

腎臓病の原因障害を診断するための データを収集する方法および組成物

鳥取大学医学部附属病院

消化器・腎臓内科

講師 高田知朗

2023年3月7日

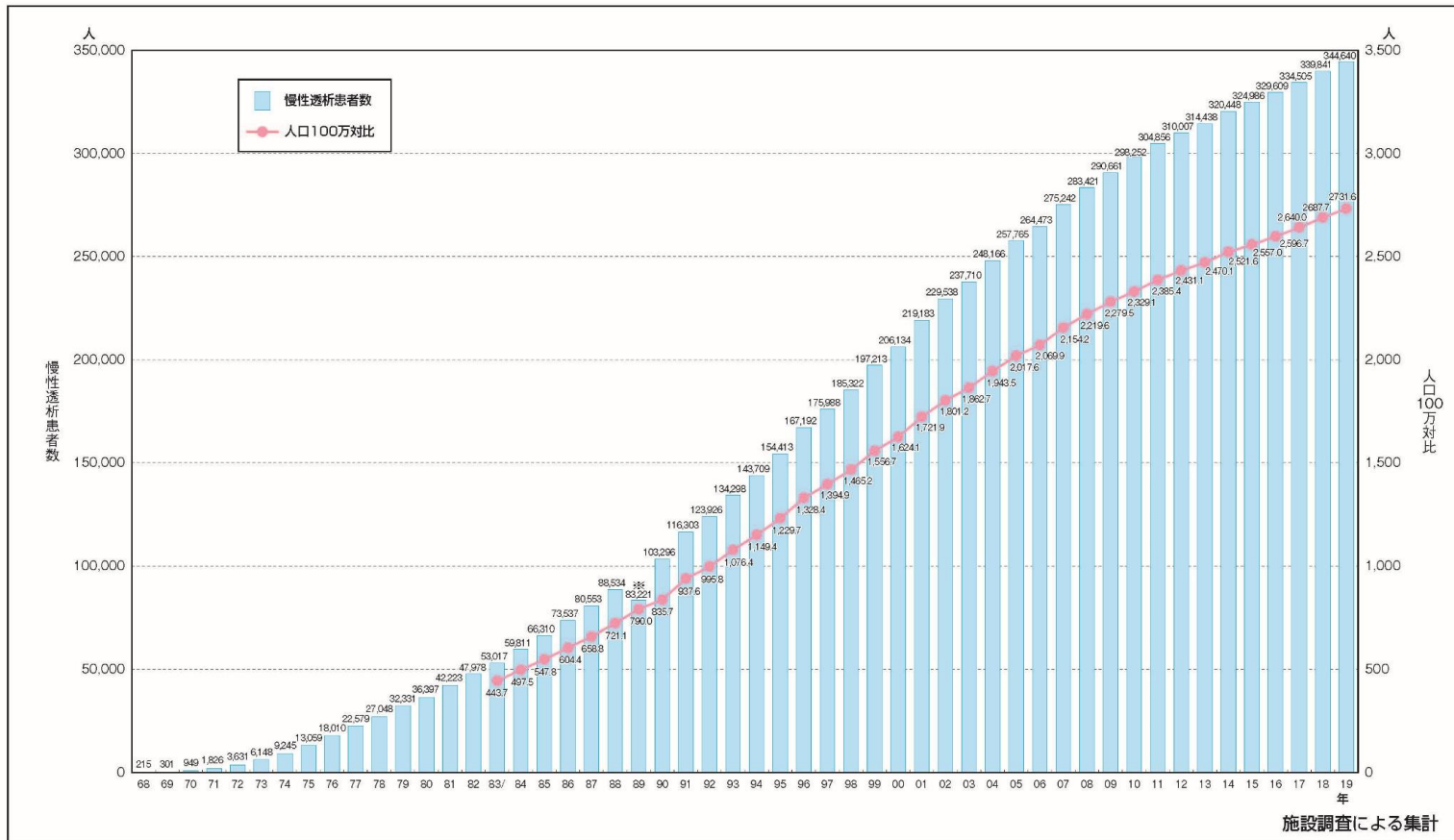
概要

- 慢性腎臓病(CKD)患者は増加しており、1300万人を超える。
- CKDの早期診断・治療が腎不全予防にきわめて重要である。
- 腎不全に至る3大原因は、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、糸球体腎炎であることが示されている。
- それぞれの疾患で治療法が異なるため適確な診断が有用であるが、現状は侵襲的な検査である腎生検が必須であった。

本研究では

- 非侵襲的な評価手法として、尿を用いた蛍光診断法を開発した。
- 従来の尿検査では得られない評価項目である。
- きわめて簡便かつ短時間で情報が取得可能。
- 蛍光試薬の組み合わせで3大原因疾患が判別できる。
- 研究所に依存しない蛍光検出への展開も期待できる。

(1) 慢性透析患者数（1968-2019年）と有病率（人口100万対比，1983-2019年）の推移（図1）



『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」』

- 日本の腎不全患者数は34万人超
- 1人あたりの透析医療費：約500万円/年

【慢性腎臓病（CKD）の患者数】

GFRステージ (mL/分/1.73m ²)	尿蛋白 ー～±	尿蛋白 1+以上
G1 (≥90)	2,803万人	61万人(0.6%)
G2 (60～89)	6,187万人	171万人(1.7%)
G3a (45～59)	886万人(8.6%)	58万人(0.6%)
G3b (30～44)	106万人(1.0%)	24万人(0.2%)
G4 (15～29)	10万人(0.1%)	9万人(0.1%)
G5 (<15)	1万人(0.01%)	4万人(0.03%)

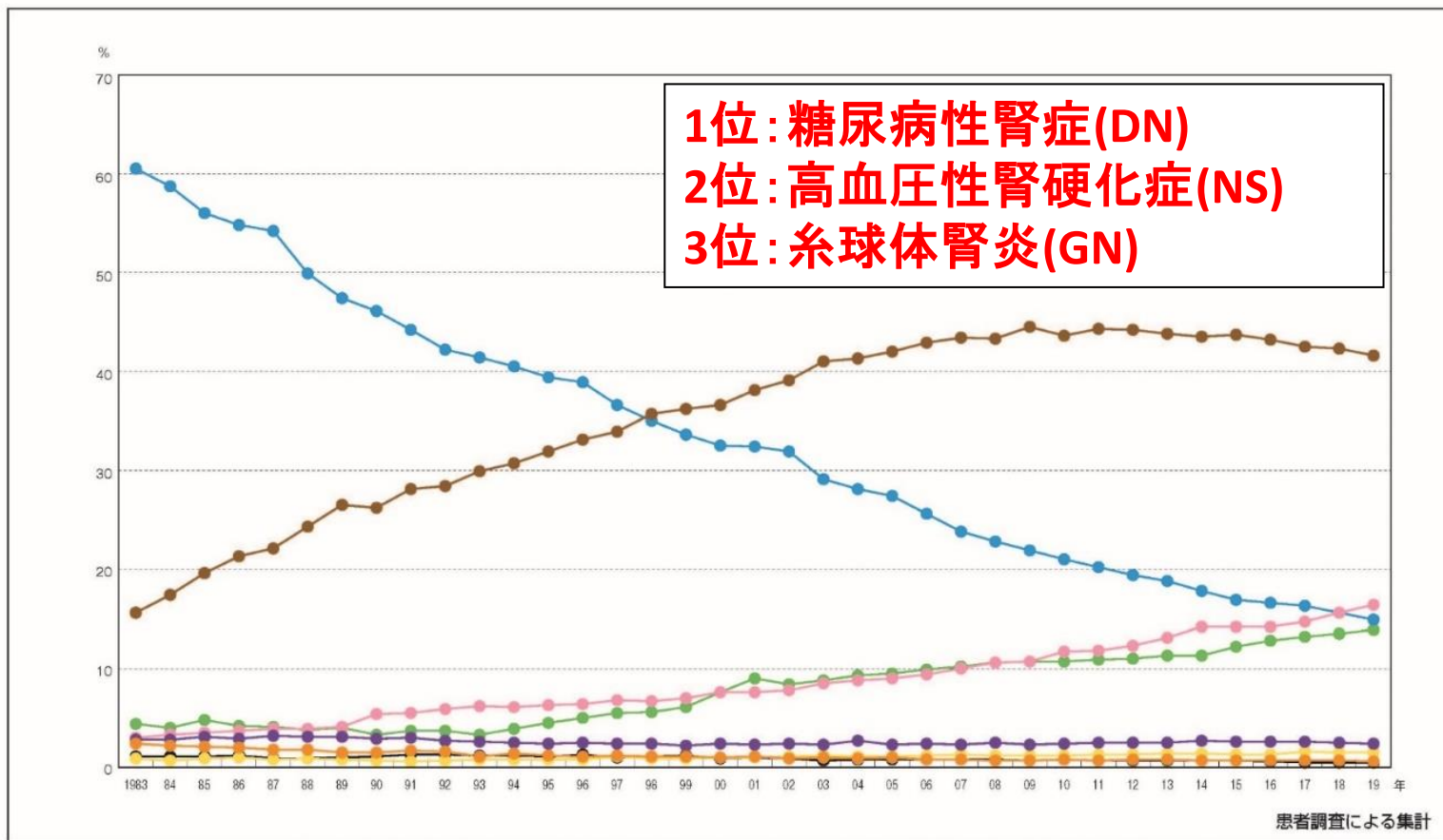
のところが、CKDに相当する

(平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班)

患者数は約1300万人、進行すれば腎不全(透析)に至る

【腎不全の原因疾患】

(17) 導入患者 原疾患割合の推移, 1983-2019年 (図17)



『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在)」』

腎不全の原因となる疾患の早期発見と治療が重要である

「・・・(中略)糖尿病、循環器病などの生活習慣病や**慢性腎臓病の予防・重症化予防**を多職種連携により一層推進する。(中略)新たな技術を活用した血液検査などの実用化を含め、**負荷の低い健診に向けた健診内容**の・・・」

内閣府 経済財政運営と改革の基本方針2020

「・・・重症化予防のため「上手な医療のかかり方」の普及啓発を・・・循環器病および**腎臓病について**、(中略)**健診・検診の受診控え等に関する**調査の結果を踏まえ、新しい生活様式に対応した**予防・重症化予防・健康づくり**を検討する。」

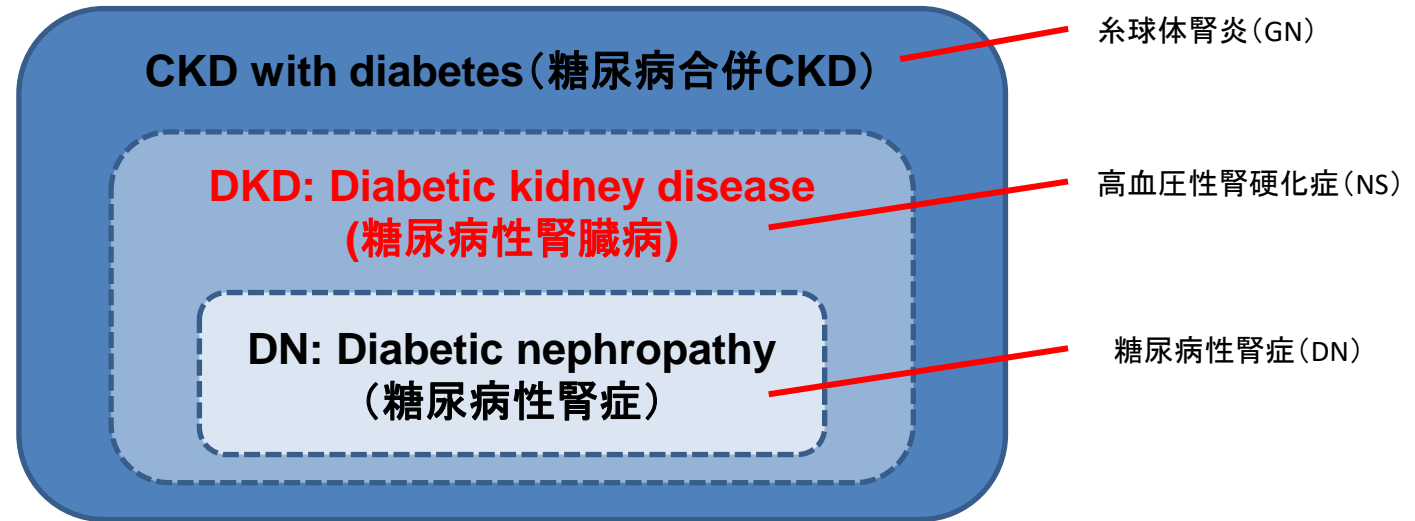
内閣府 経済財政運営と改革の基本方針2021 6

腎臓病の診断における課題

	尿蛋白	尿潜血	血液(腎機能)	治療
DN (糖尿病性)	(+) ~ (++)	(-)	正常~腎不全	血糖管理 (および血压)
NS (高血圧性)	(-) ~ (+)	(-)	正常~腎不全	血压管理 (および血糖)
GN (糸球体腎炎)	(-) ~ (++)	(-) ~ (+)	正常~腎不全	免疫抑制

- 従来の方法では、尿検査と血液検査に基づいた腎臓病の原因診断は困難である
- 疾患により治療方針が異なる(特にGN)ため、適確な診断が求められる

糖尿病を合併した症例における診断の難しさ



CKD診療ガイドライン2018

DKDは典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念である。さらに糖尿病合併CKDは、糖尿病と直接関連しない腎疾患(IgA腎症、PKDなど)患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念である(糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併CKDは現時点で厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく、境界は破線で示した)。

糖尿病を合併した症例では、DN/NS/GNの診断がさらに困難となる

日常臨床において、血液検査や尿検査に基づいた腎臓病の原因検査手法は確立されておらず、確定診断には腎生検による組織学的診断を要する。診断までの日数や合併症などの点で問題がある。



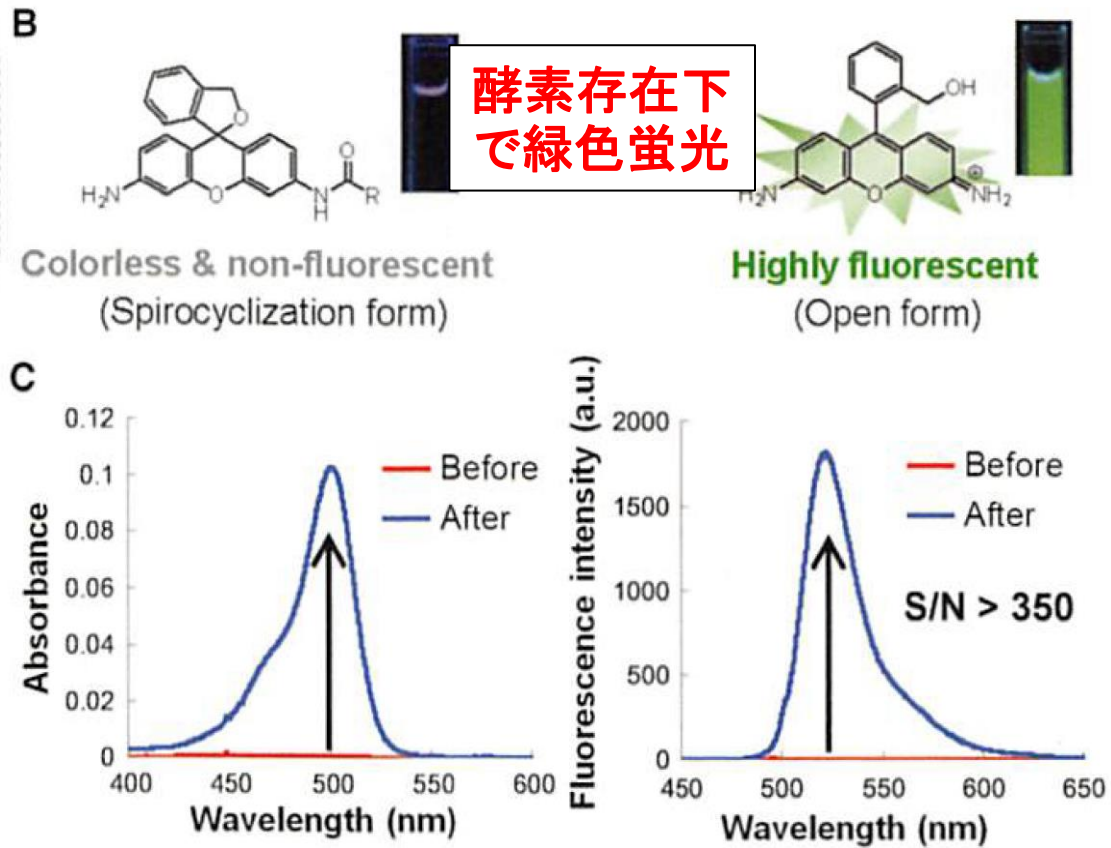
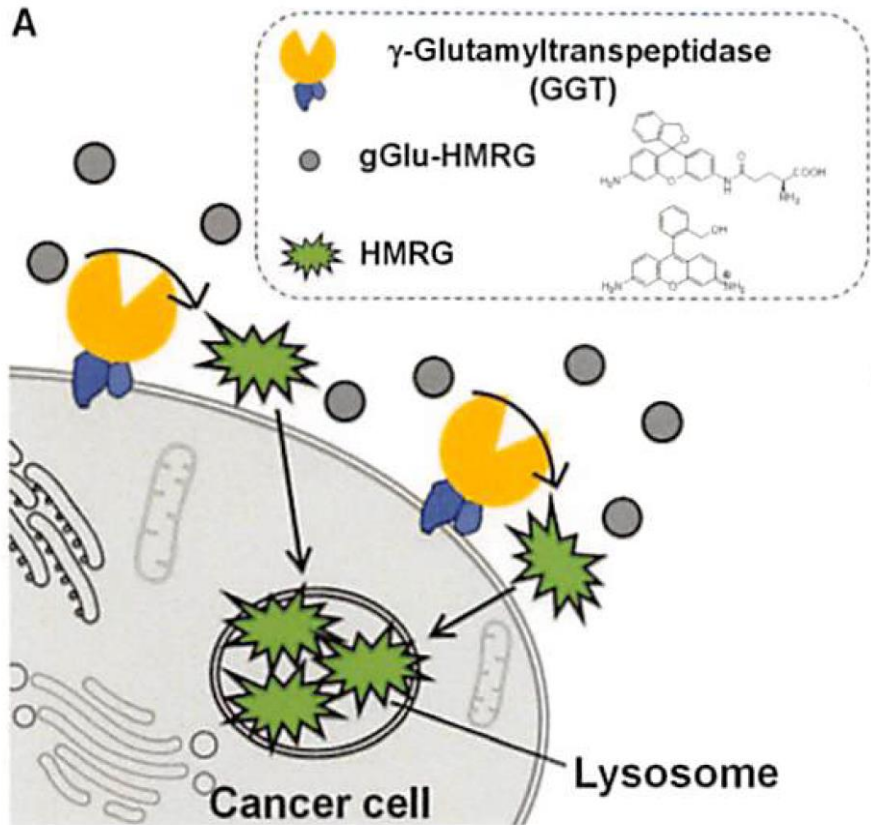
穿刺を行い腎組織を採取



組織診断(1~2週間後)

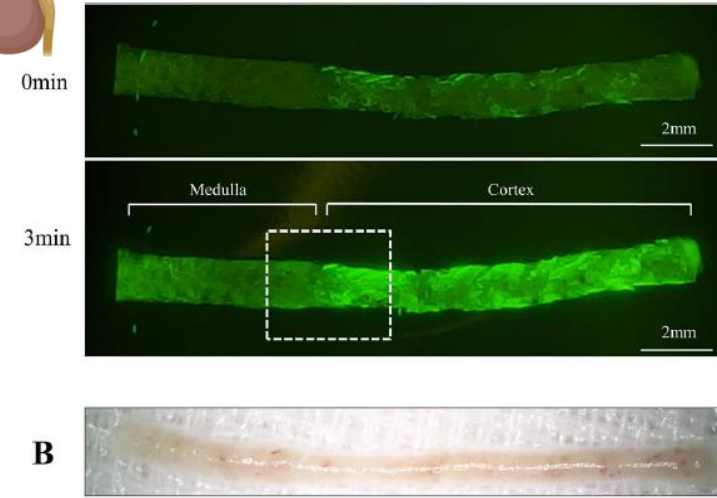
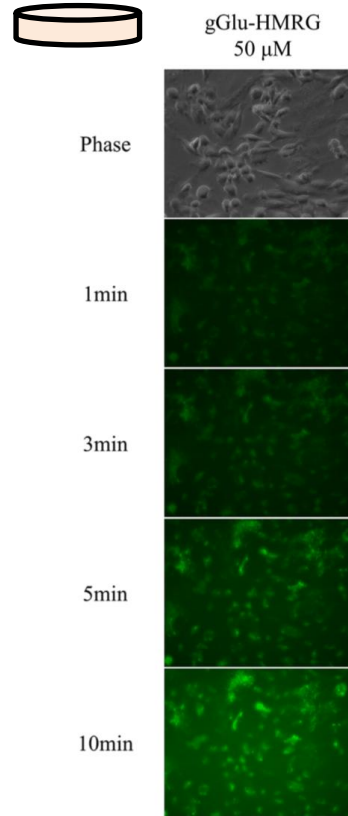
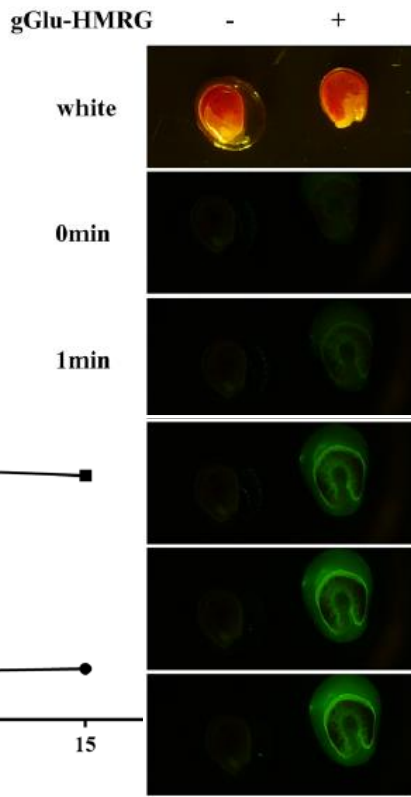
DN or NSとGNを鑑別可能な簡便、非侵襲的な検査方法を見いだしたい

尿検査



Urano Y, et al. Sci Transl Med

酵素活性に応じて蛍光を発する試薬が開発
 ↓
 体外診断に最適であることから、
 尿中の酵素活性に応じた蛍光を発すると予想される

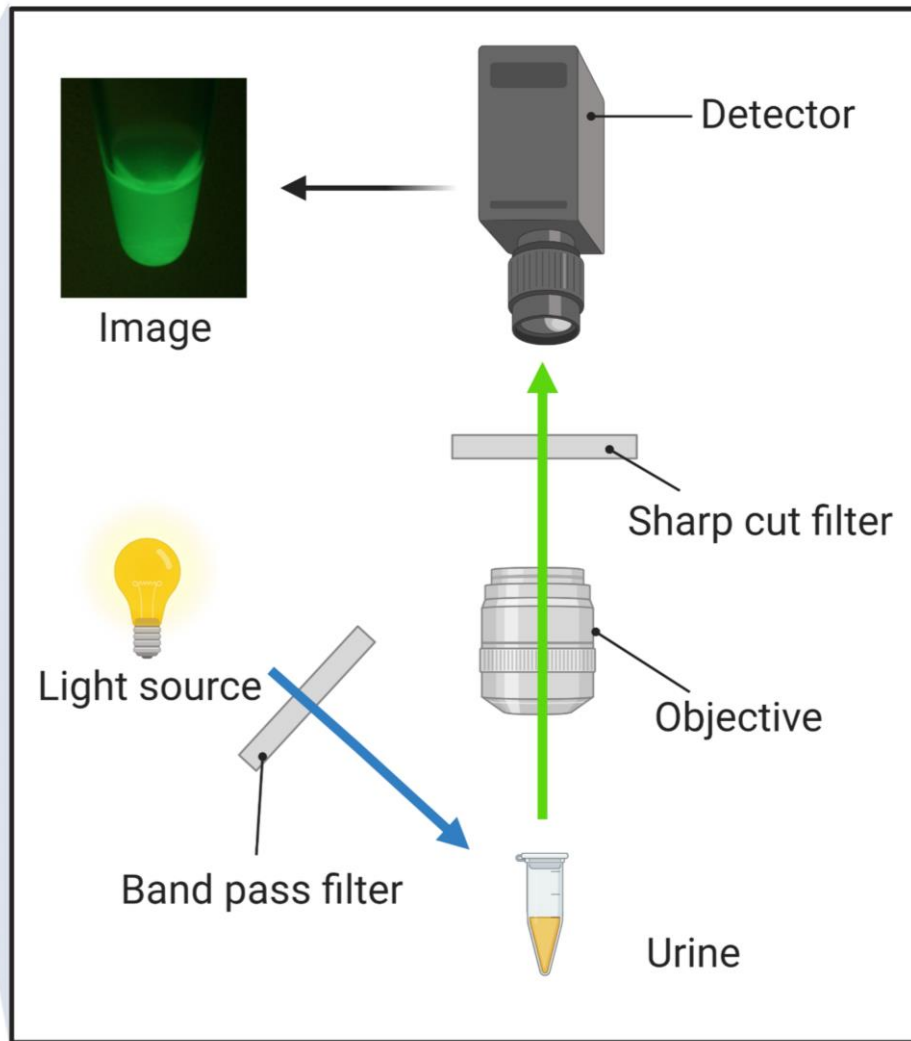


Iyama T, et al. Sci Rep

マウス腎、腎細胞およびヒト腎組織での蛍光が検出可能



Stereomicroscope

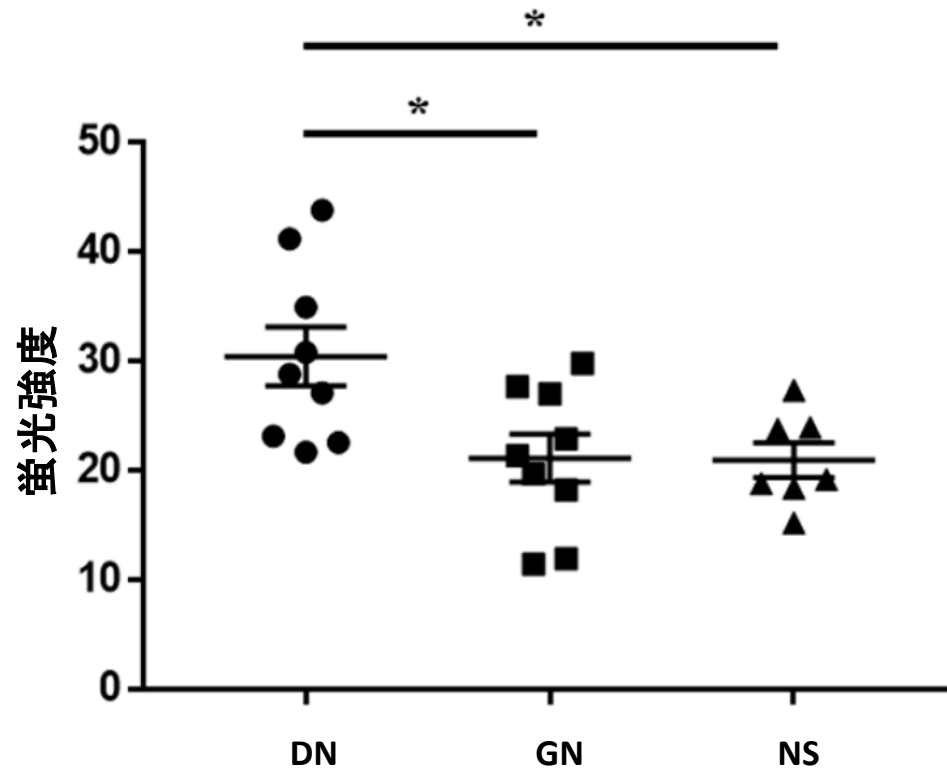
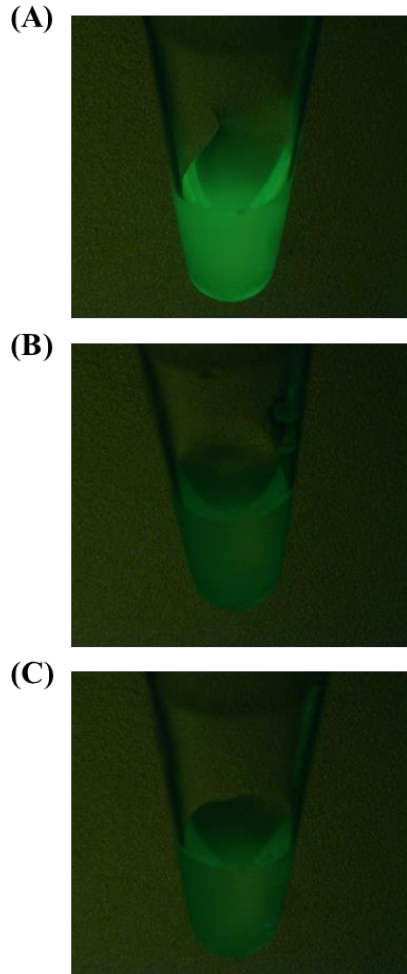


Takata T, et al. Bio-Protoc

尿の蛍光検出系を考案

- 蛍光を応用した尿の蛍光診断で腎臓病の原因診断に有用な情報が得られるか？
- 腎生検で診断が確定した症例を対象として尿の蛍光診断を検討した。

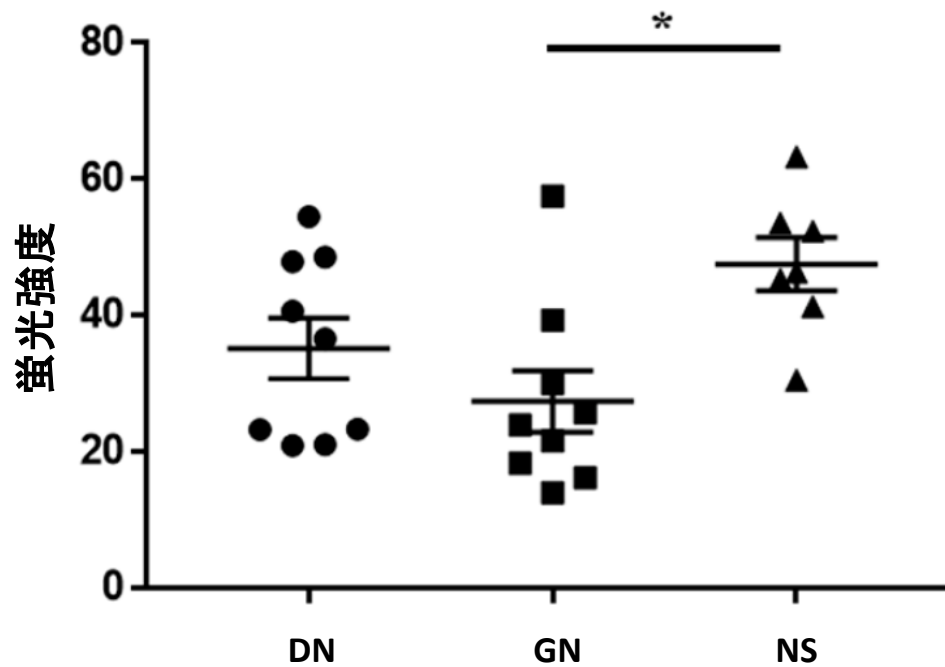
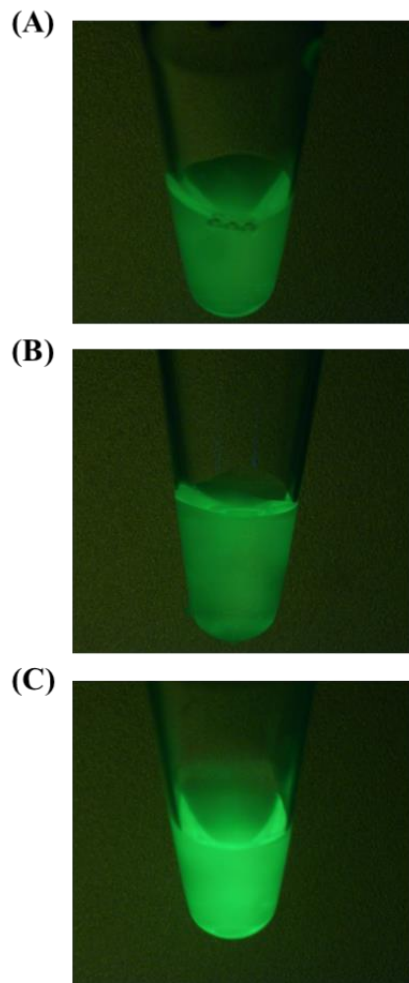
蛍光試薬A



糖尿病合併症26例

Yamada K, et al. Int J Mol Sci

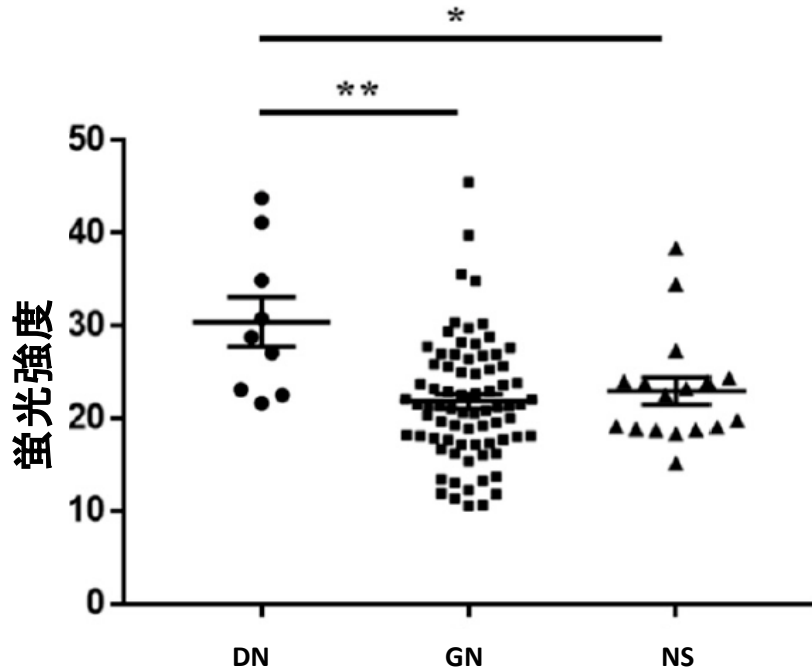
蛍光試薬B



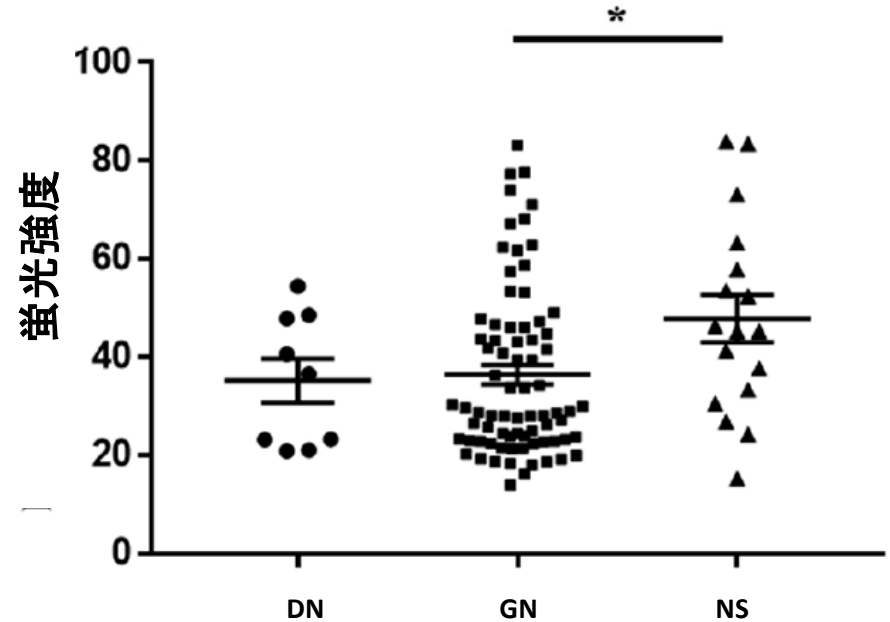
糖尿病合併症26例

Yamada K, et al. Int J Mol Sci

蛍光試薬A

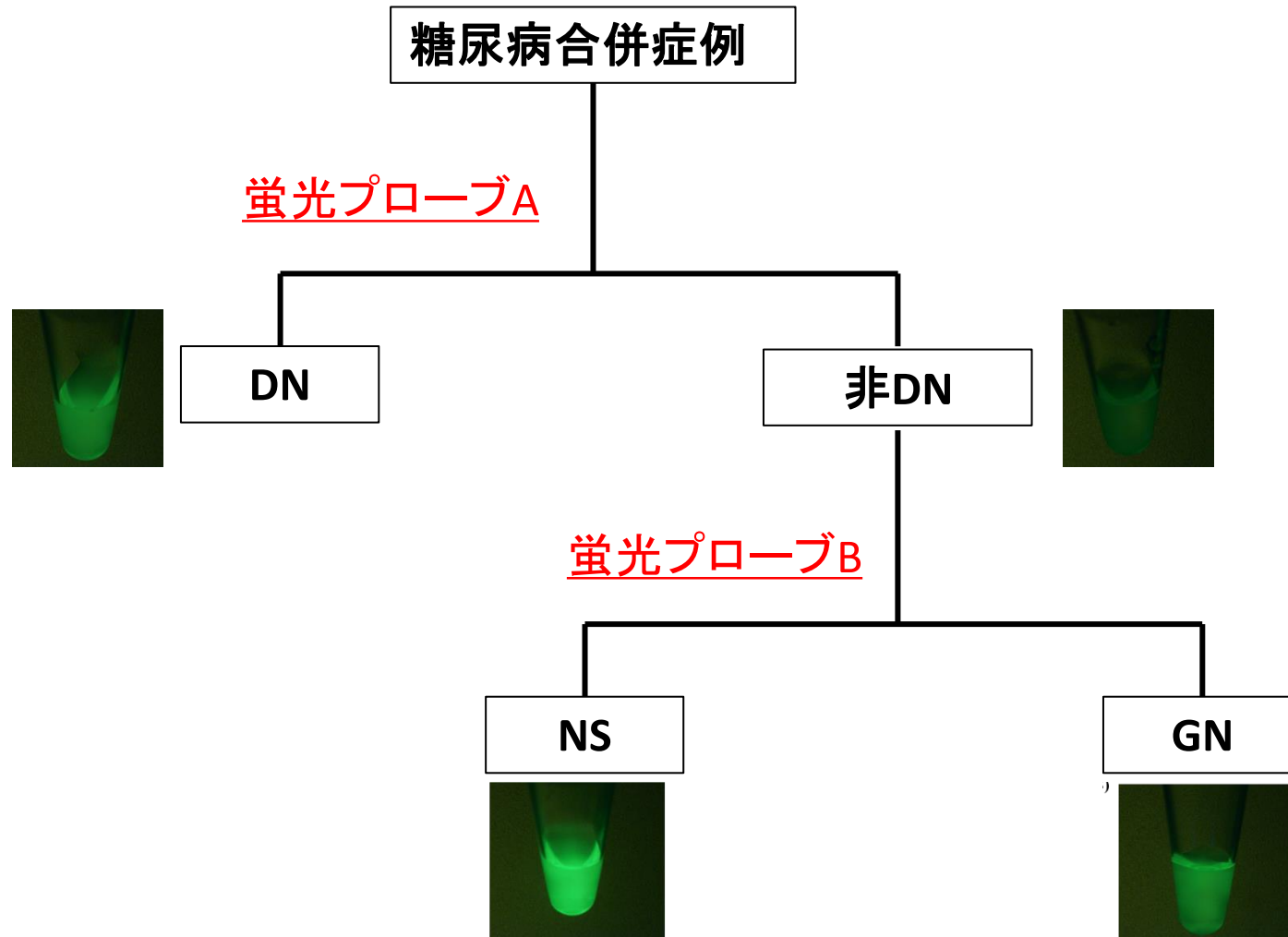


蛍光試薬B



糖尿病合併 & 非合併あわせて100例

糖尿病の有無にかかわらず広く適応できる。



腎不全の3大原因疾患が蛍光試薬の
組み合わせで判別可能

本発明の特長

- 尿の酵素活性を蛍光試薬で評価できる

従来法(尿中蛋白質の測定)と異なる新規の評価項目
光を利用するため高感度である

- 疾患により蛍光反応が異なり、腎臓病の原因疾患は蛍光試薬の組み合わせで判別可能

- 従来の尿検査では得られない有用な情報

- 検査に要する手間と時間が大幅に短縮できる

想定される利点

- 病院での腎臓病の診断の補助として期待
不要な腎生検を回避できるメリット
- 診療所や検診などで疾患の拾い上げ
- 自宅で採尿、郵送して結果判定も展開できる

実用化に向けた課題

- **蛍光検出の再現性の検証**

サンプル採取、保存、調整方法などの条件設定

- **診断に有用なカットオフ(蛍光強度)の設定**

→症例数を増やして検討のため多施設共同研究も視野に

- **研究室に依存しないプロトタイプ、キットの試案**

本技術に関する知的財産権

発明の名称：腎臓病の原因障害を診断するためのデータを
収集する方法および組成物

出願番号：特願2021-172209

出願人：鳥取大学

発明者：高田知朗、山田健太郎、井山拓治

お問い合わせ先

**国立大学法人鳥取大学
研究推進機構**

TEL 0857 - 31 - 5546

FAX 0857 - 31 - 5571

e-mail sangakucd@ml.cjrd.tottori-u.ac.jp