

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：24601
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：18K15984
研究課題名(和文) 糖尿病性腎症での腎組織内小血管病変と大血管病である心血管イベントとの関連の検討

研究課題名(英文) Renal arteriolar hyalinosis, not intimal thickening in large arteries, is associated with cardiovascular events in people with biopsy-proven diabetic nephropathy

研究代表者
鮫島 謙一 (SAMEJIMA, KENICHI)
奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00460858
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは、410例の糖尿病性腎症の病理組織標本を解析した結果、メサンギウム増殖や結節性病変が透析導入に関連していた。血管病変としては細小血管壁へのヒアリノーシスが心血管イベントと関連していたが、小血管の内膜肥厚の程度は腎予後、心血管イベントと関連がなかった。また、糖尿病性腎症患者で血尿を認める患者では、血尿を認めない患者に比べて腎代替療法が必要となるリスクが高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれは、糖尿病性腎症患者の中で、透析導入や心血管イベントを引き起こしやすい患者群として、糖尿病性腎症の病理学的特徴と細動脈のヒアリノーシスを発見した。また、血尿を合併していることが透析導入のリスク因子であることも報告した。このことにより、糖尿病性腎症患者を腎生検することでそれらのハイリスク患者に対して、血糖や血圧管理のみならず、脂質管理や食事療法、運動療法をより厳格に行い、透析導入や心血管イベントの発症を抑制できる可能性がある。また、糖尿病性腎症患者で血尿を認める場合、透析導入のリスクが高いことを念頭に治療が可能となる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 410 histopathological specimens of diabetic nephropathy, and found that mesangial proliferation and nodular lesions were associated with dialysis induction. We found that mesangial proliferation and nodular lesions were associated with the initiation of hemodialysis, and arteriolar hyalinosis was associated with cardiovascular events, but intimal thickening in large arteries was not associated with renal prognosis or cardiovascular events. In addition, diabetic nephropathy patients with hematuria had a higher risk of dialysis than those without hematuria.

研究分野：糖尿病性腎症

キーワード：糖尿病性腎症 透析 心血管イベント 細小血管 ヒアリノーシス

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症(DKD)は心血管イベントの最も強力な危険因子の一つである。しかし、DKDの病理組織は多彩であり、その特徴と腎予後、心血管イベントとの関連を検討した報告はなかった。当科では1980年代より腎生検を施行し、現在まで4230例の腎生検検体を有している。組織的にDKDと診断した402例について最長32年、平均10年間フォローしている。2010年にアメリカのrenal pathology societyから、2014年に日本腎臓学会からDKDの新分類が提唱された。しかし、その新分類の組織学的特徴と腎予後と心血管イベントとの関連についての報告はなかった。

糖尿病性腎症(DKD)は心血管イベントの最も強力な危険因子の一つである。当科では、1980年代より腎生検を施行し、現在まで4230例の腎生検検体を有している。組織的にDKDと診断した402例について最長32年、平均10年間フォローしている。400例以上のDKDを長期にフォローしている本コホートは世界有数であり、そのコホートを用いて糸球体病変が腎死の独立した危険因子であることを報告した(投稿中 2015年ASN発表)。2010年にアメリカのrenal pathology societyから、2014年に日本腎臓学会からDKDの新分類が提唱されたが、その新分類の組織学的特徴と腎予後と心血管イベントとの関連についての報告はなかった。

2. 研究の目的

DKDは微量のアルブミン尿を呈し、顕性蛋白尿へ至り、末期腎不全となる。しかし、顕性蛋白尿を伴ったDKDでは、末期腎不全に至る率よりも心血管死に至る率が高い(Kidney Int. 2003;63:225.)。また、微量アルブミン尿や基準値未満のアルブミン尿を呈しているDKDであっても心血管疾患が増加すると報告されている(Am J Cardiol. 2012;109:1743.)。DKDの予後を検討している報告では、DKDの診断基準として、糖尿病の罹病期間が長期間であることや糖尿病性網膜症を合併していることとしていることが多い。しかし、臨床では糖尿病性網膜症を合併していない症例を数多く経験する。すでに、われわれはDKDが疑われた症例を対象に腎生検を施行すると、約20%の症例では他の疾患であったことを報告している(JDiabetes Investig. 2013 29;4:88-93.)。したがって、臨床経過や合併症の有無でDKDと診断することは困難であり、以前の報告ではDKDではない症例も多数含まれている可能性が高い。つまり、確定診断には腎生検を施行する必要がある。

DKDでは、病理学的に糸球体病変と細動脈病変が特徴とされてきた。DKDにおいて糸球体病変の程度と尿中アルブミン量とは正の相関関係があるとする報告や、当初の糸球体病変が重度の症例ほどアルブミン尿量が多い(Diabetes Res Clin Pract. 2008;82:298.)とする報告が認められるが、数十例の報告に過ぎない。また、アテローム性動脈硬化症と心血管疾患との関連は多数報告されているが、腎生検により診断された小血管病変〔小動脈(直径150 μ m以上300 μ m未満)の内膜肥厚と細動脈(直径150 μ m未満)血管壁へのヒアリン沈着〕と心血管疾患との関連を検討した報告は今までにない。当科のDKDの病理組織像を新分類で再評価し、糸球体病変、間質尿細管病変、血管病変と腎予後と心血管イベントとの関連を検討し、その有用性を検証する。また、このコホートには心血管イベント発症との危険因子であるアルブミン尿や糖尿病性網膜症の陰性症例や小血管病変を有さない症例が含まれており、これらの症例におけるサブ解析を検討する。

3. 研究の方法

2010年にアメリカの renal pathology society から DKD の新たな分類が提唱され、2014年に日本腎臓学会から DKD の新分類が提唱された。糸球体病変については、以前からの報告と大きな差異はなく、以前には言及されていなかった間質の線維化や細胞浸潤について評価されたが、これらは以前から他の腎疾患を含め、腎予後との報告が数多くある。しかし、新分類の小血管病変として提唱された小動脈（直径 150 μ m 以上 300 μ m 未満）の内膜肥厚と細動脈（直径 150 μ m 未満）血管壁へのヒアリン沈着の重症度と心血管イベントとの関連についての報告は過去全くない。われわれは、402 例の腎生検所見と予後に関する研究を通して、これまでに報告されていない新分類の血管病変と心血管イベントとの関連を検討する。また、DKD を臨床的に診断する根拠としてよく用いられている、アルブミン尿陰性例（アルブミン尿が測定されていない症例では尿蛋白で代用）や糖尿病性網膜症が認められていないにも関わらず、DKD と組織的に診断された症例が、それぞれ、97 例(24.9%)、208 例（53.3%）含まれていたことである。また、小血管病変（小動脈の内膜肥厚と細小動脈血管壁にヒアリン沈着）が認められなかった症例でも心血管イベントを合併した症例が一定数存在（15～25%程度）することが予想され、本研究では、これらの新たな疑問を解決するため、さらに詳細なサブ解析を加えることである。われわれは、400 例以上の DKD を長期にフォローしている本コホートを有している。そこで、その DKD 患者の腎生検パラフィン切片から PAS 染色、PAM 染色、マツソントリクローム染色で標本を作製し、新分類に従って糸球体病変、尿細管間質性病変を評価する。次に、PAS 染色標本を用いて細動脈のヒアリン沈着の程度を評価する。さらに、エラスチカワンギーソン染色標本を用いて、小動脈の内膜肥厚を評価する。それらの結果と腎予後と心血管イベントとの関連を検討する。また、診療パラメーターとの関連についても評価する。

4. 研究成果

小動脈の内膜肥厚と心血管イベントとの間には関連はないが、細動脈のヒアリノーシスの認める DKD は認めない DKD に比べて有意に心血管イベントを起こしやすいことを見出し、Diabetic medicine に報告した。また、DKD で血尿を認める場合は有意に透析導入のリスクが高いことも見出し、BMJ Open Diabetes Res Care に報告した。また、これらの結果を、Kidney Week 2019, The 52st Annual Meeting of the American Society of Nephrology と第 49 回日本腎臓学会西部学術大会 シンポジウムに発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morimoto K, Matsui M, Samejima K, Kanki T, Nishimoto M, Tanabe K, Murashima M, Eriguchi M, Akai Y, Iwano M, Shiiki H, Yamada H, Kanauchi M, Dohi K, Tsuruya K, Saito Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 Renal arteriolar hyalinosis, not intimal thickening in large arteries, is associated with cardiovascular events in people with biopsy-proven diabetic nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetic medicine	6. 最初と最後の頁 2143-2152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dme.14301.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada S, Samejima KI, Matsui M, Morimoto K, Furuyama R, Tanabe K, Eriguchi M, Akai Y, Saito Y, Tsuruya K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Microscopic hematuria is a risk factor for end-stage kidney disease in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care.	6. 最初と最後の頁 e001863
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2020-001863.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Eriguchi M
2. 発表標題 Synergistic Effects of Glomerular Lesion and Interstitial Lesion on Increased Proteinuria But Not on Renal Prognosis
3. 学会等名 Kidney Week 2019, The 52st Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鮫島謙一
2. 発表標題 糖尿病性腎症の病理所見と予後
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019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
---------	---------