

表2. 尿細管・間質病變

虛血型病變

4 1 例

小円形細胞浸潤

2 4 例

浮腫

7 例

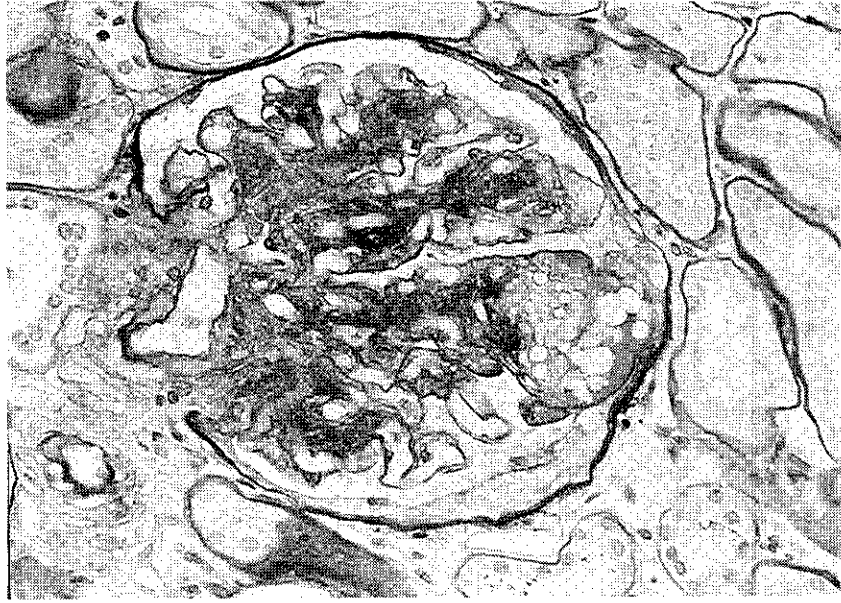


図 1. 巣状糸球体硬化症様病変

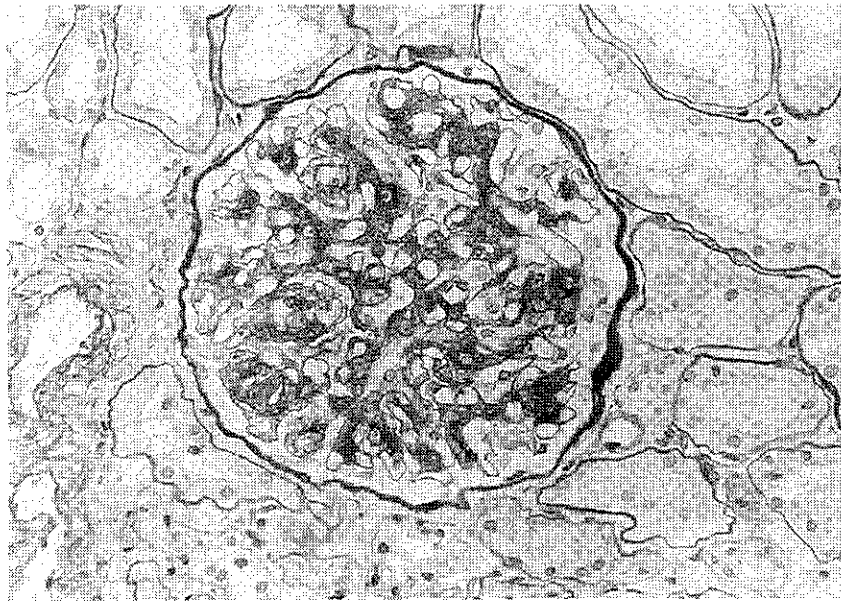


図 2. 糸球体係蹄壁の不整・二重化

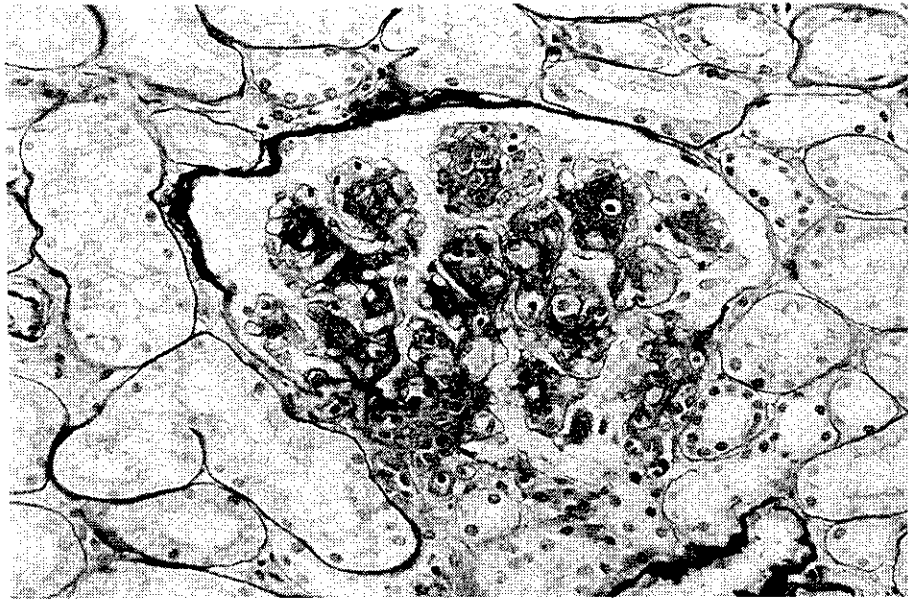


図 3. 糸球体係蹄の分葉化

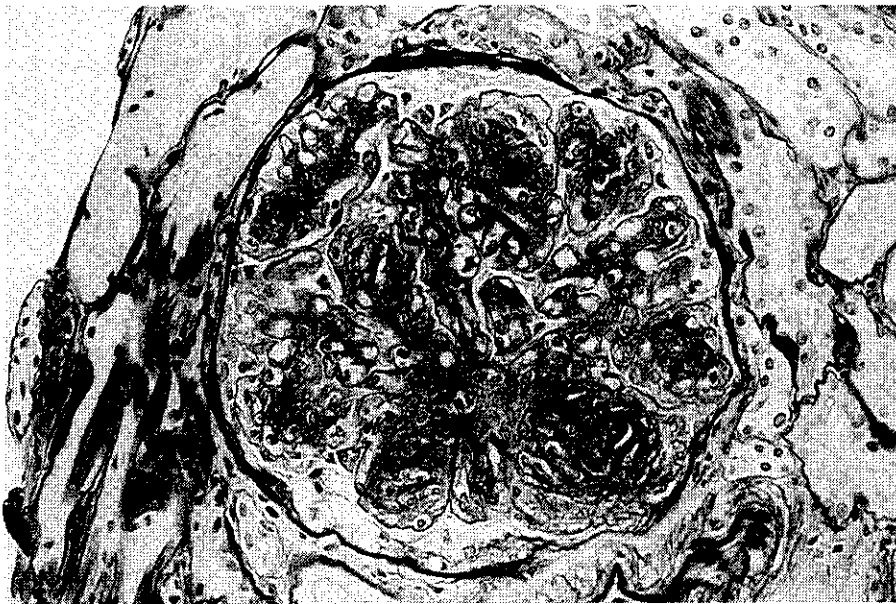


図 4. 全節状メサンギオリシス

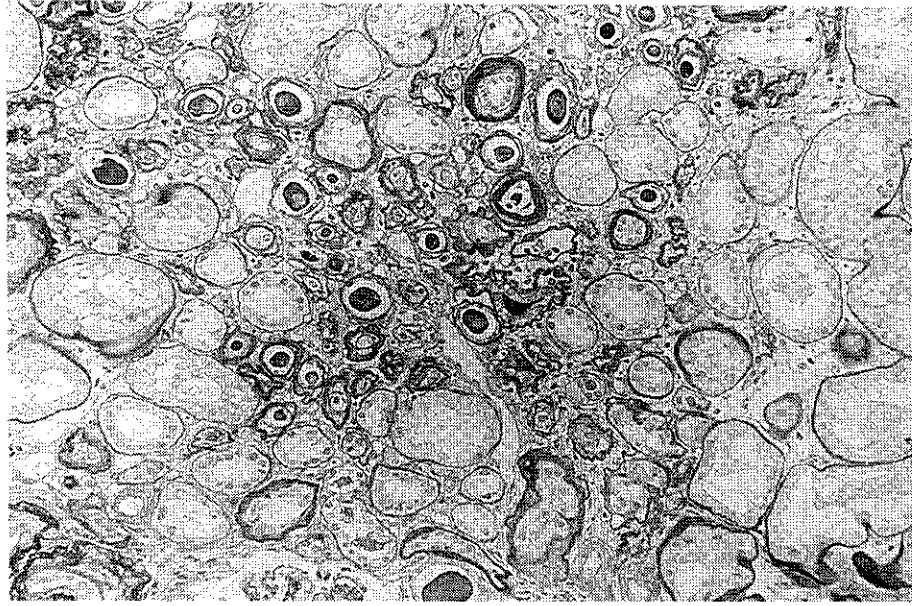


図 5. 虚血型尿細管・間質病変

図6. 糖尿病性腎症における
系球体病変の形成機序
(仮説)

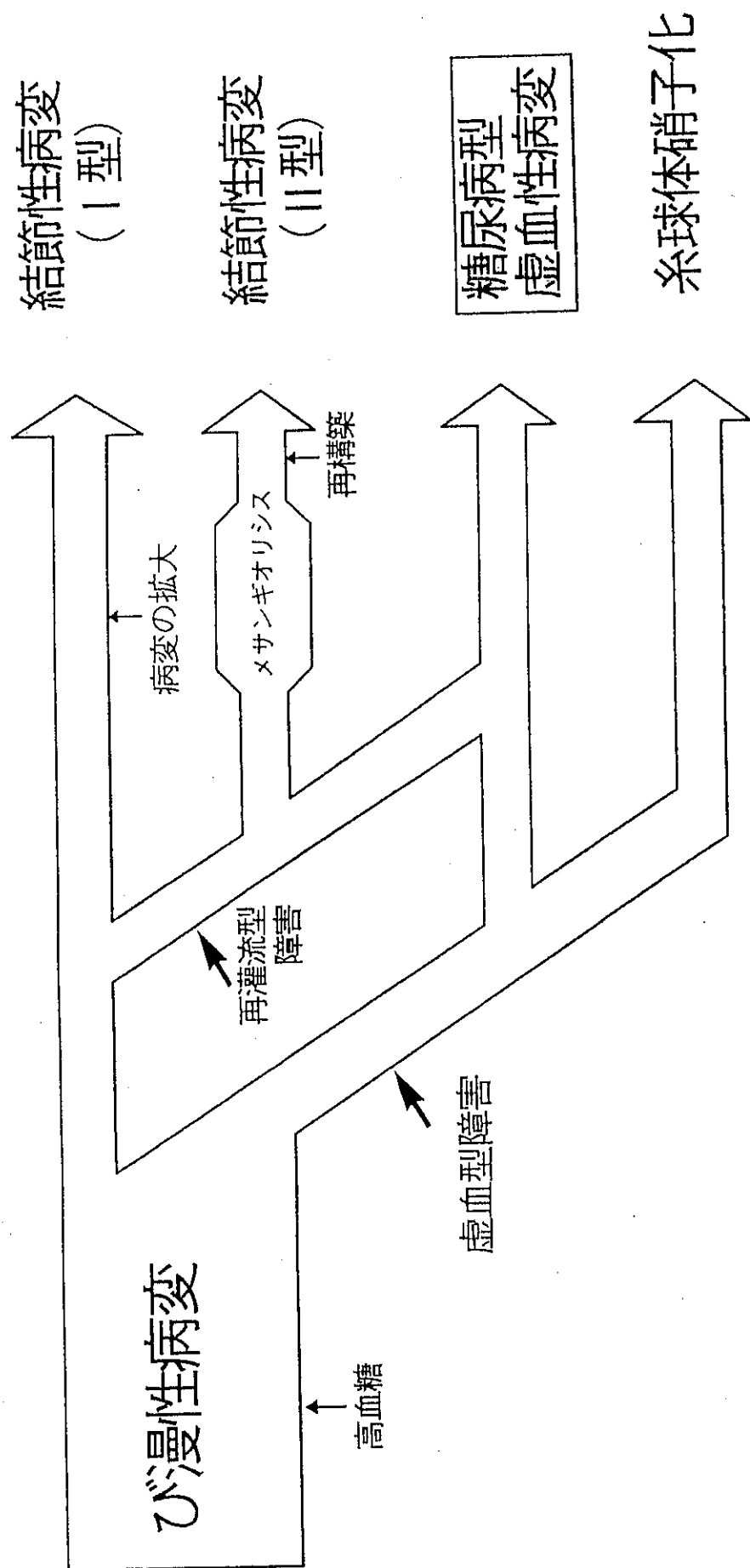


図 7.

糖尿病性腎症組織所見報告書

患者氏名： _____		性別： 1. 男 2. 女		腎生検時年齢： _____ 才	
カルテ番号： _____		施設名 _____		標本番号： _____	
<u>糸球体病変</u> O, I, II, III, IV			<u>尿細管間質病変</u> O, I, II, III		
糸球体数	_____ 個	間質病変			
びまん性病変	B 0, 1, 2, 3	細胞浸潤		C 0, 1, 2, 3	
結節性病変		線維化		C 0, 1, 2, 3	
I 型	A 0, 1	浮腫		C 0, 1, 2, 3	
II 型	A 0, 1	尿細管病変			
メサンギオリス	A 0, 1	萎縮・脱落		C 0, 1, 2, 3	
滲出性病変		拡張		C 0, 1, 2, 3	
fibrin cap	A 0, 1	基底膜wrinkling		C 0, 1, 2, 3	
capsular drop	A 0, 1	肥厚		C 0, 1, 2, 3	
非定型病変		円柱		B 0, 1, 2, 3	
FGS-like	A 0, 1				
double contour	A 0, 1	蛍光所見			
lobulation	A 0, 1				
foam cell	A 0, 1				
糸球体硝子化	A 0, 1				
<u>血管病変</u>	O, I, II, III	電顕所見			
細動脈硝子化	B 0, 1, 2, 3				
小動脈硬化	A 0, 1				
備考					

A : 有無 B : 程度 C : 広がり

業績集

1) Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda T, Shimizu M, Sakai N, Takeda S, Takasawa K, Kida H, Kobayashi K, Mukaida N, Ohmoto Y, Matushima K, Yokoyama H

MIP-1 α and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis.

Kidney Int 56:995-1003,1999

2) Yokoyama H, Goshima S, Wada T, Takaeda M, Furuichi K, Kobayashi K, Kida H and the Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension

The short- and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy.

Nephrol Dial Transplant 14:2379-2386,1999

3) 吉村光弘, 泉谷省晶, 高澤和也, 木田 寛

IgA 腎症における ACE 阻害薬に対する尿蛋白減少効果について－疾患活動性と ACE 遺伝子型の影響

日本内科学会講演会, 東京, 1999

4) 吉村光弘, 高澤和也, 木田 寛

IgA 腎症における ACE 阻害薬に対する疾患活動性と ACE 遺伝子型の影響

第 42 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 1999

5) 高澤和也, 泉谷省晶, 吉村光弘, 木田 寛, 竹田慎一

重症型急速進行性糸球体腎炎の検討

第 42 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 1999

6) 横山 仁, 和田隆志, 竹田慎一, 木田 寛

ワークショップ: 急速進行性糸球体腎炎症候群の治療戦略

第 42 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 1999

7) 高澤和也, 泉谷省晶, 吉村光弘, 木田 寛, 新田永峻

低分子デキストランによる急性腎不全の 2 例の検討

第 44 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 1999

厚生科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)
分担研究報告

全国規模ネットワークシステムでの感じゃ登録による糖尿病性腎症の
疾病構造の解析と腎症進展阻止指針作成のための体制整備に関する研究
——— 遺伝子多型性の解析に関する研究 ———

分担研究者 酒巻建夫 国立佐倉病院臨床研究部 医長

研究要旨 糖尿病性腎症の進展に関連のあると考えられる
遺伝子のうち、ACE, ecNOSについて健康人対象との間
で多型性の検討を行った。詳細な病態との関連については
総合班で解析を行った。

A. 研究目的

糖尿病性腎症患者の腎症進展に関わると考えられる遺伝子(ACE, ecNOSなど)の多型性を調べ、進展への関与の有無、治療との関連を調べる。またHLA-DR遺伝子多型との関連性も同時に検討する。

B. 研究方法

糖尿病性腎症発症前の患者群189名および正常人対照群(健康診断時採血)(n=149)からDNAを抽出し、昨年度に報告した方法によりACE多型を決定した。ecNOS遺伝子についてはExon7領域の298番目のグルタミン酸からアスパラギン酸への置換をPCR-RFLP法により検出した。フォワードプライマーの配列は5' AAGGCAGGA GACAGTGGATGGA3'をリバープライマーの配列は5' CCCAGTCAATCC CTTTGGTGCTCA3'を用いた。制限酵素はBanIIおよびMboIを用いた。

DNA検体の採取に当っては患

伝子等の遺伝子検査を実施する旨の説明をして同意を得た。正常人対照群については研究総括責任者が同様に書面による同意を得た検体からDNAを抽出した。

C. 研究結果

正常人対照群149名のACE遺伝子の多型性を表1に示した。表現型でD群は12.8%、ID群では49%、I群は38.3%であった。得られたD遺伝子、I遺伝子の頻度からD(DD)タイプ、DI(DI)タイプ、I(II)タイプの表現型を予想すると実際得られた数値と極めてよく一致した(2群間のカイ二乗値0.194)。

表2には糖尿病群と正常対照群のACE多型を表現型と遺伝子頻度を示した。糖尿病群ではD群が24.9%、ID群が39.2%、I群は36%であった。明らかに糖尿病群のD群は正常群に比較して増加し、ID群では減少していた。これを確

者からの採取については各病院の主治医が、ACEおよびecNOS遺伝子35、 $p < 0.05$ と有意差を示した。遺伝子頻度ではカイ二乗値は3.560と5%有意差までには至らなかった。

表3にはecNOS多型の表現型および遺伝子頻度を示したが、糖尿病群と対照群では全く差が認められなかった。A(AA)表現型については疾患群では88.2%対照群では88.6%、Aa表現型については疾患群では11.8%対照群では11.4%であった。どちらの群でも298番目のアミノ酸がアスパラギン酸に置換されたa(aa)群は検出されなかった。

D. 考察

疾患群も正常対照群も同時にPCR増幅から検出までの操作を行っているので検出操作や条件による違いによって2群間に差が出たとは考えにくい。正常人の遺伝子頻度から表現型を予測すると極めて観測値に一致していた。このことは正常人ではDDタイプ、DIタイプ、IIタイプともに遺伝学の法則に則って遺伝している事が明らかである。実際に正常人のACE頻度は文献的にも他の報告の数値に近い値を示している。本研究では疾患群でDDタイプが増加し、DIタイプが減少している事が明らかとなった。IIタイプはほぼ同程度の頻度となっている。糖尿病患者全体ではACE遺伝子多型には正常人との偏りが無いと言う報告もあるが、今回の糖尿病患者は網膜症が存在すると言う条件で患者を集めているために、既存の報告とは異

かめるために表現型を2群間でカイ二乗検定を行うとカイ二乗値8.2遺伝子が問題なのかは今回の結果からは明らかにする事ができないが、遺伝子のカイ二乗検定でも5%の有意差には至らなかったものの5%に近い値が出た事を考えるとD遺伝子そのものの関与も否定できないだろう。一方、DDタイプでは血中のACE活性が高いと言う報告があることを考えると、糖尿病網膜症の発症にACEが何らかの関与があると推測する事も可能と考えられる。

ecNOS遺伝子多型については疾患群と対照群で全く同様の結果が得られた。またA遺伝子、a遺伝子の頻度もそれぞれ文献的な日本人の頻度の95%、5%、表現型でAA型、Aa型がそれぞれ90%および10%と報告されている値に近く、このことはサンプリングに偏りがなく、かつ正しく判定されている事を示すものと考えている。

ACEやecNOS多型と腎症進展についての総合的な分析は総括班で実施している。また本研究とのデータ数の食い違いについては総括班の分析ではその他の分析項目の欠損値データがある場合には分析を見合わせていることなどの理由に因るものである。

E. 結論

ACE遺伝子の多型では糖尿病の疾患群で健康対照に比較して、有意にDDタイプの増加が認められた。このことは疾患群の構成が網膜症を発症しているグループに限定している事と関連があると思われる。

なる結果が得られた可能性がある。
表現型のDDタイプが問題なのかD

F. 研究発表
特になし

表1 ACE対照頻度と予測値
表現型

ACE多型	健康人対照	表現頻度(%)	予測値	予測(%)
DD	19	12.8	20.6	13.8
ID	73	49	69.6	46.7
II	57	38.3	58.8	39.5
total	149		149	

χ^2 二乗=0.194

表2 ACE多型
表現型(遺伝子型)

ACE多型	糖尿病患者群	表現頻度(%)	健康人対照	表現頻度(%)
D(DD)	47	24.9	19	12.8
ID(ID)	74	39.2	73	49
I(II)	68	36	57	38.3
total	189		149	

χ^2 二乗=8.235, $p < 0.05$

ACE遺伝子	糖尿病患者群	遺伝子頻度	健康人対照	遺伝子頻度
D	168	0.444	111	0.372
I	210	0.556	187	0.628
total	378		298	

χ^2 二乗=3.560

表3 ecNOS多型
表現型(遺伝子型)

ecNOS多型	糖尿病患者群	表現頻度(%)	健康人対照	表現頻度(%)
A(AA)	164	88.2	132	88.6
Aa(Aa)	22	11.8	17	11.4
a(aa)	0	0	0	0
total	186		149	

χ^2 二乗=0.014

ecNOS遺伝子	糖尿病患者群	遺伝子頻度	健康人対照	遺伝子頻度
A	350	0.941	281	0.943
a	22	0.059	17	0.057
total	372		298	

χ^2 二乗=0.003

糖尿病性腎症の疾病構造の解析

分担研究者 星山 佳治 昭和大学医学部 助教授
分担研究者 川口 毅 昭和大学医学部 教授

研究要旨 糖尿病性腎症の疾病構造を解明するために、多変量解析の手法を用いて、エントリーされたデータを解析した。解析方法は、腎症病期を「正常アルブミン尿」、「微量アルブミン尿」、「顕性腎症」の3期に分類し、「正常アルブミン尿」vs「微量アルブミン尿」と「正常アルブミン尿」vs「顕性腎症」の比較を、多重ロジスティックモデルにより行なった。

その結果、性・年齢調整した「正常アルブミン尿」vs「微量アルブミン尿」の群間比較では、5%水準で有意な項目はなかった。「正常アルブミン尿」vs「顕性腎症」では、「フィブリノーゲン」と「尿IV型コラーゲン」が有意な項目で、この値が大きいほど危険であることが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の疾病構造を解析するために、多変量解析の手法を用いて検討した。

血漿 vWF

フィブリノーゲン

尿 NOx

尿IV型コラーゲン

BMI

の9項目で、調整変数として、

年齢

性別

の2項目を加えた。

結果変数には「病期」を用いた。腎症病期を「正常アルブミン尿」、「微量アルブミン尿」、「顕性腎症」の3期に分類し、「正常アルブミン尿」vs「微量アルブミ

B. 研究方法

エントリーされたデータに対し、多重ロジスティックモデルを適用した。

検討項目は、

平均血圧

HbA1c

T-CHO

Lp(a)

ン尿」および「正常アルブミン尿」vs「顕性腎症」との群間比較を行なった。

なお、相関係数行列および単変量解析の結果を考慮して、「病期」と密接な関係にある項目、および互いに相関の強い項目は、検討項目から除外した。

C. 結果

1. 「正常アルブミン尿」vs「微量アルブミン尿」(表1～4)

多重ロジスティックモデルによる解析では、有意($P<0.05$)になった項目はなかった。

2. 「正常アルブミン尿」vs「顕性腎症」(表5～8)

有意($P<0.05$)になった項目は、「フィブリノーゲン」、「尿IV型コラーゲン」の2項目であった。

D. 考察

腎症進展までの期間を規定する要因の解析には、その期間を生存時間に読み替えて解析を行なう必要があるため、これには **proportional hazard model** を用いるべきである。その理由として、予後因子の評価を正しく行なうためには、背景因子の影響を取り除くあるいは調整する必要があるためである。この目的には **proportional hazard model** が最適であると考えられる。

しかし、今回の解析では十分な追跡期間が得られていないことから、エントリ時のデータを症例対照研究の手法で解析することが妥当であると思われる。この

場合も背景因子の影響を取り除くあるいは調整する必要があるため、多変量解析の手法を用いる必要があり、多重ロジスティックモデルを適用した。

「正常アルブミン尿」vs「顕性腎症」の結果では、「フィブリノーゲン」と「尿IV型コラーゲン」が有意な項目として得られたが、これらが原因で疾病が進展したのか、疾病の進展の結果として変化したのかは、方法論の限界もあり、本解析結果から判断することはできない。**putative risk factor** として提案するに留めるべきであろう。

表1. 量的変数のグループ別一変量解析結果

変数名	平均値	標準偏差	t 値 (自由度)	p 値
1) 年齢	55.683	8.187	1.188 (99)	0.23775
正常アルブミン尿群	54.778	9.255		
微量アルブミン尿群	56.723	6.603		
2) BMI (kg/m ²)	23.058	3.470	2.709 (99)	0.00795
正常アルブミン尿群	22.207	3.303		
微量アルブミン尿群	24.035	3.400		
3) HbA1c (%)	7.701	1.308	2.781 (99)	0.00648
正常アルブミン尿群	7.372	1.160		
微量アルブミン尿群	8.078	1.365		
4) 平均血圧 (mmHg)	93.403	11.141	2.860 (99)	0.00516
正常アルブミン尿群	90.531	9.551		
微量アルブミン尿群	96.702	11.899		
5) T-CHO (mg/dl)	200.941	35.201	0.386 (99)	0.70014
正常アルブミン尿群	199.667	31.637		
微量アルブミン尿群	202.404	38.844		
6) Lp(a) (mg/dl)	23.703	26.643	0.475 (99)	0.63565
正常アルブミン尿群	24.889	27.900		
微量アルブミン尿群	22.340	25.052		
7) 血漿vWF (%)	157.089	51.482	1.772 (99)	0.07942
正常アルブミン尿群	148.667	48.066		
微量アルブミン尿群	166.766	53.534		
8) フィブリノーゲン (mg/dl)	284.040	61.130	2.152 (99)	0.03380
正常アルブミン尿群	271.981	46.749		
微量アルブミン尿群	297.894	71.836		
9) 尿NO _x (×10 ⁻⁴ mol/l)	12.790	11.135	0.496 (99)	0.62118
正常アルブミン尿群	13.306	11.348		
微量アルブミン尿群	12.196	10.854		
10) 尿IV型コラーゲン (ng/ml)	4.825	4.354	2.092 (99)	0.03896
正常アルブミン尿群	3.989	2.864		
微量アルブミン尿群	5.785	5.439		

(注) t 検定は等分散を仮定。

 非発生グループ (正常アルブミン尿群 n= 54)

 発生グループ (微量アルブミン尿群 n= 47)

計 101

表2. 質的変数のグループ別一変量解析結果

変数名	n	カイ2乗値 (自由度) リスク比 (95%信頼区間)	p 値
1) 性別		2.513 (1)	0.11294
女性	24/61	1.000	
男性	23/40	1.461 (0.970~2.202)	

注1: カテゴリ数が2の場合, 連続性の修正済みカイ2乗値を求める。

注2:セルに0がある場合, 度数に0.5を加えた修正を行う。

注3: 信頼区間は対数リスク比の近似的な分散から求める。

表3. 多重ロジスティック・モデル

n = 101

変数名	係数	標準誤差	カイ2乗値	p値
1) 年齢	0.013670	0.030421	0.202	0.65318
2) BMI (kg/m ²)	0.140738	0.075918	3.437	0.06377
3) HbA1c (%)	0.385945	0.204991	3.545	0.05974
4) 平均血圧 (mmHg)	0.049141	0.025751	3.642	0.05635
5) T-CHO (mg/dl)	-0.008921	0.007719	1.336	0.24780
6) Lp(a) (mg/dl)	-0.004522	0.009574	0.223	0.63673
7) 血漿vWF (%)	0.004402	0.004837	0.828	0.36273
8) フィブリノーゲン (mg/dl)	0.007445	0.004345	2.937	0.08658
9) 尿NOx ($\times 10^{-4}$ mol/l)	-0.013680	0.023636	0.335	0.56274
10) 尿IV型コラーゲン (ng/dl)	0.027788	0.065426	0.180	0.67104
11) 性別			2.850	0.09139
男性	0.855923	0.507035		
12) 定数	-12.962249	3.623146	12.799	0.00035
最大対数尤度 =	-55.480812			
AIC =	134.962			

表4. 各変数の1単位当たりの推定オッズ比と信頼区間

変数名	オッズ比	95%信頼区間		99%信頼区間	
		(下限, 上限)	(下限, 上限)	(下限, 上限)	(下限, 上限)
1) 年齢	1.014	(0.955, 1.076)	(0.937, 1.096)		
2) BMI (kg/m ²)	1.151	(0.992, 1.336)	(0.947, 1.400)		
3) HbA1c (%)	1.471	(0.984, 2.198)	(0.868, 2.494)		
4) 平均血圧 (mmHg)	1.050	(0.999, 1.105)	(0.983, 1.122)		
5) T-CHO (mg/dl)	0.991	(0.976, 1.006)	(0.972, 1.011)		
6) Lp(a) (mg/dl)	0.995	(0.977, 1.014)	(0.971, 1.020)		
7) 血漿vWF (%)	1.004	(0.995, 1.014)	(0.992, 1.017)		
8) フィブリノーゲン (mg/dl)	1.007	(0.999, 1.016)	(0.996, 1.019)		
9) 尿NOx ($\times 10^{-4}$ mol/l)	0.986	(0.942, 1.033)	(0.928, 1.048)		
10) 尿IV型コラーゲン (ng/dl)	1.028	(0.904, 1.169)	(0.869, 1.217)		
11) 性別					
女性	1.000				
男性	2.354	(0.871, 6.358)	(0.638, 8.688)		

表5. 量的変数のグループ別一変量解析結果

変数名	平均値	標準偏差	t 値 (自由度)	p 値
1) 年齢	55.663	9.005	1.055 (99)	0.29413
正常アルブミン尿群	54.778	9.255		
微量アルブミン尿群	56.681	8.598		
2) BMI (kg/m ²)	22.900	3.670	2.055 (99)	0.04250
正常アルブミン尿群	22.207	3.303		
微量アルブミン尿群	23.696	3.903		
3) HbA1c (%)	7.660	1.345	2.342 (99)	0.02119
正常アルブミン尿群	7.372	1.160		
微量アルブミン尿群	7.990	1.462		
4) 平均血圧 (mmHg)	94.809	10.995	4.565 (99)	0.00001
正常アルブミン尿群	90.531	9.551		
微量アルブミン尿群	99.723	10.478		
5) T-CHO (mg/dl)	206.911	43.021	1.826 (99)	0.07089
正常アルブミン尿群	199.667	31.637		
微量アルブミン尿群	215.234	51.940		
6) Lp(a) (mg/dl)	28.259	28.548	1.269 (99)	0.20728
正常アルブミン尿群	24.889	27.900		
微量アルブミン尿群	32.132	28.791		
7) 血漿vWF (%)	175.297	70.675	4.393 (99)	0.00003
正常アルブミン尿群	148.667	48.066		
微量アルブミン尿群	205.894	79.552		
8) フィブリノーゲン (mg/dl)	305.634	83.656	4.755 (99)	0.00001
正常アルブミン尿群	271.981	46.749		
微量アルブミン尿群	344.298	98.651		
9) 尿NO _x (×10 ⁻⁴ mol/l)	11.749	10.527	1.598 (99)	0.11328
正常アルブミン尿群	13.306	11.348		
微量アルブミン尿群	9.960	9.175		
10) 尿IV型コラーゲン (ng/ml)	6.474	6.292	4.650 (99)	0.00001
正常アルブミン尿群	3.989	2.864		
微量アルブミン尿群	9.330	7.772		

(注) t 検定は等分散を仮定。

非発生グループ (正常アルブミン尿群 n= 54)

発生グループ (微量アルブミン尿群 n= 47)

計 101

表6. 質的変数のグループ別一変量解析結果

変数名	n	カイ 2 乗値 (自由度)	p 値
		リスク比 (95%信頼区間)	
1) 性別		1.345 (1)	0.24607
女性	26/63	1.000	
男性	21/38	1.339 (0.888~2.019)	

注1: カテゴリ数が2の場合, 連続性の修正済みカイ2乗値を求める。

注2:セルに0がある場合, 度数に0.5を加えた修正を行う。

注3: 信頼区間は対数リスク比の近似的な分散から求める。

表7. 多重ロジスティック・モデル

標本数= 101

変数名	係数	標準誤差	カイ2乗値	p 値
1) 年齢	0.002091	0.034979	0.004	0.95233
2) BMI (kg/m ²)	0.115268	0.083727	1.895	0.16860
3) HbA _{1c} (%)	0.203549	0.235926	0.744	0.38827
4) 平均血圧 (mmHg)	0.064489	0.034961	3.403	0.06510
5) T-CHO (mg/dl)	-0.011932	0.008049	2.198	0.13822
6) Lp(a) (mg/dl)	0.018277	0.011845	2.381	0.12284
7) 血漿vWF (%)	0.008222	0.005270	2.434	0.11870
8) フィブリノーゲン (mg/dl)	0.018283	0.006057	9.112	0.00254
9) 尿NO _x (×10 ⁻⁴ mol/l)	-0.018165	0.031848	0.325	0.56843
10) 尿IV型コラーゲン (ng/dl)	0.224862	0.098586	5.202	0.02256
11) 性別			1.524	0.21703
男性	0.745273	0.603726		
12) 定数	-16.934326	4.793600	12.480	0.00041
A I C	=	100.672		

表8. 各変数の1単位当たりの推定オッズ比と信頼区間

変数名	オッズ比	95%信頼区間		99%信頼区間	
		(下限, 上限)	(下限, 上限)		
1) 年齢	1.002	(0.936, 1.073)	(0.916, 1.097)		
2) BMI (kg/m ²)	1.122	(0.952, 1.322)	(0.904, 1.392)		
3) HbA _{1c} (%)	1.226	(0.772, 1.946)	(0.668, 2.251)		
4) 平均血圧 (mmHg)	1.067	(0.996, 1.142)	(0.975, 1.167)		
5) T-CHO (mg/dl)	0.988	(0.973, 1.004)	(0.968, 1.009)		
6) Lp(a) (mg/dl)	1.018	(0.995, 1.042)	(0.988, 1.050)		
7) 血漿vWF (%)	1.008	(0.998, 1.019)	(0.995, 1.022)		
8) フィブリノーゲン (mg/dl)	1.018	(1.006, 1.031)	(1.003, 1.034)		
9) 尿NO _x (×10 ⁻⁴ mol/l)	0.982	(0.923, 1.045)	(0.905, 1.066)		
10) 尿IV型コラーゲン (ng/dl)	1.252	(1.032, 1.519)	(0.971, 1.614)		
11) 性別					
女性	1.000				
男性	2.107	(0.645, 6.880)	(0.445, 9.978)		

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

総括研究報告書

全国規模ネットワークシステムでの患者登録による糖尿病性腎症の疾病構造の解析と腎症
進展阻止指針作成の為の体制整備に関する研究

主任研究者 山田研一 国立佐倉病院 臨床研究部部長

分担研究者 西村元伸 国立佐倉病院 内科医長

—Retrospective study による糖尿病性腎不全発症進展因子の検討—

研究要旨：国立佐倉病院受診患者で糖尿病性腎不全発症者と罹病期間が長いにもかかわらず腎症が発症していない患者を retrospective に解析し、治療歴、遺伝背景、進展速度に影響する因子を検討した。【治療歴の比較】腎不全発症者には（1）合併症症状がでるまで放置されたもの、（2）糖尿病発見後 5 年以上放置されたもの、（3）中途での治療中断経験者が多かった。検診で糖尿病が発見されすぐに管理を開始されたものが 1 割にも満たなかった。【遺伝因子の比較】アンギオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子多型（DD, DI, II）では、発症群で DD が有意に多かった。NO 合成酵素（eNOS）遺伝子多型（AA, AB, BB）に関しては有意差なかった。【腎不全進展速度の影響する因子】尿蛋白、血清アルブミン、LDL-コレステロール、腎臓断面積、血圧は腎不全進展速度に影響した。以上の結果より糖尿病スクリーニングの為の検診の普及のみならず発見された患者に病院通院を開始、継続させるための教育が重要であること、糖尿病患者では血糖とともに血圧、脂質代謝の管理の重要であること、さらに ACE 遺伝子 DD 型の患者はより厳格な管理が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

糖尿病性腎不全発症進展に影響する要因を生活環境因子、遺伝因子の両面より検討し、糖尿病が原因で末期腎不全に至る症例を減少させる。この目的のため糖尿病性腎不全発症者と非発症者を対象に以下の 3 項目につき retrospective に検討した。

study 1：生活環境の影響（主に治療歴）

study 2：遺伝因子の検討

study 3：糖尿病性腎不全発症者における腎不全進展速度の影響する因子の解析

B. 研究方法

study 1：生活環境の影響（主に治療歴）

糖尿病患者で末期腎不全に陥る症例と陥

らなかった症例の治療歴を中心とした生活環境を retrospective に比較する。本 study では糖尿病が軽症で血糖コントロールが容易であったため合併症が発症しなかった症例をできるだけ排除するため、非発症者としては血糖コントロールに薬物療法を必要とするもののみを登録した。なお、腎不全発症者はインスリン代謝が遅くなる結果薬物療法が不要になる症例も多いため薬物療法無しでも登録可能とした。

対象：

DM 腎不全発症患者・・・血清クレアチニン > 2 mg/dl 又は透析導入患者、網膜症あり。

非発症患者・・・DM歴7年以上で血糖コントロールに薬物を必要とする。尿蛋白(-)である。

顕性腎症患者・・・尿蛋白(+), 網膜症あり。登録患者に対し糖尿病発見理由、治療開始時期、放置または治療中断歴、喫煙歴、肥満歴を調査し、2群間で比較した。

study 2 : 遺伝因子の検討

同様な血糖コントロール状態でも腎症が発症しやすい症例としにくい症例がある。これらの遺伝的背景に差異がないか、あるとしたらその候補遺伝子を同定する目的で以下の患者を登録し遺伝背景を比較した。本studyでは、血糖コントロールが良かったために腎症が発症しなかった症例をできるだけ排除するため、網膜症発症者のみを非発症者として登録した。

対象 :

DM腎症発症患者・・・血清クレアチニン>2 mg/dlと透析導入患者、網膜症有り。

非発症患者・・・DM歴7年以上で網膜症があり、尿蛋白(-)のもの。

顕性腎症患者・・・尿蛋白(+), 網膜症あり。

以上の患者に対し、家族歴(糖尿病、高血圧、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎疾患)、アンギオテンシン変換酵素(ACE)、NO合成酵素(ecNOS, exon 5)

study 3 : 糖尿病性腎不全発症者における腎不全進展速度の影響する因子の解析。

糖尿病性腎不全発症者の腎不全進展速度に影響する因子を検討する。

対象 : 血清クレアチニン (cre) >2 mg/dl、網膜症あり。

6ヶ月以上観察し得た症例(但し急速に進行し6ヶ月以内に透析導入になった症例は対象とした)。

腎不全進展速度は1/creをplotし、その傾きを算出した。delta 1/creが0.01

dl/mg/month未満を進行遅群、0.01以上を進行速群とする。仮に観察開始時にcre = 2.0 mg/dlであったとすると、delta 1/cre = 0.01 dl/mg/monthの場合、1年後のcreは2.63 mg/dl、3.125年後にcreが8 mg/dlに達する。

統計はカイ二乗検定、t検定、重回帰分析にて行った。

倫理面への配慮として全対象患者に対し、検討の主旨及び遺伝子解析をも行うことを説明した上で文書承諾を得た。

c. 研究結果

study 1 : 生活環境の影響(主に治療歴)

A : 患者背景

(1) 対象患者数、年齢、推定罹病期間
なお、

	非発症群	顕性腎症	発症群
人数(人)	97	23	49
年齢(才)	63.3±10.0	61.2±10.5	59.0±12.9
罹病期間(年)	15.8±6.3	19.0±10.1	16.0±8.3
腎生検数	3	5	6

なお、発症群中透析導入患者は27人である。年齢、罹病期間は最終観察時のものであるが、透析導入患者では導入時のものである。腎不全発症群は非発症群に比し有意に若かった。罹病期間は有意差なし。

(2) 性別

	非発症群	顕性腎症	発症群
男 (人)	60	18	29
女 (人)	37	5	20

全体に男が多いが有意差なかった。

(3) 網膜症

	非発症群	顕性腎症	発症群
無	43	0	0
単純	31	7	9
前増殖	17	12	22
増殖	2	4	18
不明	4	0	0

(4) 光凝固

	非発症群	顕性腎症	発症群
施行	15	14	39
未施行	78	9	10
不明	4	0	0

(5) 解析時血糖治療

	非発症群	顕性腎症	発症群
食事・運動のみ	0	0	13
内服薬	54	5	1
インスリン	43	18	35

インスリン群には内服薬併用も含む。

B：生活歴解析

(1) 発見動機 (図1)

	非発症群	顕性腎症	発症群
検診	51	9	15
高血糖症状	22	7	11
合併症症状	1	2	8
他疾患で受診時	15	5	11
不明	8	0	4

検診での発見者と、検診以外での発見者を比べると非発症群は発症群に比し有意 ($p < 0.05$) に検診が多い。

(2) 検診で発見されすぐ治療を開始したか (図2)

	非発症群	顕性腎症	発症群
yes	22	5	4
no	68	18	42
不明	7	0	3

不明を除外して比べると非発症群は発症群に比し有意 ($p < 0.05$) に検診即治療開始者が多い。

(3) 発見より5年以上放置

	非発症群	顕性腎症	発症群
yes	26	5	19
no	69	16	21
不明	1	0	1

合併症で発見された患者は対象外とした。非発症群は発症群に比し有意 ($p < 0.05$) に5年以上放置者が少なかった。

(4) 合併症症状がでるまで放置か、発見