー腎の組織学的評価と腎予後の比較
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北川正史
2. 発表標題 動脈硬化ではなく細動脈硝子化は糸球体全節性硬化と独立して尿細管間質病変と関連する
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------