

厚生労働科学研究研究費補助金

21 世紀型医療開拓推進研究事業

難治性腎疾患の進展抑制の為の新たな指標作成
とそれに基づく治療指針作成に関する研究

(H13-21 世紀 (生活) -19)

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山 田 研 一

平成 14 (2002) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書	
難治性腎疾患の進展抑制の為の新たな指標作成と それに基づく治療指針作成に関する研究	1
山 田 研 一	
II. 分担研究者	
1. 難治性腎疾患の病態と管理	70
齋 藤 康	
2. 難治性腎疾患の病態と管理 一 血圧の管理について一	71
今 井 潤	
3. 腎ネットワークを活用した虚血性腎疾患の発症・進展 機序解明とその予防・治療法の確立に関する研究	72
木 田 寛	
4. ステロイド治療適用を評価するための IgA 腎症 組織病変のスコアー化に関する研究	77
城 謙 輔	
5. 難治性腎疾患の疫学・統計	79
島 正 之	
6. 糖尿病性腎症のデータベース作成・解析	97
西 村 元 伸	
7. IgA 腎症に対するアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の効果に関する検討	119
吉 村 光 弘	
8. 酸化ストレスの分子機構の解明	122
武 玉 萍	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	123

厚生労働科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

総括研究報告書

難治性腎疾患の進展抑制の為の新たな指標作成とそれに基づく
治療指針作成に関する研究（H13-21世紀(生活)-19）

主任研究者 山田 研一 国立佐倉病院 臨床研究部長

研究要旨：2大難治性腎疾患(糖尿病性腎症と慢性腎炎、特にIgA腎症)の進展抑制の為の、21世紀医療にふさわしい新たな指標を見出し、それに基づいた治療指針を作成する必要がある。21世紀の腎疾患の進展抑制には、腎疾患共通の病態解明と疫学的遺伝因子解析の上に、その疾患固有の病態理解に基づいた治療方針が求められる。

(I) Case-Control Study の検討：構築された全国国立病院・療養所ネットワーク(HOSPnet)によるデータベース活用によるCase-Control Studyの解析と経年経過観察により、病態と病因解明を目指す。糖尿病性腎症の病期分類の指標は、現在、腎糸球体透過の指標としての尿アルブミン排泄が用いられている。今回の解析では、組織構築の指標としての尿IV型コラーゲン排泄も用いて検討した。両指標に対して共通の関連要因(dyslipidemia、血管内皮細胞障害や全般的腎機能障害)が存在するも、有意な関連候補遺伝子多型、高血圧の存在(血行動態の変化)、血糖管理状況等に関与の違いを認め、両者はやはり異なった表現型であることが判明した。各関連因子の腎症の病態全体への寄与を検討したところ、現在までに検討した病態に則した、有意な多型の偏在を認める候補遺伝子の寄与率はまだ少なかった。経年経過観察とともに、新たな方法論の開発の必要性が考えられた。

(II) Prospective Study：慢性期腎疾患進展の病態にレニン・アンジオテンシン(R-A)系が関与している。腎ネットワークシステムを活用し、内因性RA系阻害としてアンジオテンシンII受容体拮抗剤(ARB)を両疾患に長期投与し、治療反応性とその反応性に及ぼす背景因子(環境因子と遺伝因子)を検討する共通プロトコールを作成した。

分担研究者

齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院
細胞治療学教授
今井 潤 東北大学大学院薬学研究科医
療薬学講座臨床薬学分野教授
木田 寛 国立金沢病院 副院長

島 正之 千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学助教授
吉村光弘 国立金沢病院 第二内科医長
西村元伸 国立佐倉病院 内科医長
城 謙輔 国立佐倉病院 臨床検査科長
武 玉萍 リサーチ・レジデント

A. 研究目的：

わが国は、急速な生活習慣の欧米化に伴い、疾病構造の変化を認め、腎疾患も生活習慣に関連した成人病型の急増を認めている。特に糖尿病性腎症進展による腎不全・透析は急増し、新規透析導入患者数は第一位を占めるようになった。また最近まで第一位をしめていた慢性腎炎も高齢化とともにその進展に生活習慣の関与が強くなってきた。この様な状況にもかかわらず、上記2大腎疾患に対する全国規模での疾病構造、病期別や病理組織病変別の疾病特性、進展速度、治療内容及び、腎死までの予後について統計学的整合性のあるデータベースの構築はなく、またそれらの疫学的病態特性に対応し、かつ個人の体質・資質をも考慮した治療指針は皆無である。21世紀の腎疾患の進展抑制策には、疾患共通の病態解明と疫学的遺伝因子解析の上に、疾患固有の病態理解に基づいた治療方針が求められる。これに対して、地域医療の中核施設である国立病院・療養所腎疾患ネットワーク『腎ネット』を活用した、病歴・検査（病態や腎障害進展の各指標、腎生検、病理病変解析、腎症進展候補遺伝子多型解析をも含めた）・治療内容、食事・栄養管理などを包括した、糖尿病性腎症及びIgA腎症に対する患者データベースが構築されつつあり、病態特性（生活環境因子と遺伝因子の関与と意義及び、病理病変指標と治療有効性）の報告がなされた。今後、構築された『腎ネットワーク』とデータベースをもとに、①明らかになった多重の生活環境因子・遺伝因子及び、腎生検病理病変 Index を新たな指標とし、長期 follow のケースコントロ

ールスタディを行い、進展に対する成因・病因を明らかにする。②Prospective Studyとして進展抑制の為の薬物療法（特にAngiotensin II受容体拮抗剤）に対する患者個人の反応性の相違に対する背景因子を解析する。これらにより全国規模で、2大腎疾患である糖尿病性腎症とIgA腎症の疾病構造・進展要因・進展速度や予後を疫学的に解明し、医療機関に対して標準化され、尚かつ、患者個人の特性を活かした、腎症進展に対する21世紀型の治療指針を提供する。

B. 研究方法

(1) Case-Control Study：＜対象＞：

平成10年度から12年度にかけて行った厚生科学健康科学研究「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」（班長：山田研一）において、全国42施設の国立病院・療養所より登録された欠損データの無い、日本人II型糖尿病患者218例を、更なる検討をする為に対象とした。正常アルブミン尿群（n=86）、微量アルブミン尿群（n=63）、顕性腎症群（n=69）で、各群間で、年齢、性、糖尿病罹病期間、糖尿病治療内容に有意差を認めなかった。一部、遺伝子解析のみの追加検討を行い、日本人II型糖尿病患者計235例、正常アルブミン尿群（n=92）、微量アルブミン尿群（n=70）、顕性腎症群（n=73）を、追加の遺伝子解析を行った。更に遺伝子解析のコントロールとして、文書同意を得た検診群228名も検討した。厚生科学健康科学総合研究事業「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」の総合報告より、日本人Ⅱ型糖尿病性腎症の病態特性を図Aのようにまとめることが出来た(図A)。

今年度は、このデータベースを活用し、尿アルブミン排泄(腎系球体の透過性指標)とは別の細胞外基質増生の一指標である尿Ⅳ型コラーゲン排泄の面から病態解析も行った(島分担研究員担当)。

又一方、病態に則した候補遺伝子解析を、レニン・アンギオテンシン(RA)系関連因子(ACE、アンギオテンシンⅡ受容体(AT1R))、RA系以外の血圧関連因子(ecNOS; exon 7、プロモーター領域(T-786C))、酸化ストレス関連因子(NADH/NADPH oxidase p22 phox(C242T))、Mn-Superoxide dismutase(Mn-SOD)(C47T)、細胞外基質代謝関連因子(Transforming Growth Factor β 1(TGF β 1))(Leu10Pro)、凝固・線溶系関連因子(von Willebrand Factor(vWF) promoter G-1151A)、脂質代謝・肥満関連因子(apolipoprotein B(apo B)(C→T))、PPAR γ (C→G)、免疫機能関連因子(HLA class II DR(DRB1))に類別し、既報の遺伝子多型(SNP)の追加検討も含めて、解析した(RELP法、invador法を用いた)。

(西村分担研究員担当)

(II) Prospective Study:

RA系を中心にした慢性期腎症(保存期までの)病態のフローチャートを図Bに示す。腎疾患進展の病態には、患者個人の環境と特性・資質(環境因子と遺伝因子)が強く関与し、治療反応性に大きく影響する。従って、疫学的、統計学的解析による治療指

針と同時に、21世紀は個人の特性を活かした対策と指針が是非必要である。近年腎疾患の進展抑制に、内因性RA系の阻害の効果の報告が相次いでおり、本研究者らも同様の報告をしてきた。しかし、それらの阻害がすべての患者に有効とは必ずしも断言出来ない。そこで、構築された全国規模データベースによる疾病構造・病態特性の解明とともに、RA系阻害剤として、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)を選択し、ARBの治療反応性を、背景因子である環境因子と関連遺伝子の両面から解析・検討する。治療薬剤の薬理・生物効果と遺伝子多型との相関性を多面的、多角的に解析する。このことの成果は、現在までIgA腎症や急速進行性腎炎などの難治性腎疾患の治療方針・予後を、腎生検による組織像解析と臨床症状のみで決定していたものが、より多面的に治療対応できる可能性があり、疾患に対する個人特異的な治療と予防が確立でき、コンプライアンスの向上につながり、疾病の発症・進展の阻止につながると考えられる。更にこのことは、無駄な医療の減少につながる可能性も十分にある。

<対象> 全国国立病院・療養所ネットワーク(HOSPnet)22施設及び千葉県・石川県の協力施設(17施設)の医師・栄養士の協力体制を構築し、施設受診の糖尿病性顕性腎症及びIgA腎症患者に対して、治療反応性の検討解析の為のARB投与共通プロトコルを作成した。

<倫理面への配慮>

本研究は遺伝子解析を行うため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日。文部科学省・厚生労働省・経済産業省)」に基づきプロトコ

ール、患者さんへの説明文書および承諾書を作成し、国立佐倉病院倫理委員会にて承認を得た。国立佐倉病院職員（検診群）の遺伝子解析においても同様の手続きをとった。Prospective Study に関しては、班長施設倫理委員会のみならず、各参加施設の倫理委員会の審査・承認を得て開始している。

C. 研究成果：

(I) Case-Control Study：

本年度は、登録されたデータベースの継年経過（第一年次）を収集・回収中だが、年度末までには解析が間に合わず、終了しなかった。そこで、初年度のデータベースを（i）病期分類の基本になっている尿アルブミン排泄を腎糸球体透過の指標として、又、（ii）尿IV型コラーゲン排泄を腎組織構築の指標として、両指標に対する背景因子としての生活環境因子と遺伝因子の関与を比較検討した。尚両指標への遺伝因子関与の解析の場合、平成 10-12 年度までの厚生科学健康科学総合研究「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」（班長：山田研一）の解析結果及び今回の追加検討より、主たる有意な候補遺伝子として、糖尿病性腎症の病態との関連性が強く疑われた HLA-DR12 と NADH/NADPH oxidase (p22 phox) (C242T) 遺伝子多型を取り上げた。

(i) 尿アルブミン排泄に対する関与因子：

前年度までの研究より、尿アルブミン排泄(透過性指標)を指標とした病期分類での日本人II型糖尿病性腎症の病態特性を明らかにしたが、病態全体に対する関連候補遺伝子多型の関与の度合(寄与率)は不明で

あった。そこで今回、遺伝子多型を含めたモデルを作成し、病態全体への関与を検討した。尿中アルブミン排泄量 (mg/gCr) の分布は対数正規型に近似していたため、対数値を従属変数とする重回帰モデルによる解析を行った結果を表1に示した。遺伝因子を含まないモデルでは説明変数による寄与率(重相関係数の2乗)は0.359であったが、モデルに2種の遺伝因子を含めることにより寄与率は0.398と3.9%増加した。すべてのモデルで有意であった因子は、高血圧、HDL・コレステロール、Lp(a)、vWF、fibrinogen であった。遺伝因子では、HLA-DR12 遺伝子の有無のみを含むモデルではその寄与が有意であった。各変量の寄与を定量的に示す尺度化した推定値を図1~4に示した。尿中アルブミン量に対する寄与度が最も大きい因子は、NADH/NADPH (p22 phox, C242T) 遺伝子を含むモデルでは fibrinogen、含まないモデルではリポ蛋白分画電気泳動比(LDL/HDL)の増加であった。これらの因子の他に、高血圧、Lp(a)、PA-I/tPA 比、糖尿病罹病期間の寄与が大であった。2種の遺伝因子を含むモデルでは、HLA-DR12 遺伝子の存在の有無のほうが NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝子多型よりも寄与度が大であったが、両者ともに有意ではなかった。

(ii) 尿中IV型コラーゲン排泄に関する因子の検討

尿中IV型コラーゲンは、日本人の健常成人随時尿の基準上限値である7.6 μg/gCr以下のものとそれを超えるものの2群に分け、比較を行った。基本属性、血糖管理状況及び血圧の比較では男性のほうが女性よりも尿中IV型コラーゲン排泄高値のものが有意

に高率であった。HbA1c は尿中IV型コラーゲン排泄高値群のほうがやや高かったが、その差は有意ではなく、その他の要因にも差は認められなかった。尿中IV型コラーゲン値別の脂質代謝状況の比較を表2に示した。尿中IV型コラーゲン排泄高値のものは血中TGが有意に高値であった。血中Lp(a)値及びビリポ蛋白電気泳動比も高値であったが、わずかに有意ではなかった。Lp(a)が40 mg/dl 以上のものの割合は、尿中IV型コラーゲン排泄高値ものが有意に高率であった。尿中IV型コラーゲン排泄値別の凝固系機能の比較を表3に示した。平均値の比較ではいずれにも有意は認められなかったが、vWFが155%以上のものの割合は尿中IV型コラーゲン排泄高値のものが有意に高率であった。尿中IV型コラーゲン排泄値別腎機能の比較を表3に示した。尿中IV型コラーゲン排泄高値のものは、いずれの腎機能指標についても平均値が高く、血清クレアチニン値(1/Cr)、尿NAG値には有意な差が認められた。尿中IV型コラーゲン排泄高値のものはインスリンを使用しているものが有意に高率であった。また、尿中IV型コラーゲン排泄高値のものは利尿剤を使用しているものが有意に高率であった。尿中IV型コラーゲン排泄値が7.6 $\mu\text{g/gCr}$ を超えるものは、それ以下のものよりも TGF β 1 (T29 \rightarrow C(Leu10 \rightarrow Pro)Exon1) CC genotype が高率であり、TT genotype が低率であったが、両群間の差は有意ではなかった。また、尿中IV型コラーゲン排泄高値群は低値群に比べて ecNOS(Glu 298 Asp, Exon 7)Aa genotype, Mn-SOD TT genotype, NADH/NADPH (p22 phox, C242T) CC genotype がそれぞれやや高率であったが、いずれも有意では

なかった。その他の遺伝子多型の分布にも尿中IV型コラーゲン値別に差はみられなかった。尿中IV型コラーゲン値に関連する各要因の影響を評価するため、多重ロジスティック回帰分析を行った。尿中IV型コラーゲン高値(7.6 $\mu\text{g/g Cr}$ 以下のものに対する7.6 $\mu\text{g/g Cr}$ を超えるもの)のオッズ比とその信頼区間を表4に示した。モデルに遺伝子多型を含むか否かにかかわらず有意であった関連要因は、性、Lp(a)、vWFであった。4種の遺伝子多型を含むモデルでは、女性のオッズ比は0.273と有意に小さく、血中Lp(a)が40 mg/dl 以上であるとオッズ比は7.197と有意に大きかった。vWFが155%以上であるとオッズ比が2.243と有意な増加が認められた。遺伝子多型では TGF β 1 (T29 \rightarrow C(Leu 10 \rightarrow Pro)Exon 1) TT genotype を1とすると、CC genotype のオッズ比が3を超えて有意に大であった。CT genotype のオッズ比は0.840であり、有意ではなかった。その他の遺伝子多型のオッズ比はいずれも有意ではなかった。尿IV型コラーゲン排泄値の対数値を従属変数とし重回帰モデルによる解析を行うと、Lp(a) \geq 40 mg/dl fibrinogen 値が有意の関連性を示した。以上の解析は、島分担研究者が中心になり、行った。

(iii) Case-Control Study における候補遺伝子多型の解析：

新たに追加測定された症例を加え、また、病態別に解析候補遺伝子を増やし検討した。糖尿病性腎症発症・進展に関与する可能性のある因子を、レニン・アンギオテンシン系(RA系)因子、RA系以外の血圧関連因子、酸化ストレス関連因子、細胞外器質関連因子、凝固線溶系因子、脂質代謝・肥満関

連因子、免疫関連因子に大別し、各因子から計 11 の候補遺伝子を選び、それらの多型性の糖尿病性腎症発症・進展への関与を検討した。その結果、TGF β 1 の Tallele の存在 (CT 又は TT)、NADH/NADPH oxidase の Tallele の存在 (CT 又は TT)、HLA DR12、DR14 の存在が糖尿病性腎症の発症・進展の防御因子として、作用する可能性が示唆された。これらの結果は、TGF β 1、酸化ストレス、また慢性炎症に関連したと考えられる免疫機構が糖尿病性腎症発症・進展に関与する可能性が示唆された (西村分担研究者)。

(iv) 患者・国民への啓蒙の為のパンフレット作成：

現在までの日本人 II 型糖尿病性腎症の病態特性の解析結果より、それらの病態特性に intensive に介入すれば、その進展を抑制出来る可能性が見出された。そこで、この成果を取り入れたパンフレット「あなたの腎臓を糖尿病から守るために」を作成し、患者・国民への啓蒙の資料とすることが出来た (添付資料 (I))。

(II) Prospective Study：

本研究の患者への説明及び文書同意書を作成するとともに、糖尿病性顕性腎症及び IgA 腎症に対して、ARB 長期投与に関する共通プロトコールを、図 B に示した病態を考慮して作成した。

(i) 患者への説明文書及び文書同意書：

(添付資料 (II))

(ii) 糖尿病性顕性腎症プロトコール：

(添付資料 (III))

(iii) IgA 腎症プロトコール：

(添付資料 (IV))

又、前回までの解析から糖尿病性腎症の病

態に対して、高血圧と血圧管理の重要性が指摘された。そこで今年度からの Prospective Study の経過観察上、血圧管理に対して家庭血圧測定を導入した。今井分担研究員は、家庭血圧は高い再現性を有し、プラセボ効果を示さず、難治性腎疾患の血圧管理への導入の有用性を提示した。また木田班員は、糖尿病性腎症に代表される進行性腎疾患は糸球体硬化・間質線維化という共通の病理所見を示し、虚血に伴う腎障害は、病因を問わない重要な進展因子と考え、糖尿病性腎症進展に果たすケモカイン (MCP-1) の関与ならびに虚血性腎障害に対する MCP-1 およびその機能分子制御による治療効果を検討した。その結果、ヒト糖尿病性腎症において間質を中心に産生される MCP-1 が単球/マクロファージを腎に遊走・活性化させることにより、糖尿病性腎症の進展に関与する可能性を示した。さらに MCP-1 なびにその機能分子の制御は虚血に伴う腎障害進展抑制を考えるうえで重要であり、新たな治療標的分子になりうることを示した。IgA 腎症担当の事務局長である吉村班員は、当グループの倫理委員会等の進捗状況を把握するとともに、20 例のパイロット研究によって IgA 腎症の疾患活動性と ACE 阻害薬による尿蛋白の減少効果が逆相関関係にあることを明らかにした。城班員は、成人 IgA 腎症において治療方針の決定や予後の予測など腎疾患の進展予防に役立つ腎病理の診断法とその標準化を構築し、特にステロイド治療の適用指針に有用であることを証明した。

また、リサーチレジデントの武研究員は細胞酸化ストレスの指標の一つである NADH/NADPH oxidase 発現機構の系を検討中

である。血中単核球、培養ヒト血管内皮細胞、培養ヒト平滑筋細胞での NADH/NADPH oxidase p22 phox mRNA 発現の相違とアンジオテンシン II 依存性を検討開始した。

D. 考察・結論：

現在まで、糖尿病性腎症の病期分類の指標として、尿アルブミン排泄が用いられている。尿アルブミンは、腎糸球体の透過度を表現している。一方、糖尿病性腎症の生検組織像の特徴として、糸球体・尿細管基底膜の肥厚・線維化そして基質の増大が上げられる。尿IV型コラーゲン排泄はそれらの変化によく相関し、我々は尿IV型コラーゲン排泄が、糖尿病性腎症の組織構築の変化の指標と成り得ることを報告した。しかし糖尿病性腎症において、両指標の変化は必ずしも良好な相関をもって変化するとは限らないとされている。事実、正常アルブミン尿糖尿病患者でも基底膜等の肥厚が認められる症例が存在する。両者、特に尿IV型コラーゲン排泄動態の詳細はまだ不明である。そこで、今回尿アルブミン排泄と尿IV型コラーゲン排泄に及ぼす関連背景因子について比較検討した。尿アルブミン排泄に対する有意な寄与は、高血圧の存在、リポ蛋白ディスク電気泳動比 (LDL 粒子の小分子化)、Lp(a)値、vWF 高値 (内皮細胞の障害度)、Fibrinogen 値、PA-I/tPA 比 (凝固系亢進)、糖尿病罹病期間が大きかった。一方、尿IV型コラーゲン排泄値別に病態の比較を行ったが、有意な差が認められた項目は性別、血中 TG、Lp(a)、vWF、血清クレアチニン (1/Cr 値)、尿 NAG、インスリン、利尿剤の使用であった。高血圧の存在、血糖管理状況、糖尿病罹病期間には有意差を

認めなかった。認められた性差については、健常成人では認められなかったことより、糖尿病に関連した動脈硬化性変化に関連があるのか、又は、体格の差 (尿 Cr 値の違い)にあるのか今後の検討課題である。尿IV型コラーゲン排泄は、高血圧や腎血行動態とは直接的な関連性がない可能性も示唆された。多重ロジスティック回帰による解析では、性、Lp(a)、vWF との関連が有意であり、尿中アルブミン量で評価した顕性腎症の関連要因と共通するものが多かった (脂質代謝、特に質的脂質代謝異常の存在 (dyslipidemia)、血管内皮細胞障害や全般的腎機能障害等)。しかし、尿アルブミン排泄を指標とした顕性腎症との関連が有意であった高血圧の存在、糖尿病罹病期間、血糖管理状況等は、尿中IV型コラーゲン排泄との直接的な有意な寄与・関連性が認められず、異なった病態の表現であることが示唆された。遺伝子多型では TGF β 1 (T29→C) CC genotype のオッズ比が有意に大であったが、その他の遺伝子多型との関連はいずれも有意ではなく、やはり尿中アルブミン排泄量による病期分類に関連する遺伝子要因とは若干異なっていた。これらはいずれも横断的・断面的な観察であるため、病態との関連性を明らかにするためには、経時的变化を評価する必要がある。今回追加解析した遺伝子多型の解析から NADH/NADPH oxidase (p22 phox) の多型及び HLADR12、14 の存在の有無が重要視される。しかし、糖尿病性腎症の病態全般へのこれらの関連候補遺伝子多型の寄与度はまだ少なく、未知の遺伝子多型の検討と方法論の開発も必要である。いずれにしても、糖尿病性腎症の発症・進展に組織酸化ストレス

状況、慢性炎症に関連した免疫機能の発現が重要な要因である可能性が示唆された。血管内皮・平滑筋細胞 NADH/NADPH oxidase 発現にはアンギオテンシンⅡが重要な役割を果たしていることが報告されている。今後 Prospective Study における ARB による反応性の相違に、酸化ストレスの状況や炎症性サイトカインの変化が関与している可能性があり、Prospective Study の成果が期待される。

E. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご協力をいただいた全国国立病院・療養所 (Case-Control Study、DM 腎症-ARB Study、IgA 腎症-ARB Study)、千葉県糖尿病性腎症研究会、黒部市民病院、厚生連高岡病院の諸先生、栄養士の方々に深甚より謝辞を表します。又、事務局を担当していただいた、畠山恵美子、羽野保代、嶋田美恵子女史の労に感謝致します。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 『Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus』
Clinical Nephrology, Vol.55,357-364, No.5, 2001

2) 『Angiotensin-converting enzyme inhibitors and probucol suppress the time-dependent increase in urinary Type IV collagen excretion of Type II diabetes mellitus patients with early diabetic nephropathy』
Clinical Nephrology,

Vol.56, 96-103, No.2, 2001

3) 『Involvement of Platelet-derived Growth Factor and Histocompatibility of DRB 1 in Chronic Renal Allograft Nephropathy』
Transplantation, Vol.71,936-941, No.7,2001

厚生科学 21世紀型医療開拓推進研究事業

Case control Study group

病 院 名	担 当 医 師	担 当 栄 養 士
国立函館病院	石井 徹	水野 洋一
国立弘前病院	小沢 一浩	工藤 真明
国立仙台病院	清野 仁	西野 雄三
国立栃木病院	影山 洋	武川 明弘
国立高崎病院	内山 俊正	中島 俊孝
国立沼田病院	桑原 英真	大日方 暢
国立西埼玉中央病院	成宮 学	小林 繁
国立千葉病院	島田 典生	杉山 昌
国立佐倉病院	西村 元伸	桑原 節子
国立病院東京医療センター	小林 みゆき	大沢 繁男
国立横浜東病院	五月女 直樹	宮内 真弓
松本中川病院	中川 道夫	
国立東静病院	小嶋 俊一	田中 耕生
国立名古屋病院	加藤 泰久	寺田 英春
国立三重中央病院	田中 剛史	増田 昭二
国立金沢病院	能登 裕	板倉 則生
国立滋賀病院	岡嶋 泰	藤田 清治
国立大阪病院	東堂 龍平	三島 喜久子
国立大阪南病院	大星 隆司	堀部 貴志雄
国立奈良病院	松島 明彦	野坂 雄治
国立米子病院	田中 隆司	
国立病院岡山医療センター	尾山 秀樹	早瀬 和子
	太田 康介	
国立福山病院	友田 純	小林 房子
国立病院呉医療センター	野間 興二	伊藤 栄子
国立岩国病院	山崎 弘子	岡寄 豊子
国立善通寺病院	福田 信夫	細川 優
国立病院九州がんセンター	澄井 俊彦	平川 久美子
国立病院九州医療センター	吉住 秀之	芳賀 紀美子
国立佐賀病院	島 正義	釈迦堂 益子
国立嬉野病院	河部 庸次郎	宮島 寿美子
国立病院長崎医療センター	後藤 嘉樹	姫野 孝子
国立熊本病院	東 輝一朗	西山 憲子
国立大分病院	横山 直方	城戸 美津子
国立療養所札幌南病院	斉藤 濟美	粥川 光一
国立療養所西札幌病院	加藤 雅彦	木谷 信子
国立療養所盛岡病院	見坊 隆	寺崎 洋子
	深澤 洋	
国立療養所福島病院	石川 秀雅	大槻 正茂
国立療養所中部病院	徳田 治彦	神成 直彦
国立療養所兵庫中央病院	富永 洋一	辻野 佳秀
国立療養所東徳島病院	長瀬 教夫	岩田 清美
国立療養所高松病院	藤岡 譲	石川 秀一
国立療養所東佐賀病院	市川 史	那須 百合子
国立療養所恵那病院	日榮 康樹	
国立療養所道北病院	寺澤 憲一	旭 勝
国立療養所北潟病院		平野 和保

DM 腎症 - ARB Study

施設名	担当医師	氏名	施設名
国立佐倉病院	山田 研一	山田 研一	国立佐倉病院
国立療養所札幌南病院	斎藤 濟美	斎藤 康	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学
国立仙台病院	清野 仁	西川 哲男	横浜労災病院
国立栃木病院	影山 洋	三上 恵只	国保小見川総合病院
国立千葉病院	島田 典生	太枝 徹	国保松戸市立病院
国立佐倉病院	西村 元伸	伴 俊明	国保国吉病院
国立金沢病院	能登 裕	島田 典生	国立千葉病院
国立名古屋病院	加藤 泰久	寺野 隆	千葉市立病院
国立大分病院	横山 直方	西村 元伸	国立佐倉病院
国立大阪病院	東堂 龍平	橋本 尚武	千葉大学大学院医学研究院 治療探索研究講座
国立療養所兵庫中央病院	富永 洋一	山本 恭平	国保直営総合病院 君津中央病院
国立岡山医療センター	尾山 秀樹	松尾 哲	成田赤十字病院
国立岩国病院	山崎 弘子	三村 正裕	千葉労災病院
国立療養所東徳島病院	長瀬 教夫	江本 直也	日本医科大学千葉北総病院
国立病院長崎医療センター	後藤 嘉樹	吉田 勢津子	友愛会八千代中央病院
国立病院九州医療センター	吉住 秀之	岡崎 亮	帝京大学市原病院
国立熊本病院	東輝 一朗	家里 憲二	千葉社会保険病院
国立療養所西札幌病院	加藤 雅彦	上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院 医薬品情報学
国立佐倉病院	酒巻 建夫	伊良部 徳次	総合病院国保旭中央病院
国立佐倉病院	桑原 節子	長谷川 俊男	国立佐倉病院
		大橋 弘文	成田赤十字病院
		葉山 修陽	日本医科大学千葉北総病院
		望月 隆弘	鉄蕉会亀田総合病院
		松崎 健三	望星会木更津クリニック
		守尾 一昭	帝京大学市原病院
		川島 礒	千葉県救急医療センター
		江尻 喜三郎	国保直営総合病院 君津中央病院
		桑原 節子	国立佐倉病院

IgA 腎症 - A R B Study

氏 名	施 設 名
山 田 研 一	国立佐倉病院
吉 村 光 弘	国立金沢病院
木 田 寛	国立金沢病院
河 田 哲 也	国立療養所西札幌病院
猪 芳 亮	国立病院東京医療 センター
鈴 木 理 志	国立佐倉病院
池 口 宏	国立名古屋病院
菅 原 照	国立京都病院
和 田 晃	国立大阪病院
小 田 弘 明	国立病院呉医療センター
丸 山 啓 輔	国立米子病院
平 野 直 史	国立病院九州医療 センター
新 井 勲	国立病院長崎医療 センター
富 田 正 郎	国立熊本病院
竹 田 慎 一	黒部市民病院
池 田 謙 三	厚生連高岡病院
太 田 康 介	国立病院岡山医療 センター

日本人の糖尿病性腎障害の病態特性

慢性腎症期

微量アルブミン尿期

正常アルブミン尿期

細胞外基質増生
腎・血管内皮細胞
障害

細胞外基質増生
腎・血管内皮細胞
障害

腎・血管内皮細胞
障害

脂質代謝
異常

脂質代謝
異常

脂質代謝
異常

インスリン
抵抗性
(肥満)

インスリン
抵抗性
(肥満)

凝固系
異常

凝固系
異常

凝固系
異常

凝固系
異常

凝固系
異常

高血圧
Ca代謝変動

高血圧

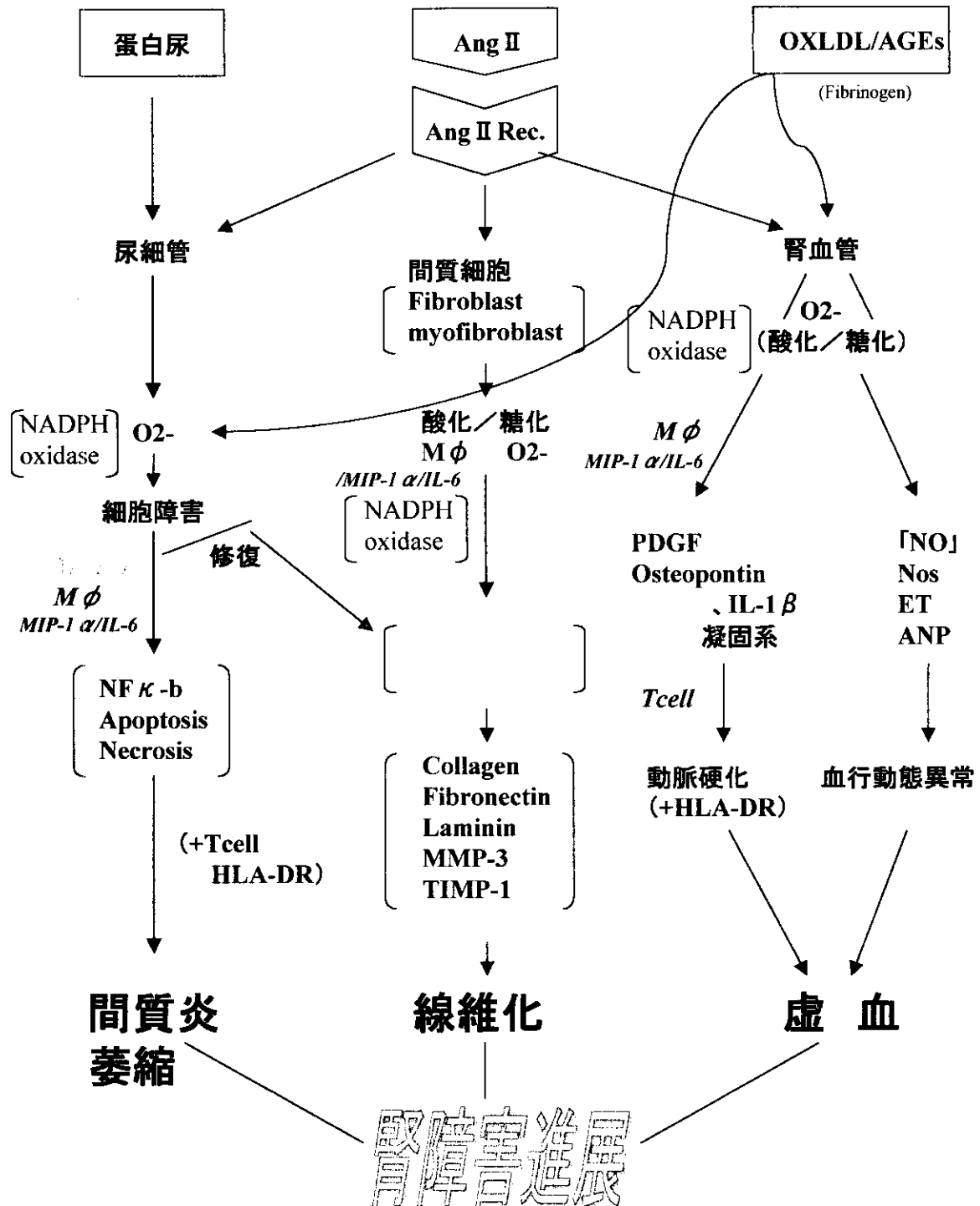
高血圧

遺伝子異常
(ACE-遺伝子多型,等)

糖代謝異常

【図 A】

慢性期腎症(保存期まで)のRASを中心にした
病態のフローチャート(代謝の観点から)の一考察



【図 B】

表1 尿中アルブミン量の対数値を従属変数とする重回帰分析結果

項	HLAとNADH/NADPHを含むモデル (n = 170)			NADH/NADPHのみを含むモデル (n = 182)			HLAのみを含むモデル (n = 184)			遺伝因子を含まないモデル (n = 202)		
	推定値	標準誤差	t値	p value	推定値	標準誤差	t値	p value	推定値	標準誤差	t値	p value
R ² 乗	0.398				0.376				0.375			
切片	1.023	2.226	0.46	0.646	1.166	2.168	0.54	0.591	0.734	2.109	0.35	0.728
性別[女]	-0.266	0.142	-1.87	0.063	-0.257	0.136	-1.88	0.062	-0.240	0.137	-1.76	0.081
年齢	-0.021	0.018	-1.16	0.248	-0.023	0.017	-1.37	0.172	-0.020	0.017	-1.15	0.254
HbA1C \geq 8.0%	0.087	0.143	0.61	0.543	0.095	0.136	0.70	0.485	0.057	0.135	0.42	0.676
罹病期間[20年以上]	0.436	0.185	2.35	0.020	0.462	0.177	2.61	0.010	0.342	0.174	1.96	0.052
高血圧[あり]	0.525	0.145	3.62	<0.001	0.567	0.140	4.05	<0.001	0.541	0.139	3.89	<0.001
HDL-C	-0.018	0.008	-2.12	0.036	-0.019	0.008	-2.30	0.023	-0.018	0.008	-2.27	0.025
Lp(a) \geq 40mg/dl	0.470	0.184	2.55	0.012	0.408	0.177	2.31	0.022	0.491	0.175	2.80	0.006
リポ蛋白分画電気泳動止	6.033	3.640	1.66	0.099	6.647	3.528	1.88	0.061	7.024	3.463	2.03	0.044
PA-1/tPA比 \geq 7	0.528	0.248	2.13	0.035	0.470	0.238	1.98	0.049	0.575	0.246	2.34	0.021
vWF	0.007	0.002	2.91	0.004	0.007	0.002	3.02	0.003	0.007	0.002	3.00	0.003
Fibrinogen	0.007	0.002	3.43	0.001	0.007	0.002	3.72	<0.001	0.007	0.002	3.55	0.001
HLA[DR12]	-0.460	0.245	-1.87	0.063					-0.485	0.242	-2.01	0.047
NADH/NADPH[C]	0.295	0.185	1.59	0.113	0.318	0.176	1.81	0.073				

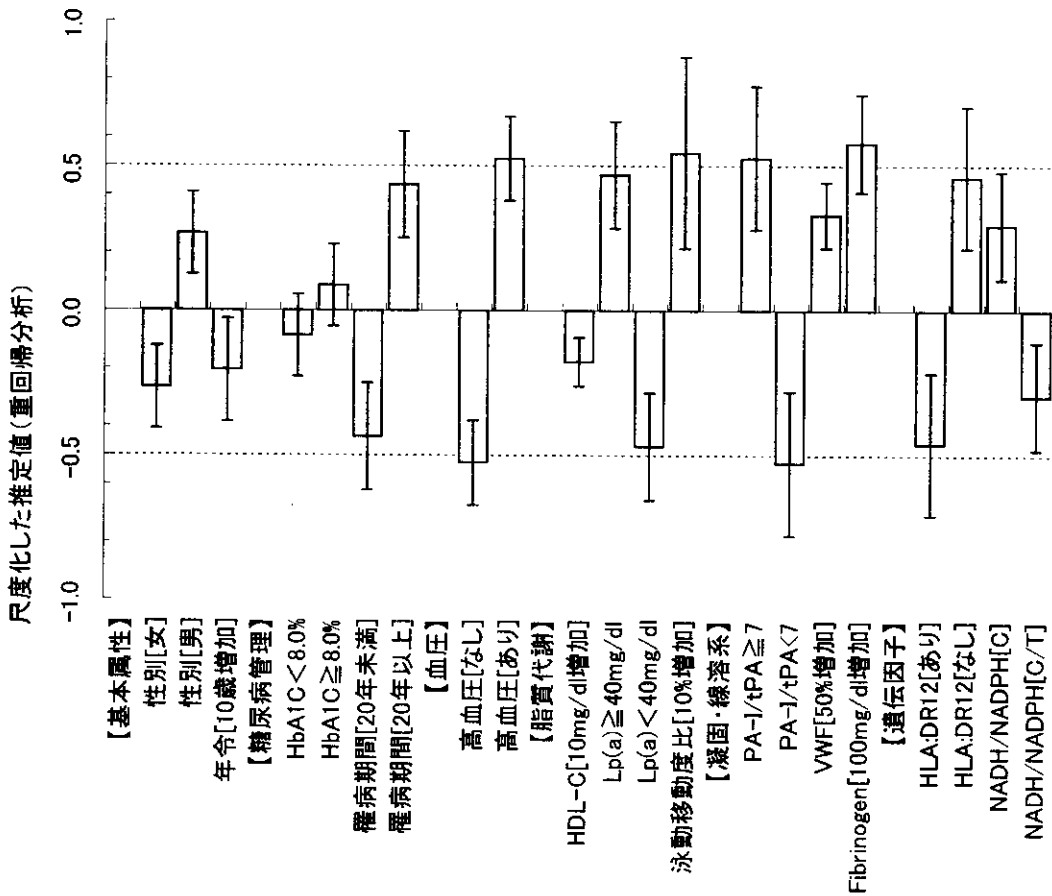


図1 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
 (HLA:DR12とNADH/NADPHを含むモデル, $R^2 = 0.398$)

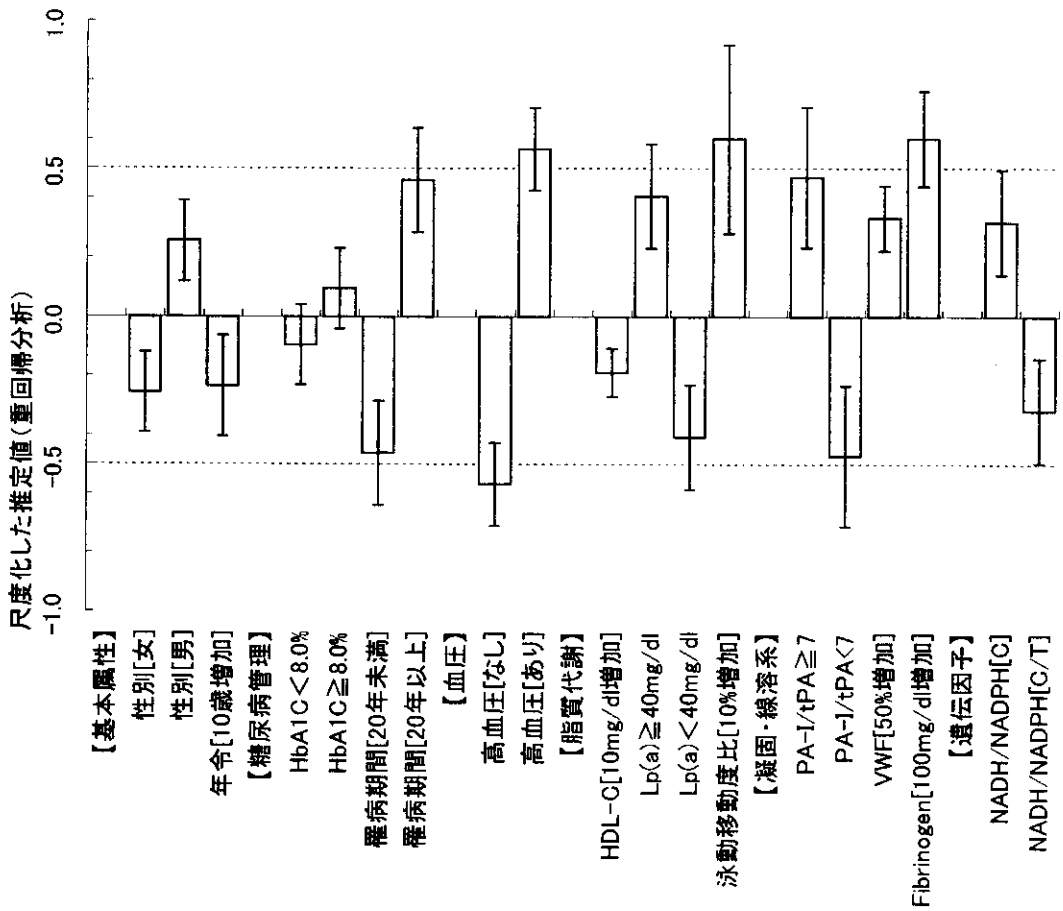


図2 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
 (NADH/NADPHのみを含むモデル, $R^2 = 0.376$)

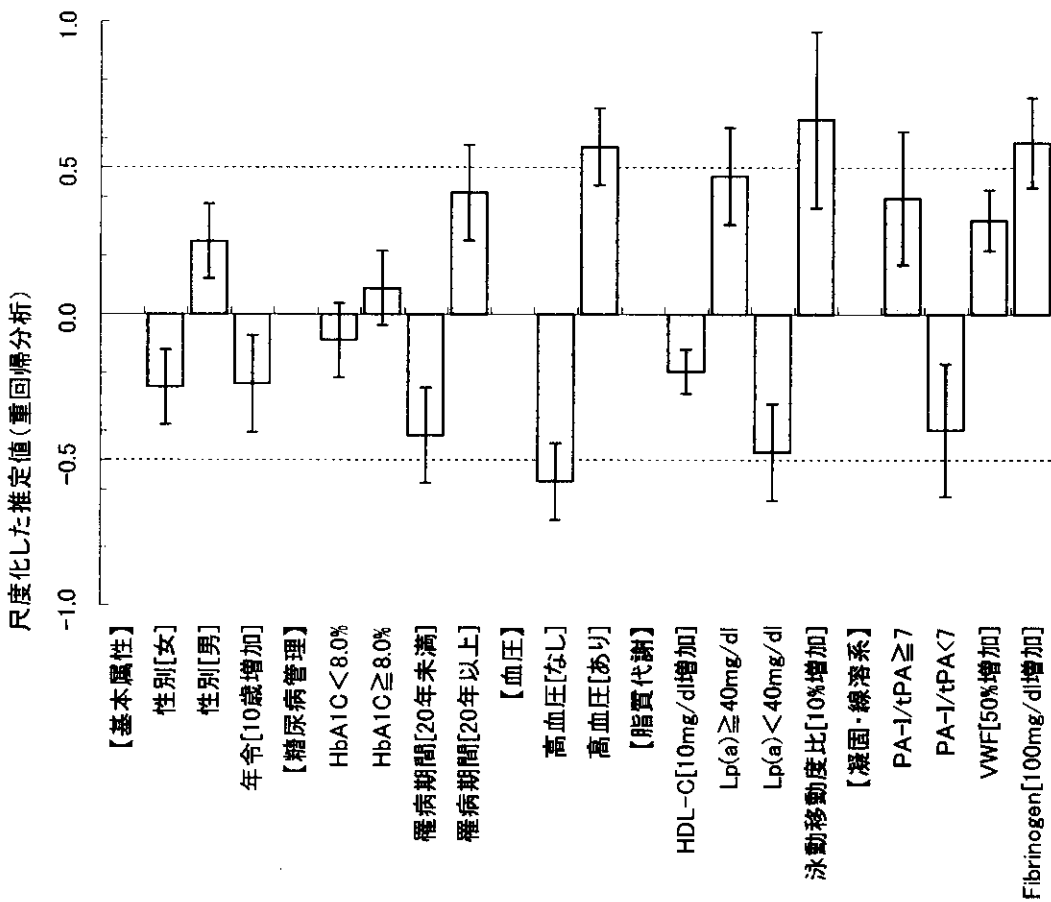


図4 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
 (遺伝因子を含まないモデル, $R^2 = 0.359$)

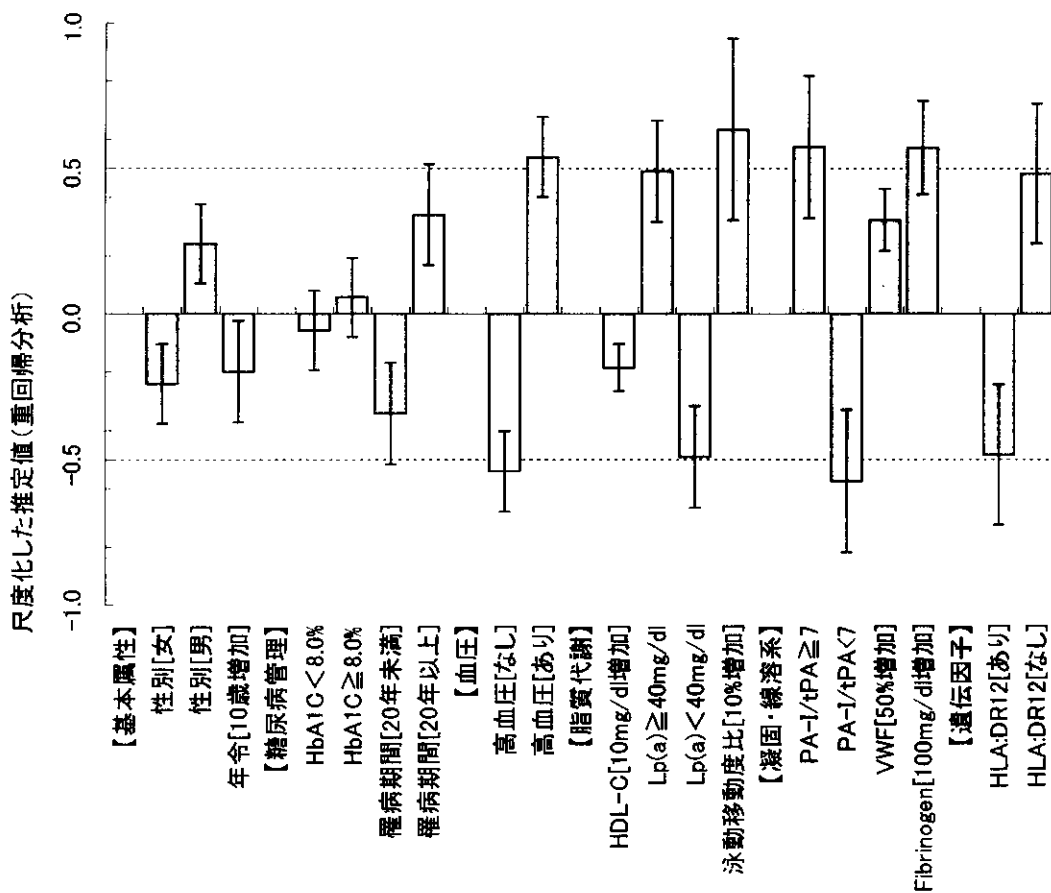


図3 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
 (HLA:DR12のみを含むモデル, $R^2 = 0.375$)

表2 尿中IV型コラーゲン排泄と関連要因(I)

尿中IV型コラーゲン量別基本属性、血糖及び血圧の比較

	尿中IV型コラーゲン量				p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$		$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
年齢(歳)	56.1	(8.9)	56.7	(6.5)	0.533
BMI (kg/m ²)	23.6	(3.5)	23.1	(3.5)	0.283
HOMA INDEX	3.3	(2.8)	2.6	(2.1)	0.190
Hb A1C (%)	8.1	(1.4)	7.8	(1.5)	0.087
糖尿病罹病期間(年)	16.5	(6.8)	15.2	(6.6)	0.186
収縮期血圧 (mmHg)	134.0	(19.6)	134.0	(17.9)	0.996
拡張期血圧 (mmHg)	76.4	(10.2)	77.0	(10.1)	0.660
性別					
男	51.6		35.5		0.017
女	48.4		64.5		
血糖管理					
HbA1c<8.0%	48.4		57.3		0.195
HbA1c \geq 8.0%	51.6		42.7		
糖尿病罹病期間					
12年未満	25.8		37.9		0.171
12年以上18年未満	38.7		32.3		
18年以上	35.5		29.8		
高血圧					
あり	68.8		62.9		0.365
なし	31.2		37.1		

尿中IV型コラーゲン量別脂質代謝状況の比較

	尿中IV型コラーゲン量				p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$		$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
T-CHO (mg/dl)	208.1	(46.5)	202.5	(39.3)	0.339
TG (mg/dl)	136.7	(107.4)	110.5	(81.0)	0.040
HDL-C (mg/dl)	54.3	(16.1)	57.6	(17.4)	0.165
Lp(a) (mg/dl)	29.3	(27.1)	22.6	(21.7)	0.051
リポ蛋白分画電気泳動度比(%)	43.8	(4.5)	42.8	(3.5)	0.062
RLPC(mg/dl)	6.40	(6.49)	5.36	(5.42)	0.206
高TCHO血症					
あり	71.0		65.0		0.357
なし	29.0		35.0		
高TG血症					
あり	45.2		42.3		0.672
なし	54.8		57.7		
低HDL-C血症					
あり	17.2		13.9		0.510
なし	82.8		86.1		
Lp(a)					
$\geq 40\text{mg/dl}$	25.8		13.3		0.022
$< 40\text{mg/dl}$	74.2		86.7		
リポ蛋白分画電気泳動度比					
$\geq 44.5\%$	38.5		30.7		0.244
$< 44.5\%$	61.5		69.3		

表3 尿中IV型コラーゲン排泄と関連要因(Ⅱ)

尿中IV型コラーゲン量別凝固系機能の比較

	尿中IV型コラーゲン量				p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$		$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
血漿tPA(ng/ml)	9.80	(4.6)	9.03	(3.8)	0.183
血漿PA-I(ng/ml)	36.4	(37.1)	32.7	(24.9)	0.383
PA-I/tPA	3.63	(2.7)	3.97	(3.3)	0.413
血漿vWF (%)	179.4	(56.2)	168.6	(15.3)	0.205
血漿Fibrinogen (mg/dl)	306.9	(81.0)	300.9	(71.5)	0.564
PA-I/tPA					
≥ 7.0	7.6		9.7		0.596
< 7.0	92.4		90.3		
vWF					
$\geq 155\%$	69.6		50.0		0.004
$< 155\%$	30.4		50.0		
Fibrinogen					
$\geq 400\text{mg/dl}$	13.0		10.5		0.561
$< 400\text{mg/dl}$	87.0		89.5		

尿中IV型コラーゲン量別腎機能の比較

	尿中IV型コラーゲン量				p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$		$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
血清クレアチニン(mg/dl)	0.82	0.29	0.69	0.24	<0.001
尿NAG (U/g Cr)	14.9	10.0	11.1	8.8	0.004
尿 β 2-MG (mg/g Cr)	1203	2832	565	2529	0.082
血漿NOx ($\times 10^{-6}\text{mol/l}$)	74.4	83.1	65.4	46.7	0.313
尿NOx ($\times 10^{-6}\text{mol/l}$)	15.3	11.1	14.6	11.4	0.650

尿中IV型コラーゲン量糖尿病治療状況の比較(%)

カロリー制限	98.9	98.4	0.737
SU剤	38.7	45.2	0.341
BG剤	6.5	5.6	0.804
インスリン抵抗改善剤	6.5	6.5	1.000
α グルコシダーゼ阻害剤	15.1	17.7	0.598
インスリン	62.4	48.4	0.041

尿中IV型コラーゲン量血圧管理状況の比較(%)

高血圧治療			
カルシウム拮抗薬	35.5	33.9	0.805
ACE-I	25.8	23.4	0.681
β -blocker	4.3	4.0	0.922
α -blocker	2.2	6.5	0.135
$\alpha\beta$ -blocker	0.0	1.6	0.219
AT II 受容体拮抗薬	4.3	2.4	0.438
中枢性交感神経遮断薬	0.0	0.8	0.385
その他	0.0	0.8	0.385
利尿剤	14.0	4.8	0.018