

機関番号：82506

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590360

研究課題名(和文) 糖尿病性腎症の進展抑制と病病情報の蓄積—予後と相関する組織学的指標の確立に向けて

研究課題名(英文) A pathologic and clinical study based on renal biopsies in diabetic nephropathy

研究代表者

北村 博司 (KITAMURA HIROSHI)

独立行政法人国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・専任室長

研究者番号：40287701

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症では血管内皮細胞障害、細胞外基質の蓄積などを基盤とする多様性に富んだ組織像を呈する。糖尿病性腎症の腎生検例を用いて、腎組織病変と予後との相関、臨床所見との相互関係の観点から解析を行った。生検時の腎機能、蛋白尿、糖尿病性網膜症などの臨床所見と有意に相関する病理組織パラメーターを認めた。また、腎機能予後においても、密接に関連する組織変化が存在することが明らかとなり、組織像から見た予後不良予測因子の抽出が可能であった。糖尿病性腎症の病理組織所見は臨床所見ならびに腎機能予後と相関し、糖尿病性腎症において病理組織像の詳細な解析が重要であることが示めされた。

研究成果の概要(英文)：Diabetic nephropathy shows wide variety of pathological changes based on multiple factors such as endothelial injury and accumulation of extracellular matrix. In this study, we analyzed the cases of diabetic nephropathy diagnosed by renal biopsy to investigate the correlations between pathological changes and prognosis of renal function in addition to clinical parameters. We found some pathological parameters that had significant relationship with the prognosis of renal function and clinical parameters such as renal function, proteinuria at the time of renal biopsy and diabetic retinopathy. It is suggested that the pathological findings are very important in the management of diabetic nephropathy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：人体病理、腎病理

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：糖尿病性腎症、病理、腎生検、予後

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症の組織所見は、糸球体病変を中心に解析されることが多いが、糸球体病変は主としては硬化性病変と滲出性病変に大別される。硬化性病変はびまん性硬化と結節性硬化の2つのパターンに分けられ、いずれも腎機能の低下と密接に関連している病変

で、前者は比較的早期から、後者は進行した症例に出現する。しかし、糖尿病腎に出現する形態学的変化は、血管内皮細胞障害・細胞外基質蓄積・細小障害・大血管障害などを基盤として、硬化性病変や滲出性病変以外の糸球体病変、動脈および細動脈の硝子化、糸球体血管極に血管が増殖する「糸球体門部小血

管増生」、間質線維化・炎症細胞浸潤、尿細管基底膜の肥厚など、多岐にわたる場において多様性に富んだ組織障害が広がっている。しかし、いかなる組織像が予後に最も関連しているのか、また予後予測因子に関連する組織像に治療がどの程度介入するのか、介入するとすればどの治療因子が重要なのかについては、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

多彩かつ多様な臨床経過を示す糖尿病性腎症における腎組織病変を、予後との関連から半定量的手法を持って評価し、かつ治療反応性との観点からも検討を加え、腎生検で得られる病情報と治療反応性との関連を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

糖尿病歴を有し、腎生検を施行された症例を用いる。得られた腎生検の病理組織像について糸球体病変、尿細管・間質病変、血管病変に着目し、定量的・半定量的に評価し、各種臨床情報とあわせて、比較・解析を行う。

1) 症例の収集：糖尿病を有し、腎生検を受けた成人例を対象とする。ただし、①腎生検の結果、他の糸球体疾患の合併が判明した症例、②採取糸球体が8個未満の症例、③腎生検後の経過観察期間が1年未満の症例、④一日尿蛋白ないし血清クレアチニンの経過が不明瞭な症例は、検索の対象より除外する。

2) 臨床予後の指標：蛋白尿ならびに腎機能(血清クレアチニン)を指標として用いる。尿蛋白については生検後12ヶ月にて「1日尿蛋白1g以上」ないし「1日尿蛋白の改善50%未満」の症例を尿蛋白非改善例、「1日尿蛋白1g未満」かつ「1日尿蛋白改善50%以上」の症例を尿蛋白改善例とする。腎機能については、症例ごとに生検後1年未満までのeGFRを経時的にプロットし、eGFR低下速度( $\Delta$ eGFR)を求め、 $\Delta$ eGFRが5ml/min/1.73m<sup>2</sup>/yearより遅い群を腎機能維持群、速い群を腎機能悪化群とする。

3) 生検時の臨床パラメーター：生検時点での臨床評価項目として、年齢、性、Body mass index、血圧、HbA1c、血清アルブミン、中性脂肪、尿潜血についてデータを集める。さらに、糖尿病性網膜症の有無・程度のほか、臨床的血管病変検査である心臓足首血管指数(CAVI)、足関節上腕血圧比(ABI)、頸動脈内中膜肥厚(IMT)を測定し評価を加える。

4) 治療情報：インスリンを使用した群をイ

ンスリン使用群とし、それ以外の治療を受けた症例をインスリン非使用群とする。アンジオテンシン転換阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬投与の有無については明記する。また、BMIの変動についても合わせて追跡する。

5) 組織病変の解析：各腎生検組織標本において、**(1) 糸球体病変**：①糸球体球状硬化率、②メサンギウム拡大、③結節性病変、④基底膜二重化、⑤内皮下開大、⑥滲出性病変、**(2) 尿細管・間質病変**：①間質線維化、②間質炎症細胞浸潤、③尿細管萎縮、**(3) 血管病変**：①動脈硬化、②細動脈硬化・硝子化、③糸球体門部小血管増生 の項目を抽出するとともに、各項目について程度に応じ、0から3点までにスコア化し半定量的評価を行う

6) 統計学的解析：スコア化され半定量的に評価された各病理組織所見項目と生検時の臨床パラメーターならびに腎機能予後との関連について検討を加える。

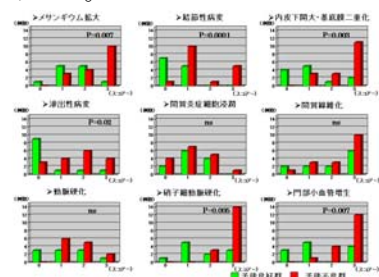
## 4. 研究成果

(1) 病理組織像から見た糖尿病性腎症の予後

① 腎生検にてDNと確診され、6ヶ月以上追跡し得た29例を対象とし、糸球体(結節/メサンギウム拡大/GBM二重化/滲出)、間質/尿細管(間質線維化/細胞浸潤/尿細管萎縮)、血管(動脈硬化/細動脈硬化/門部小血管増生)の各項目を半定量的に評価した。生検後1年までのeGFR低下速度( $\delta$ eGFR)を求め、 $\delta$ eGFRが5ml/min/1.73m<sup>2</sup>/yearより遅い群を予後良好群、速い群を不良群とし2群間の臨床・病理所見を比較した。

② 臨床所見は、生検時の血清Albのみ有意差を認めたがその他には差を認めなかった。

③ 組織所見では、結節/メサンギウム拡大/GBM二重化/滲出/細動脈硬化/門部小血管増生が良好群で有意に軽度であった。



④ 結節スコア2以上の6例は全例予後不良であったが、スコア2以上と2未満群間の生検時臨床データに有意差なく、臨床所見から結節病変の程度の推定は困難であった。

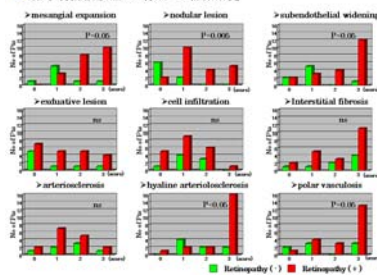
⑤ 糸球体・細小血管病変は、DN予後と密接に関連し、特に結節スコア高値群は予後不良であった。臨床所見のみではDN予後の推定困難であり、腎機能予後を判断するには腎病理所見の解析が重要であることが示唆された。

(2) 糖尿病性腎症における組織像と血尿、網膜症との相互関係に関する検討

① 腎生検にて糖尿病性腎症と診断され他の腎疾患のない29例を対象とした。組織は、糸球体(結節/メサンギウム拡大/GBM二重化)・間質/尿細管(線維化/細胞浸潤/尿細管萎縮)・血管(動脈硬化/硝子細動脈硬化/門部小血管増生)の各項目を半定量的に評価した。糖尿病性網膜症、血尿の有無により各々を2群に大別し2群間の組織所見を比較検討した。

② 糖尿病性網膜症では「あり」21例、「なし」8例。メサンギウム拡大/結節・GBM二重化・硝子細動脈硬化・門部小血管増生が「あり」群で有意に高度で、糖尿病性網膜症の程度との相関も認めた。「なし」群では糸球体病変は多くはびまん性病変が主体であったが、結節や高度の門部小血管増生を示す例も認めた。

◆糖尿病性網膜症の“有無”と組織所見



③ 血尿では「あり」16例、「なし」13例で両群の組織所見に差異は認めなかった。

④ 糖尿病性網膜症では糸球体・血管病変の程度と相関を認めたが、一方糖尿病性網膜症「なし」・血尿「あり」においても糖尿病性腎症として有意な組織変化が存在し、これらが必ずしも糖尿病性腎症を否定するものではないことが示唆された。

(3) 2型糖尿病性腎症における病理所見と臨床所見・腎機能予後との相関

① 腎生検を行い糖尿病性腎症と診断し、他の腎疾患のない41例を対象とした。予後予測については生検6ヶ月以上臨床経過を追跡可能であった29例を用いて解析した。評価項目は、生検時の臨床像として生検時eGFR(ml/min1.73m)、尿蛋白量(g/g・Cre)、予後予測はeGFR低下速度(ΔeGFR/y: ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year)、病理組織パラメーターとして糸球体病型(結節性/びまん性病変)、GBM二重化、門部小血管増生、糸球体内泡沫細胞、糸球体球状硬化率を用いて、統計学的に検討した。

② 病理組織学的パラメーターを独立変数としてステップワイズ法による多変量解析を行ったところ、生検時の腎機能(eGFR)では、糸球体硬化率と結節性病変が、生検時の蛋白尿では糸球体硬化率と泡沫細胞が選ばれた。腎機能予後(絵GFR低下率)では、糸球体基底膜の二重化が抽出された。また、ΔeGFR/yが5.4ml/min/yにて、予後良好群・予後不良群とし、χ<sup>2</sup>検定を行ったところ、糸球体基底膜の二重化が有意な予後不良因子であることが示された。

③ 腎生検の病理所見は、生検時の臨床所見ならびに腎機能予後と密接な相関を示し、2型糖尿病性腎症において腎病理所見の詳細な解析はきわめて有用であることが示唆された。今後さらに多数例を用いてより長期にわたる解析が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

1. Imasawa T (corresponding author), Koike K, Ishii I, Chun J, Yatomi Y :

Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates streptozotocin-induced apoptosis of pancreatic beta-cells.

Biochem Biophys Res Commun、査読有、392:207-11, 2010

2. Imasawa T (corresponding author), Kitamura H, Ohkawa R, Satoh Y,

Miyashita A, Yatomi Y : Unbalanced expression of sphingosine 1-phosphate receptors in diabetic nephropathy. *Exp Toxicol Pathol*, 査読有、 62(1):53-60, 2010.

3. Sawanori E, Umino A, Kanai H, Matsushita K, Iwasa S, Kitamura H, Oda T, Yoshizawa N, Sugita K, Higashida K : A prolonged course of Group A streptococcus-associated nephritis: a mild case of dense deposit disease (DDD)? *Clinical Nephrology*、査読有、 71:03-707, 2009

[学会発表] (計 35 件)

1. 北村 博司

半月体形成性腎炎—腎病理診断標準化からみた半月体の捉え方と問題点  
第 53 回日本腎臓学会学術総会。2010/6/16-18。神戸

2. 石橋亮一、今澤俊之、首村守俊、祖山暁子、関直人、中里毅、西村元伸、北村博司  
II 型糖尿病性腎症の病理組織パラメーターは臨床像を反映し、かつ予後予測を可能とする  
第 53 回日本腎臓学会学術総会。2010/6/16-18。神戸

3. 北村 博司

糖尿病性腎症の病理組織像 (ワークショップ: 糖尿病の病理)  
第 40 回日本腎臓学会東部学術集会。  
2010/9/24-25、宇都宮

4. 北村博司

TMA の病理組織像について  
第 14 回移植腎病研究会。2010/7/17。東京

5. 北村博司、上杉憲子

糖尿病性腎症と腎硬化症の形態像  
第 98 回日本病理学会総会、2009/5/1-3 (京都)

6. 城謙輔、北村博司、倉持茂、成瀬桂史、上杉憲子、松岡健太郎、山鳥一郎、腎生検病理研究班

国立病院機構政策医療ネットワークによる全国縦断的腎生検病理診断統計白書  
第 98 回日本病理学会総会、2009/5/1-3 (京都)

7. 北村 博司、今澤俊之、祖山暁子、関直人、首村守俊、西村元伸

糖尿病性腎症における組織像と血尿、網膜症との相互関係に関する検討  
第 52 回日本腎臓学会総会、2009/6/3-5 (横浜)

8. 宇都宮 保典、小此木 英男、小池 健太郎、川村 哲也、城 謙輔、北村 博司

IgA 腎症の予後分類における病理と臨床の点予後判定基準の問題点と新予後分類 (案) について 51 回日本腎臓学会総会 2008/5/30~6/1 (福岡)

9. 北村 博司

腎の脈管系と糖尿病性腎症の病理組織像  
第 51 回日本腎臓学会総会 2008/5/30~6/1 (福岡)

10. 北村 博司

「100 の腎組織 Q & A」  
第 38 回日本腎臓学会東部学術集会  
2008/10/11-12(東京)

11. 北村 博司、西村 元伸、関 直人、祖山暁子、首村 守俊、城 謙輔、今澤 俊之

病理組織像からみた糖尿病性腎症の予後  
第 97 回日本病理学会総会 2008/5/15-17(金沢)

12. 今澤 俊之、北村 博司、大川 龍之介、佐藤 優美子、小池 健太郎、矢富 裕  
ラット糖尿病性腎症糸球体におけるスフィンゴシン 1 リン酸受容体発現パターンの変化  
第 51 回日本腎臓学会総会 2008/5/30~6/1 (福岡)

13. 今澤 俊之、西村 元伸、関 直人、祖山暁子、首村 守俊、中里 毅、北村 博司

糖尿病性腎症における病理像と臨床パラメーターの相関についての検討  
第 51 回日本腎臓学会総会 2008/5/30~6/1 (福岡)

14. 関直人、北村博司、祖山暁子、今澤俊之、首村守俊、西村元伸

厳格な管理が臨床的著効を示した、高度の病理学的変化を伴った糖尿病性腎症の 1 例  
第 38 回日本腎臓学会東部学術集会  
2008/10/11-12(東京)

15. 北村 博司

糖尿病性腎症の多様性と組織像  
第 20 回栃木腎フォーラム、2008/6/27(宇都宮)

[図書] (計 2 件)

1. 北村博司、医事新報社、臨床医のための腎病理 (湯村和子監修) 26-33

2. 北村博司、東京医学社、腎生検病理アトラス (日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会、日本腎病理協会編集) 糖尿病性腎症 149-154

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北村 博司 (KITAMURA HIROSHI)  
独立行政法人国立病院機構千葉東病院  
臨床研究センター・専任室長  
研究者番号：40287701

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

西村 元伸 (NISHIMURA MOTONOBU)  
独立行政法人国立病院機構千葉東病院  
臨床研究センター 室長・内科部長  
研究者番号：60443090

今澤 俊之 (IMAZAWA TOSHIYUKI)  
独立行政法人国立病院機構千葉東病院  
臨床研究センター 室長・内科医長  
研究者番号：80348276