

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

分担研究者 島 正之 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学助教授

研究要旨 本研究は、糖尿病性腎症進展に関わる疾病特性と遺伝的因子を明らかにすることを目的として、全国規模で構築された国立病院・療養所の腎疾患ネットワークシステムに登録されたⅡ型糖尿病性腎症の症例を対象に、疫学的な評価・検討を実施した。本年度は、平成12年度までにこのネットワークシステムに登録された症例のデータベースを用いて、その後に実施した遺伝子多型に関する結果を加えて、再解析を実施するとともに、早期腎症の鋭敏な指標として注目されている尿中Ⅳ型コラーゲン量に関与する因子についても検討を行った。糖尿病性腎症の病期についての多重ロジスティック回帰分析では、NADH/NADPH oxidase CC genotype は微量アルブミン尿以上の病期 (> 30 mg/g Cr) であるリスクが有意に大であったが、顕性腎症 (> 300 mg/g Cr) のみとの関連性は有意ではなかった。一方、重回帰分析では HLA-DR12 遺伝子を有しないものが尿中アルブミン量の増加するリスクが高いことが示唆された。尿中Ⅳ型コラーゲン高値 (> 7.6 μ g/g Cr) と関連がみられた項目は、性、Lp(a)、vWFであり、多くは顕性腎症のリスク要因と共通していた。しかし、顕性腎症との関連が有意であった高血圧症及びfibrinogenとの関連性は認められなかった。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性はみられなかった。以上より、尿中Ⅳ型コラーゲン高値に関連する要因と尿中アルブミン量による病期分類に関連する要因には共通点が多いが、必ずしも同一ではなく、遺伝的因子の関与は異なっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

わが国では生活習慣の急速な欧米化に伴い、腎疾患も生活習慣に関連した成人病型が急増している。特に糖尿病性腎症の進展による腎不全・透析が急増し、新規透析導入患者の原因疾患の第一位を占めるようになった。腎疾患の進展には患者の環境因子と遺伝因子が関与していると考えられるが、糖尿病性腎症の疾病特性、進展速度、治療内容と予後に関する疫学的な知見はこれまでにほとんど得られていない。

本研究は、全国規模で構築された国立病院・療養所の腎疾患ネットワークシステムを活用して、登録された症例について日本人のⅡ型糖尿病性腎症の病態特性を疫学的に評価・検討す

ることを目的とした。

本年度は、平成12年度までにこのネットワークシステムに登録されたデータベースを用いて、その後に実施した遺伝子多型に関する結果を加えて、再解析を実施した。さらに、早期腎症の鋭敏な指標として注目されている尿中Ⅳ型コラーゲンについて、糖尿病患者の環境因子、遺伝因子との関係を評価するとともに、尿中Ⅳ型コラーゲン量に影響を及ぼす因子の検討を行った。

B. 研究方法

対象は、平成12年度までに全国国立病院・療養所腎疾患ネットワークシステム「腎ネッ

ト」に登録された症例であり、これらのうちデータ欠損等のあるものを除外した 218 例を解析の対象とした。遺伝子多型の分布に関する検討では、対照群として健康診断時に文書による同意の得られた検診群 (228 名, 年齢 24~64 歳) を用いた。

遺伝因子として、平成 12 年度までに実施した ACE (D/I, intron 16) 遺伝子多型, AT1R (A1166→C) 遺伝子多型, ecNOS (T-786→C, 5'-Flanking 領域) 遺伝子多型, TGF β 1 (T29→C (Leu 10→Pro) Exon 1) 遺伝子多型, ecNOS (Glu 298 Asp, Exon 7) 遺伝子多型, HLA-DRB 遺伝子(DR 12)に加えて、今年度は NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝子多型, Mn-SOD 遺伝子多型, vWF (-1051) 遺伝子多型についても解析を行った。

患者群は尿中アルブミン量により、正常アルブミン尿群 (尿中アルブミン量 30 mg/g Cr 以下), 微量アルブミン尿群 (尿中アルブミン量 30~300 mg/g Cr), 顕性腎症 (尿中アルブミン量 300 mg/g Cr を超える) の 3 群に分け、検診群を含む 4 群について各遺伝子多型の分布を比較した。

糖尿病性腎症の病期と各要因との関連性を定量的に評価するため、多重ロジスティック回帰分析を行った。さらに、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を行った。これらの解析に際して考慮した遺伝因子は、単変量解析の結果より関連が示唆された HLA-DR12 遺伝子と NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝子多型であり、それぞれを含まないモデルと含むモデルの解析結果を比較した。

尿中IV型コラーゲン量については、日本人健康者 184 名の随時尿を対象とした測定結果から上限 5%の値である 7.6 μ g/g Cr が基準上限値と設定されている。そこで、今回の解析でも 7.6 μ g/g Cr 以下のものと 7.6 μ g/g Cr を超えるものの 2 群に分け、各因子の比較を行うとともに、多重ロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

すべての対象者に対して、本研究の主旨を説明した上で文書による同意を得た。解析に当たってはすべての結果を符号化し、氏名等の個人を特定できる情報は一切使用していないため、個人情報には完全に保護されている。

C. 研究結果

(1) 糖尿病性腎症各病期別及び検診群の遺伝子多型の分布

糖尿病性腎症の各病期別及び検診群別に、本年度に解析を行った NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T), Mn-SOD, vWF (-1051) 遺伝子多型の分布を表 1 に示した。正常アルブミン尿群に比して微量アルブミン尿+顕性腎症群では NADH/ NADPH oxidase (p22 phox, C242T) CC genotype が有意に高率であった。糖尿病患者群では TT genotype は 1 例も認められなかった。Mn-SOD, vWF (-1051) 遺伝子多型の分布は、いずれの群間にも差がみられなかった。検診群と糖尿病群との間には 3 種の遺伝子多型のいずれも分布に差がなかった。

平成 12 年度の解析結果及び今回の結果より、糖尿病性腎症の病態との関連性が疑われる遺伝因子として、以下の解析では HLA-DR12 遺伝子の有無と NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝子多型を取り上げることとした。

これらの遺伝子の有無及び遺伝子多型別に患者の病態、検査値の比較を行った結果を表 2 及び表 3 に示した。

HLA-DR12 遺伝子を保持するものは保持しないものに比してリポ蛋白分画電気泳動比が有意に低かったが、その他の病態に有意な差は認められなかった (表 2)。

NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) では、CC genotype は CT genotype に比して総コレステロール高値のもの割合がやや高く、HDL コレステロール平均値がやや低かったが、いずれも有意ではなかった。その他の病態の比較でも有意な差が認められたものはな

かった (表 3)。

(2) 糖尿病性腎症の病期に関連する因子の検討

糖尿病性腎症の病期に関連する各要因の影響を定量的に評価するため、多重ロジスティック回帰分析を行った。

正常アルブミン尿群に対する微量アルブミン尿群+顕性腎症群 (すなわち尿中アルブミン量 30 mg/g Cr 以下のものに対する 30 mg/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。遺伝因子を含まないモデルで有意であった要因は、HbA1c、高血圧症、リポ蛋白分画電気泳動比、fibrinogen の 4 項目であった。モデルに遺伝因子を含めると、HbA1c との関連性は有意ではなくなり、PA-I/tPA 比との関連が有意となった。遺伝因子では、NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) CC genotype の CT + TT genotype に対するオッズ比が 2.930 と有意であったが、HLA-DR12 遺伝子との関連は有意ではなかった。

次に、正常アルブミン尿群+微量アルブミン尿群に対する顕性腎症群 (すなわち尿中アルブミン量 300 mg/g Cr 以下のものに対する 300 mg/g Cr を超えるもの) のオッズ比とその信頼区間を表 5 に示した。有意な影響が認められた要因は、性別、高血圧、Lp(a)、vWF、fibrinogen の 5 項目であり、遺伝因子を含むか否かにかかわらず共通であった。NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝子多型及び HLA-DR12 遺伝子の有無との関連はいずれも有意ではなかった。

(3) 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果

尿中アルブミン量(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 6 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 oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝因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。

(4) 尿中IV型コラーゲンに関する検討

尿中IV型コラーゲンは、日本人の随時尿の基準上限値である $7.6 \mu\text{g/g Cr}$ 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、血糖値及び血圧の比較は表 7 に示した。男のほうが女よりも尿中IV型コラーゲン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 8 に示した。尿中IV型コラーゲン高値のものは TG が有意に高値であった。Lp (a) 及びリポ蛋白電気泳動比もやや高値であったが、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型コラーゲン高値ものが有意に高率であった。

尿中IV型コラーゲン値別の凝固系機能の比較を表 9 に示した。平均値の比較ではいずれにも有意な差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型コラーゲン高値のものが有意に高率であった。

尿中IV型コラーゲン値別の腎機能の比較を

表 10 に示した。尿中IV型コラーゲン高値のものは、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、尿 NAG 値には有意な差が認められた。

尿中IV型コラーゲン値別の糖尿病管理状況は表 11 に示した。尿中IV型コラーゲン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。血压管理状況は表 12 に示したとおり、降圧剤の使用状況には差がみられなかったが、尿中IV型コラーゲン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型コラーゲン値別の食事栄養調査結果の比較を表 13 に示した。尿中IV型コラーゲン高値のものは、体重あたりの飽和脂肪酸摂取量が少なかったが、有意ではなかった。エネルギー、食塩、蛋白等の摂取量には両群間に差が認められなかった。

24 時間蓄尿による 1 日尿排泄量の比較は表 14 に示した。尿中IV型コラーゲン高値のものは、尿中 Na 排泄量がやや高値であったが、有意ではなく、その他の排泄量にも差は認められなかった。

尿中IV型コラーゲン値別と検診群の遺伝子多型の分布を表 15 に示した。ACE genotype の分布は、検診群と糖尿病患者群及び検診群と尿中IV型コラーゲンが $7.6 \mu\text{g/g Cr}$ 以下のもの間に有意な差が認められたが、尿中IV型コラーゲン値別の差は認められなかった。

尿中IV型コラーゲン値が $7.6 \mu\text{g/g Cr}$ を超えるものはそれ以下のものよりも TGF β 1 (T29 \rightarrow C (Leu 10 \rightarrow Pro) Exon 1) 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、尿中コラーゲン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 oxidase (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 16 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、女のオッズ比は 0.273 と有意に小さく、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。

D. 考察

平成 12 年度までに全国国立病院・療養所腎疾患ネットワークシステム「腎ネット」に登録された症例データベースを用いて、糖尿病性腎症の病期および尿中IV型コラーゲン値に関連する病態特性及び遺伝因子についての検討を行った。

今回新たに行った遺伝子多型の解析では、正常アルブミン尿群に比して微量アルブミン尿 + 顕性腎症群は NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) CC genotype が有意に高率であった。

多重ロジスティック回帰分析により病態特性と遺伝因子の関与について検討した結果では、NADH/NADPH oxidase CC genotype は、尿中アルブミン $> 30 \text{ mg/gCr}$ 、すなわち微量アルブミン尿以上の病期であるリスクが有意に大であることが示されたが、顕性腎症 ($> 300 \text{ mg/gCr}$) のみとの関連性は有意ではないという結果であった。

一方、尿中アルブミン (mg/gCr) の対数値を従

属変数とした重回帰モデルでは、遺伝子多型を含まないモデルの寄与率（重相関係数の2乗）が35.9%であったのに対して、2種の遺伝因子を含めることによって寄与率は39.8%となり、3.9%増加した。各変量の寄与の目安として尺度化した推定値を比較したところ、遺伝因子はHLA-DR12 遺伝子の寄与のほうがNADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) 遺伝子多型よりも大であり、多重ロジスティック回帰モデルによる結果とは異なっていた。

以上より、NADH/NADPH oxidase (p22 phox, C242T) CC genotype のものは微量アルブミン尿以上の病期であるリスクが高いが、顕性腎症のみに対しては有意ではなく、HLA-DR12 遺伝子を有しないものも尿中アルブミン量の増加するリスクが高いことが示唆された。病態の特徴として、性別、高血圧症の有無、リポ蛋白分画電気泳動比、Lp(a), vWF, fibrinogen などの寄与が大であったが、これらの要因と糖尿病性腎症の病期との関連性を明らかにするためには、経年的な変化を観察する必要がある。

これまで早期腎症の指標としては尿中微量アルブミンが用いられてきたが、尿中にアルブミンが認められない時期より腎糸球体基底膜の肥厚などの病理学的変化が生じることが確認されている。そのため、さらに鋭敏な指標として尿中IV型コラーゲンが注目されているが、その意義は確立していない。

今回は、尿中IV型コラーゲン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、TG, Lp(a), vWF, 血清クレアチニン、尿NAG, インスリン、利尿剤の使用であった。

多重ロジスティック回帰による解析では、性別、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リスク要因と共通するものが多かった。しかし、顕性腎症との関連が有意であった高血圧症及び fibrinogen は尿中IV型コラーゲンとの関連性が認められず、関連要因が異なる可能性が示された。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量による病期分類と関連する遺伝要因とは異なっていた。これらはいずれも断片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、経時的変化を評価する必要がある。

E. 結論

全国国立病院・療養所腎疾患ネットワークシステムに登録された症例を対象に、糖尿病性腎症の病期および尿中IV型コラーゲン値に関連する病態特性及び遺伝因子について検討した。

多重ロジスティック回帰分析では、NADH/NADPH oxidase CC genotype は微量アルブミン尿以上の病期であるリスクが有意に大であったが、顕性腎症のみとの関連性は有意ではなかった。一方、重回帰分析ではHLA-DR12 遺伝子を有しないものも尿中アルブミン量の増加するリスクが高いことが示唆された。

尿中IV型コラーゲンと関連がみられた項目は、性別、Lp(a), vWF であり、高血圧症及び fibrinogen との関連は認められなかった。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みられなかった。

以上より、尿中IV型コラーゲン高値に関連する要因と尿中アルブミン量による病期分類に関連する要因には共通点が多いが、必ずしも同一ではなく、遺伝的因子の関与は異なっている可能性が示唆された。今回の解析はいずれも断片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、経時的変化を評価する必要がある。

表1 遺伝子多型の分布(検診群および糖尿病性腎症病期別)

	検診群		DM群		正常群		微量		顕性		検診群 vs DM群		検診群 vs正常		検診群 vs微量		検診群 vs顕性		DM3群 内比較		正常 vs 微量		正常 vs 顕性		正常 vs 微量・顕性		
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Mn-SOD																											
CC	1.8%	4	2.0%	4	1.3%	1	1.8%	1	3.0%	2	0.902	0.680	0.742	0.916	0.840	0.555	0.810	0.634									
CT	21.6%	49	20.8%	41	19.7%	15	23.6%	13	19.7%	13																	
TT	76.7%	174	77.2%	152	78.9%	60	74.5%	41	77.3%	51	(C+C/TとTの2群として比較)																
NADH/NADPH																											
CC	79.5%	175	83.2%	163	76.0%	57	87.3%	48	87.9%	58	0.345	0.517	0.191	0.126	0.114	0.101	0.066	0.037									
CT	18.6%	41	16.8%	33	24.0%	18	12.7%	7	12.1%	8																	
TT	1.8%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	(CとC/T+Tの2群として比較)																
vWF(1051)																											
AA	22.1%	50	23.0%	45	20.0%	15	25.5%	14	24.2%	16	0.151	0.543	0.189	0.357	0.885	0.585	0.780	0.607									
AG	54.9%	124	46.4%	91	50.7%	38	41.8%	23	45.5%	30																	
GG	23.0%	52	30.6%	60	29.3%	22	32.7%	18	30.3%	20																	

表2 HLA:DR12の有無別各要因の比較

	HLA DR12		p
	(+)	(-)	
性別			
男	50.0	56.3	0.627
女	50.0	43.7	
血糖管理			
HbA1c<8.0%	56.3	52.5	0.771
HbA1c≥8.0%	43.8	47.5	
糖尿病罹病期間			
20年未満	93.8	80.9	0.200
20年以上	6.3	19.1	
高血圧			
あり	56.3	66.1	0.426
なし	43.8	33.9	
高TCHO血症			
あり	50.0	68.1	0.140
なし	50.0	31.9	
高TG血症			
あり	37.5	45.6	0.532
なし	62.5	54.4	
低HDL-C血症			
あり	0.0	16.6	0.077
なし	100.0	83.4	
Lp(a)			
≥40mg/dl	18.8	18.8	1.000
<40mg/dl	81.3	81.3	
リポ蛋白分画電気泳動度比			
≥44.5%	18.8	34.9	0.191
<44.5%	81.3	65.1	
PA-I/tPA			
≥7.0	6.7	8.7	0.783
<7.0	93.3	91.3	
vWF			
≥155%	53.3	57.9	0.730
<155%	46.7	42.1	
Fibrinogen			
≥400mg/dl	0.0	13.7	0.126
<400mg/dl	100.0	86.3	

数値は%

	HLA DR12				p
	(+)		(-)		
年齢(歳)	56.6	(9.1)	56.4	(7.6)	0.946
Hb A1C (%)	7.9	(1.9)	7.9	(1.4)	0.978
糖尿病罹病期間 (年)	14.1	(4.0)	15.7	(6.9)	0.342
収縮期血圧 (mmHg)	134.3	(22.1)	134.1	(18.7)	0.966
拡張期血圧 (mmHg)	77.3	(10.1)	76.7	(10.4)	0.831
T-CHO (mg/dl)	201.8	(41.0)	205.0	(44.0)	0.779
TG (mg/dl)	92.4	(56.3)	125.3	(98.4)	0.191
HDL-C (mg/dl)	62.4	(11.0)	55.4	(16.9)	0.103
Lp(a) (mg/dl)	32.0	(30.4)	25.4	(24.2)	0.312
リポ蛋白分画電気 泳動度比(%)	41.2	(3.9)	43.4	(4.1)	0.038
PA-I/tPA	3.59	(2.7)	3.81	(2.8)	0.776
vWF (%)	149.6	(53.4)	175.2	(63.5)	0.132
Fibrinogen (mg/dl)	279.1	(50.6)	308.2	(79.2)	0.164

数値は平均値(標準偏差)

表3 NADH/NADPH遺伝子多型別各要因の比較

	NADH/NADPH		p	NADH/NADPH		p		
	C	C/T		C	C/T			
性別				年齢(歳)	56.4 (7.9)	55.8 (7.5)	0.656	
男	57.1	57.6	0.956	Hb A1C (%)	7.9 (1.5)	7.7 (1.2)	0.345	
女	42.9	42.4		糖尿病罹病期間(年)	15.6 (6.7)	15.4 (5.6)		0.860
血糖管理				収縮期血圧(mmHg)	134.4 (18.8)	134.8 (16.7)	0.915	
HbA1c<8.0%	54.0	57.6	0.706	拡張期血圧(mmHg)	76.5 (10.3)	78.5 (8.3)	0.284	
HbA1c≥8.0%	46.0	42.4		T-CHO (mg/dl)	205.9 (44.4)	201.5 (37.5)		0.597
糖尿病罹病期間				TG (mg/dl)	127.8 (102.0)	104.0 (64.1)	0.200	
20年未満	82.2	84.8	0.715	HDL-C (mg/dl)	55.1 (15.3)	60.5 (22.4)	0.091	
20年以上	17.8	15.2		Lp(a) (mg/dl)	26.3 (23.9)	25.2 (30.1)		0.822
高血圧				リポ蛋白分画電気泳動度比(%)	43.5 (4.1)	42.5 (4.0)	0.226	
あり	65.0	69.7	0.606	PA-I/tPA	3.66 (2.7)	0.92 (2.8)	0.627	
なし	35.0	30.3		vWF (%)	172.5 (64.6)	167.5 (49.3)		0.674
高TCHO血症				Fibrinogen (mg/dl)	303.1 (76.4)	311.6 (75.4)	0.560	
あり	70.6	54.5	0.073	数値は平均値(標準偏差)				
なし	29.4	45.5		低HDL-C血症				
高TG血症				あり	14.8	15.2	0.961	
あり	46.0	33.3	0.181	なし	85.2	84.8		
なし	54.0	66.7		Lp(a)				
低HDL-C血症				≥40mg/dl	20.4	9.4	0.144	
あり	14.8	15.2	0.961	<40mg/dl	79.6	90.6		
なし	85.2	84.8		リポ蛋白分画電気泳動度比				
Lp(a)				≥44.5%	36.1	25.8	0.269	
≥40mg/dl	20.4	9.4	0.144	<44.5%	63.9	74.2		
<40mg/dl	79.6	90.6		PA-I/tPA				
リポ蛋白分画電気泳動度比				≥7.0	8.6	9.1	0.934	
≥44.5%	36.1	25.8	0.269	<7.0	91.4	90.9		
<44.5%	63.9	74.2		vWF				
PA-I/tPA				≥155%	55.6	60.6	0.594	
≥7.0	8.6	9.1	0.934	<155%	44.4	39.4		
<7.0	91.4	90.9		Fibrinogen				
vWF				≥400mg/dl	11.7	15.2	0.585	
≥155%	55.6	60.6	0.594	<400mg/dl	88.3	84.8		
<155%	44.4	39.4		数値は%				
Fibrinogen								
≥400mg/dl	11.7	15.2	0.585					
<400mg/dl	88.3	84.8						

数値は%

表4 微量アルブミン尿＋顕性腎症(尿中アルブミン>30mg/gCr)に対するオッズ比

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)						
	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value				
性別[女]	0.623	0.280	1.351	0.236	0.648	0.298	1.375	0.264	0.603	0.284	1.252	0.180	0.577	0.282	1.154	0.125
年齢[10歳増加]	0.889	0.535	1.478	0.650	0.869	0.536	1.410	0.570	0.901	0.556	1.461	0.672	0.834	0.529	1.315	0.434
HbA1C≥8.0%	1.938	0.897	4.261	0.094	2.146	1.027	4.574	0.044	1.814	0.886	3.767	0.105	1.995	1.015	3.982	0.047
罹病期間[20年以上]	3.062	0.962	11.333	0.071	3.411	1.111	12.291	0.043	2.248	0.822	6.766	0.128	2.354	0.916	6.575	0.086
高血圧[あり]	3.105	1.426	7.004	0.005	3.645	1.706	8.105	0.001	3.405	1.640	7.308	0.001	3.768	1.880	7.803	<0.001
HDL-C<40mg/dl	2.238	0.677	8.482	0.205	1.952	0.632	6.630	0.258	2.073	0.711	6.581	0.195	2.351	0.861	6.904	0.104
Lp(a)≥40mg/dl	2.295	0.802	7.028	0.131	1.899	0.693	5.508	0.222	3.087	1.134	9.154	0.033	2.631	1.025	7.265	0.051
リポ蛋白泳動比≥45.5%	2.829	1.189	7.084	0.021	2.816	1.226	6.790	0.017	2.712	1.227	6.265	0.016	2.484	1.178	5.431	0.019
PA-I/tPA比≥7	7.136	1.375	57.886	0.033	6.698	1.355	53.065	0.035	7.367	1.526	55.644	0.023	4.027	1.007	20.837	0.064
vWF[50%増加]	1.382	0.978	1.954	0.067	1.368	0.983	1.904	0.063	1.329	0.976	1.809	0.071	1.339	1.000	1.794	0.050
Fibrinogen[100mg/dl増加]	2.184	1.115	4.275	0.023	2.224	1.152	4.293	0.017	2.072	1.127	3.809	0.019	2.053	1.146	3.680	0.016
HLA[DR12]	0.562	0.138	2.034	0.393					0.466	0.117	1.650	0.251				
NADH/NADPH[C]	2.930	1.095	8.251	0.035	2.688	1.047	7.180	0.043								

表5 顕性腎症(尿中アルブミン>300mg/gCr)に対するオッズ比

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)						
	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value				
性別[女]	0.361	0.151	0.823	0.018	0.397	0.177	0.858	0.021	0.384	0.169	0.839	0.019	0.413	0.193	0.860	0.020
年齢[10歳増加]	0.888	0.525	1.503	0.658	0.888	0.542	1.455	0.638	0.967	0.583	1.603	0.896	0.941	0.582	1.520	0.803
HbA1C≥8.0%	1.098	0.475	2.508	0.825	1.136	0.524	2.449	0.745	1.077	0.496	2.318	0.850	1.130	0.547	2.323	0.739
罹病期間[20年以上]	1.628	0.578	4.593	0.354	1.770	0.663	4.738	0.252	1.280	0.494	3.263	0.606	1.447	0.587	3.517	0.416
高血圧[あり]	3.810	1.576	10.037	0.004	4.359	1.848	11.280	0.001	3.580	1.548	8.988	0.004	4.137	1.827	10.226	0.001
HDL-C<40mg/dl	1.897	0.637	5.745	0.250	1.767	0.623	5.026	0.282	1.813	0.654	5.034	0.250	1.724	0.649	4.542	0.269
Lp(a)≥40mg/dl	5.254	1.806	16.686	0.003	3.839	1.445	10.695	0.008	4.021	1.503	11.352	0.007	3.405	1.369	8.741	0.009
リポ蛋白泳動比≥45.5%	1.658	0.713	3.853	0.237	1.547	0.693	3.432	0.282	2.084	0.955	4.587	0.065	1.962	0.938	4.123	0.073
PA-I/tPA比≥7	1.328	0.309	5.724	0.700	1.077	0.272	4.089	0.914	1.653	0.396	6.805	0.483	1.135	0.303	3.994	0.846
vWF[50%増加]	1.745	1.248	2.442	0.001	1.688	1.230	2.317	0.001	1.591	1.171	2.162	0.003	1.570	1.168	2.112	0.003
Fibrinogen[100mg/dl増加]	2.296	1.265	4.169	0.006	2.401	1.367	4.219	0.002	2.275	1.299	3.982	0.004	2.378	1.385	4.084	0.002
HLA[DR12]	0.131	0.006	1.004	0.099					0.160	0.007	1.108	0.121				
NADH/NADPH[C]	2.201	0.702	7.722	0.193	2.003	0.712	6.198	0.204								

表6 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				
	0.376			0.375			0.359									
R2乗	1.023	2.226	0.46	0.646	1.166	2.168	0.54	0.591	0.734	2.109	0.35	0.728	1.112	2.038	0.55	0.586
切片	-0.266	0.142	-1.87	0.063	-0.257	0.136	-1.88	0.062	-0.240	0.137	-1.76	0.081	-0.250	0.129	-1.94	0.054
性別[女]	-0.021	0.018	-1.16	0.248	-0.023	0.017	-1.37	0.172	-0.020	0.017	-1.15	0.254	-0.024	0.017	-1.44	0.151
年齢	0.087	0.143	0.61	0.543	0.095	0.136	0.70	0.485	0.057	0.135	0.42	0.676	0.089	0.127	0.70	0.484
HbA1C \geq 8.0%	0.436	0.185	2.35	0.020	0.462	0.177	2.61	0.010	0.342	0.174	1.96	0.052	0.414	0.163	2.54	0.012
罹病期間[20年以上]	0.525	0.145	3.62	<.0001	0.567	0.140	4.05	<.0001	0.541	0.139	3.89	<.0001	0.572	0.132	4.34	<.0001
高血圧[あり]	-0.018	0.008	-2.12	0.036	-0.019	0.008	-2.30	0.023	-0.018	0.008	-2.27	0.025	-0.020	0.008	-2.57	0.011
HDL-C	0.470	0.184	2.55	0.012	0.408	0.177	2.31	0.022	0.491	0.175	2.80	0.006	0.473	0.165	2.87	0.005
Lp(a) \geq 40mg/dl	6.033	3.640	1.66	0.099	6.647	3.528	1.88	0.061	7.024	3.463	2.03	0.044	7.364	3.345	2.20	0.029
リポ蛋白分画電気泳動比	0.528	0.248	2.13	0.035	0.470	0.238	1.98	0.049	0.575	0.246	2.34	0.021	0.397	0.228	1.74	0.083
PA-I/tPA比 \geq 7	0.007	0.002	2.91	0.004	0.007	0.002	3.02	0.003	0.007	0.002	3.00	0.003	0.007	0.002	3.10	0.002
vWF	0.007	0.002	3.43	0.001	0.007	0.002	3.72	<.0001	0.007	0.002	3.55	0.001	0.007	0.002	3.79	<.0001
Fibrinogen	-0.460	0.245	-1.87	0.063	-0.485	0.242	-2.01	0.047	-0.485	0.242	-2.01	0.047	-0.485	0.242	-2.01	0.047
HLA[DR12]	0.295	0.185	1.59	0.113	0.318	0.176	1.81	0.073	0.318	0.176	1.81	0.073	0.318	0.176	1.81	0.073
NADH/NADPH[C]																

|

∞

|

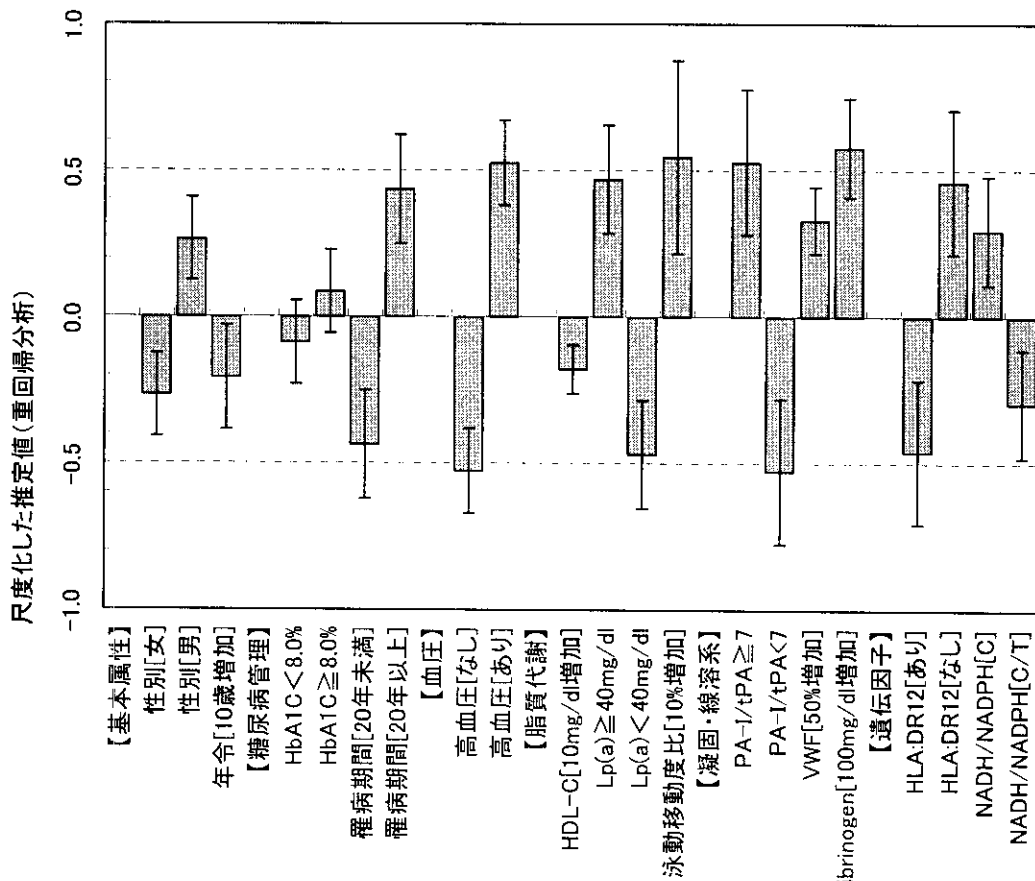


図1 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
(HLA-DR12とNADH/NADPHを含むモデル, $R^2 = 0.398$)

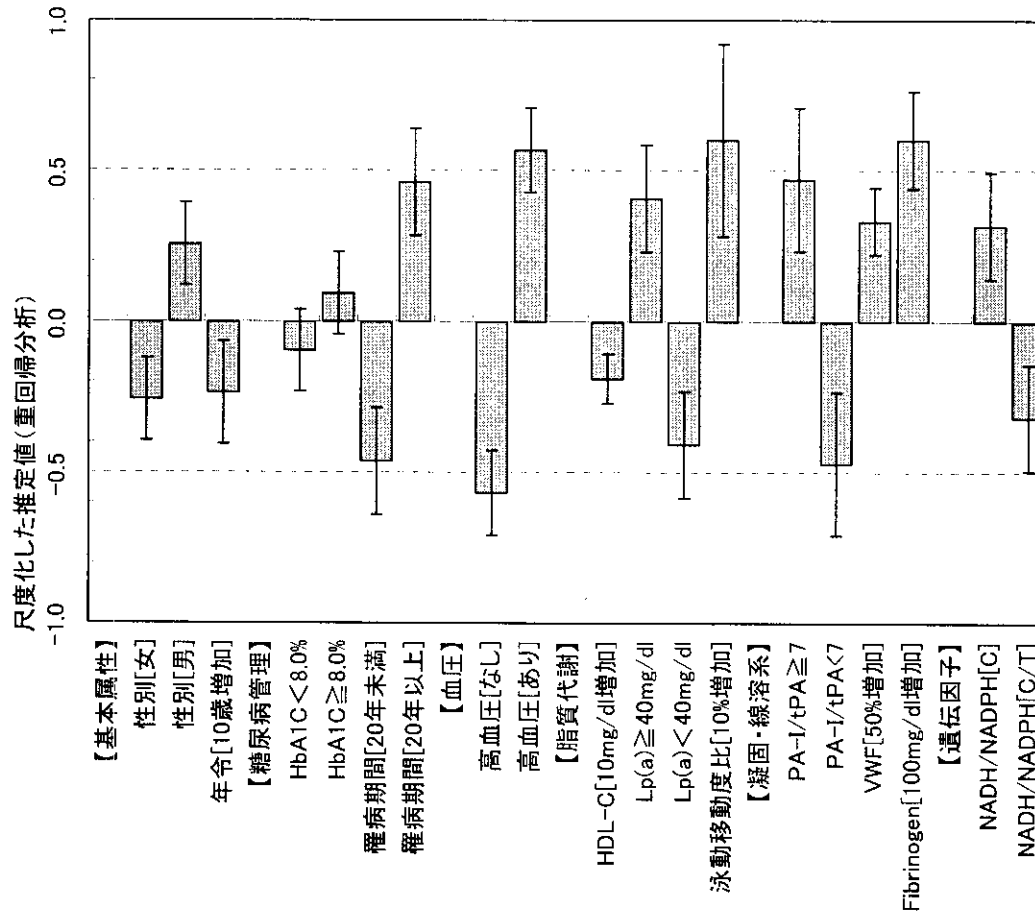


図2 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
(NADH/NADPHのみを含むモデル, $R^2 = 0.376$)

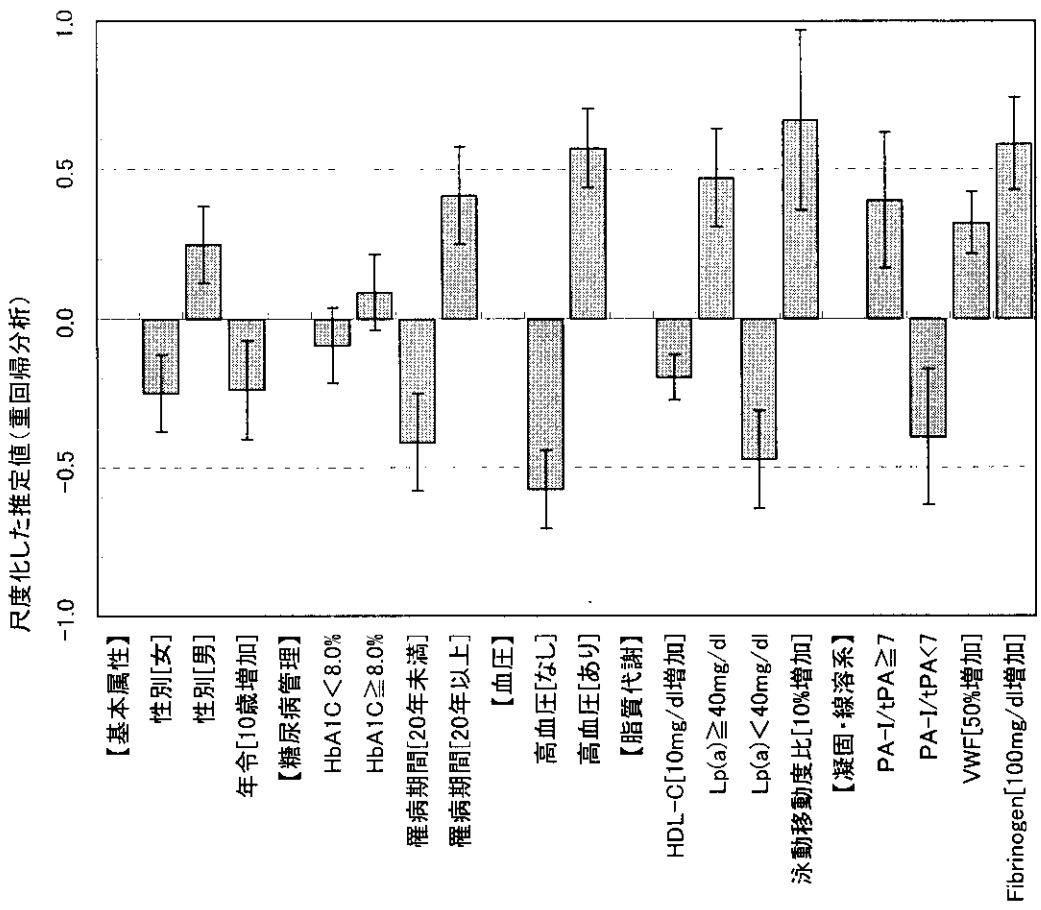


図4 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
(遺伝因子を含まないモデル, R² = 0.359)

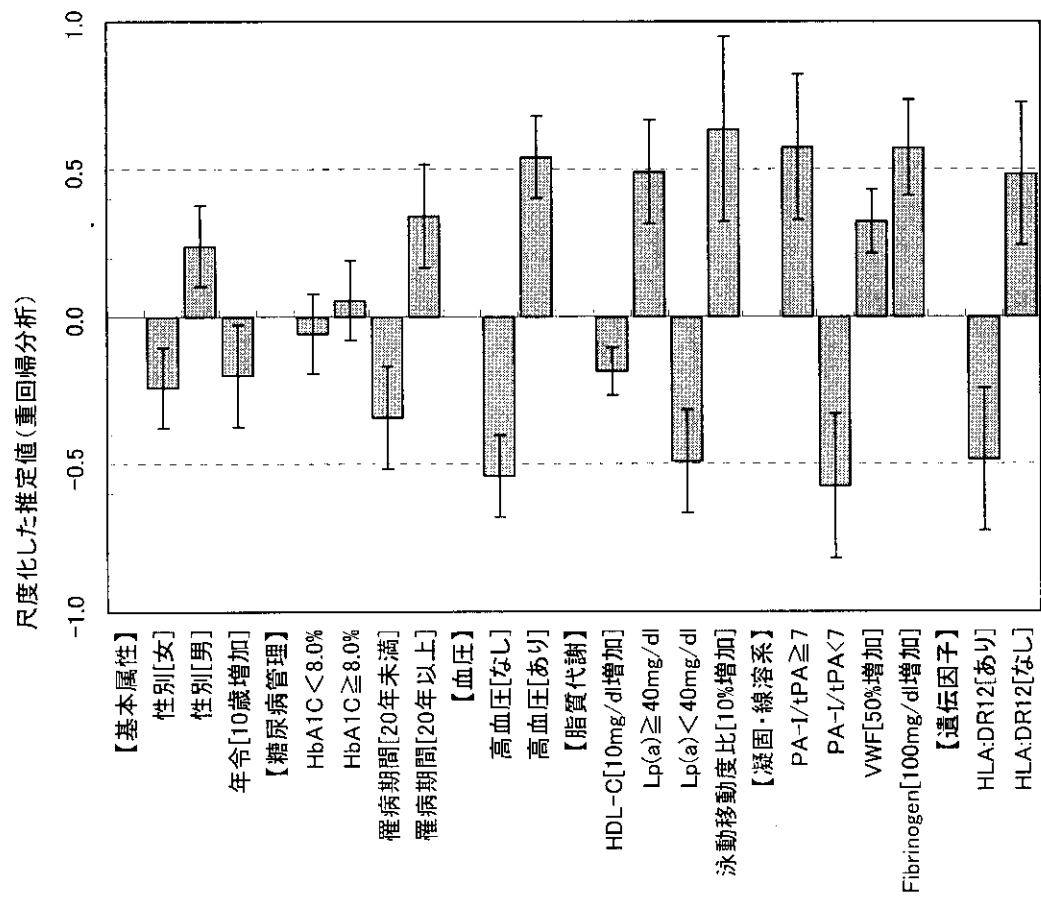


図3 尿中アルブミン量を従属変数とする重回帰分析結果
(HLA:DR12のみを含むモデル, R² = 0.375)

表7 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

	尿中IV型コラーゲン量		p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$ (%)	$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$ (%)	
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	

表8 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	6.5	5.36	5.4	0.206

	尿中IV型コラーゲン量		p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$ (%)	$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$ (%)	
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
< 40mg/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9 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	4.61	9.03	3.82	0.183
血漿PA-I(ng/ml)	36.4	37.1	32.7	24.9	0.383
PA-I/tPA	3.63	2.66	3.97	3.29	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

	尿中IV型コラーゲン量		p
	>7.6 $\mu\text{g/g Cr}$ (%)	$\leq 7.6 \mu\text{g/g Cr}$ (%)	
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	

表10 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
1/血清クレアチニン	1.37	0.48	1.58	0.45	<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

表11 尿中IV型コラーゲン量糖尿病治療状況の比較(%)

	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	
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

表12 尿中IV型コラーゲン量血圧管理状況の比較(%)

	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	
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

表13 尿中IV型コラーゲン量別食事栄養調査の比較

	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	
食事調査					
エネルギー摂取量	1557	362	1577	310	0.768
食塩相当量	10.3	3.9	9.8	2.9	0.398
蛋白質摂取量	68.4	18.0	71.3	18.3	0.415
蛋白質摂取量/kg	1.177	0.341	1.278	0.395	0.168
脂質	41.0	13.5	42.5	14.9	0.599
糖質	218.4	53.7	218.0	37.7	0.970
カルシウム	609.1	230.1	577.9	189.1	0.446
カルシウム/kg	10.5	4.2	10.5	4.2	0.991
リン	995.4	285.6	1012.0	245.6	0.749
リン/kg	17.2	5.4	18.2	5.7	0.343
カリウム	2943	959	2959	764	0.920
カリウム/kg	50.9	17.8	53.4	17.5	0.484
飽和脂肪酸	9214	3209	10125	3879	0.203
飽和脂肪酸/kg	156.7	53.1	183.8	79.8	0.051
一価不飽和脂肪酸	12736	5181	13635	5516	0.397
一価不飽和脂肪酸/kg	215.3	83.0	244.1	102.1	0.124
多価不飽和脂肪酸	10875	3900	10932	4024	0.942
多価不飽和脂肪酸/kg	184.9	65.0	194.4	72.3	0.489
MS比	1.400	0.367	1.368	0.290	0.620
PS比	1.246	0.397	1.140	0.362	0.156
パルミチン酸	597.1	245.1	636.7	336.4	0.504
オレイン酸	11285	4802	12271	5112	0.316
リノール酸	8159	3052	8348	3233	0.762
リノレン酸	1683	1289	1551	778	0.513
アラキドン酸	11.0	4.8	11.4	4.6	0.669
イコサペンタエン酸	34.4	23.0	30.0	22.7	0.330
ドコサヘキサ酸	43.0	28.6	40.1	32.8	0.638
Ile	2813	754	2907	839	0.550
Leu	4870	1301	5112	1303	0.348
Lys	3998	1180	4332	1347	0.187
Met	1428	376	1531	433	0.205
Cys	1008	270	1054	237	0.354
Phe	2844	762	2984	709	0.333
Tyr	2145	586	2277	555	0.243
Thr	2464	662	2619	705	0.257
Trp	761.4	202.1	801.6	194.2	0.303
Val	3337	879	3520	861	0.289
His	2006	600	2129	730	0.358
Arg	3755	1026	3940	1012	0.358
Ala	3144	837	3322	891	0.300
Asp	5998	1612	6253	1577	0.417
Glu	11634	3194	12244	3116	0.327
Gly	2675	755	2787	780	0.458
Pro	3566	1109	3819	1089	0.242
Ser	2959	820	2985	699	0.857
SAA	2436	637	2585	653	0.244
AAA	4990	1343	5261	1254	0.288
必須アミノ酸:EAA	25281	6964	26960	7299	0.235
不必須アミノ酸:NEAA	35734	9273	37326	9417	0.389
EAA/NEAA	0.721	0.029	0.726	0.036	0.411
アミノ酸スコア:AAスコア	99.4	17.2	100.7	17.1	0.694
Agr/TP	55.1	4.8	55.5	4.9	0.676
ARG/EAA	0.151	0.031	0.149	0.029	0.691

表14 尿中IV型コラーゲン量別一日尿排泄量の比較

	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	
尿中Na (g/day)	4.38	1.95	3.84	1.44	0.094
尿中カリウム (g/day)	2.37	1.30	2.14	0.89	0.268
尿中Ca (g/day)	0.147	0.103	0.177	0.122	0.171
尿中リン (g/day)	0.682	0.332	0.667	0.244	0.779
尿中蛋白 (g/day)	0.903	1.887	0.530	1.437	0.240
EPI (g/day)	62.2	25.9	62.4	19.4	0.966
ENI	11.2	5.0	9.8	3.7	0.094
Ccr (ml/min/1.48m ²)	91.6	40.9	99.9	32.4	0.234

表15 遺伝子多型の分布(検診群および糖尿病性腎症病期別)

	検診群		DM群		尿中IV型コラーゲン				検診群 vs DM群		検診群 vs >7.6 μg/g Cr		検診群 vs ≤7.6 μg/g Cr		
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	P
					>7.6 μg/g Cr	≤7.6 μg/g Cr			vs ≤7.6 μg/g Cr	>7.6 μg/g Cr	≤7.6 μg/g Cr	>7.6 μg/g Cr	≤7.6 μg/g Cr		
ACE (Intron 16)															
II	38.2%	87	36.5%	72	39.3%	35	34.3%	37	0.012	0.009	0.182	0.574			
DI	50.0%	114	41.1%	81	41.6%	37	40.7%	44							
DD	11.8%	27	22.3%	44	19.1%	17	25.0%	27							
ATTIR(A1166→C)															
AA	83.8%	191	84.2%	160	87.2%	75	81.7%	85	0.903	0.645	0.450	0.303			
AC	16.2%	37	15.8%	30	12.8%	11	18.3%	19							
ec-NOS(Glu298Asp,Exon7)															
AA	89.5%	204	89.3%	176	85.4%	76	92.6%	100	0.964	0.363	0.309	0.103			
Aa	10.5%	24	10.7%	21	14.6%	13	7.4%	8							
ec-NOS(T-786→C)															
TT	83.3%	190	85.1%	148	87.0%	67	83.5%	81	0.640	0.970	0.443	0.519			
TC/CC	16.7%	38	14.9%	26	13.0%	10	16.5%	16							
TGFβ 1(T→C[Leu10→Pro])															
TT	29.4%	67	26.1%	48	20.2%	17	31.0%	31	0.745	0.592	0.214	0.095			
CT	46.5%	106	49.5%	91	48.8%	41	50.0%	50							
CC	24.1%	55	24.5%	45	31.0%	26	19.0%	19							
HLA:DR12															
無し	89.0%	203	91.9%	182	90.9%	80	92.7%	102	0.314	0.284	0.625	0.641			
有り	11.0%	25	8.1%	16	9.1%	8	7.3%	8							
Mn-SOD															
CC	1.8%	4	2.0%	4	3.4%	3	0.9%	1	0.925	0.486	0.320	0.151			
CT	21.6%	49	20.9%	41	14.8%	13	25.9%	28							
TT	76.7%	174	77.0%	151	81.8%	72	73.1%	79							
NADH/NADPH(p22 phox, C242T)															
CC	79.5%	175	83.1%	162	87.5%	77	79.4%	85	0.358	0.982	0.102	0.135			
CT	18.6%	41	16.9%	33	12.5%	11	20.6%	22							
TT	1.8%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0							
vWF(-1051)															
AA	22.1%	50	23.1%	45	23.9%	21	22.4%	24	0.137	0.263	0.267	0.970			
AG	54.9%	124	46.2%	90	45.5%	40	46.7%	50							
GG	23.0%	52	30.8%	60	30.7%	27	30.8%	33							

表16 尿中IV型コラーゲン高値(>7.6 μg/g Cr)に対するオッズ比

項	4種の遺伝子多型を含むモデル (n = 158)			TGFβ1のみを含むモデル (n = 169)			遺伝子多型を含まないモデル (n = 201)			
	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value	オッズ比	95%信頼区間	p value	
性別[女]	0.273	0.117	0.605	0.299	0.135	0.631	0.367	0.187	0.701	0.003
年齢[10歳増加]	0.908	0.558	1.476	0.820	0.544	1.237	0.889	0.504	1.402	0.345
HbA1C ≥ 8.0%	1.556	0.732	3.334	1.555	0.764	3.189	1.193	0.635	2.237	0.582
罹病期間[20年以上]	1.249	0.471	3.312	1.231	0.488	3.108	1.206	0.527	2.742	0.655
高血圧[あり]	1.353	0.619	3.010	1.418	0.680	2.999	1.394	0.721	2.740	0.327
HDL-C < 40mg/dl	1.460	0.523	4.125	1.155	0.434	3.036	1.170	0.485	2.790	0.724
Lp(a) ≥ 40mg/dl	7.197	2.416	24.623	7.423	2.669	23.335	4.180	1.809	10.219	0.001
泳動比 ≥ 45.5%	1.093	0.489	2.432	1.370	0.638	2.960	1.184	0.605	2.310	0.620
PA-I/tPA比 ≥ 7	0.792	0.191	3.233	0.883	0.209	3.667	1.075	0.330	3.390	0.902
vWF ≥ 155%	2.243	1.063	4.810	2.502	1.231	5.195	2.505	1.332	4.807	0.005
Fibrinogen ≥ 400mg/dl	2.376	0.736	8.027	2.201	0.704	7.171	2.623	0.904	7.976	0.079
TGFβ1										
TT	1.000			1.000						
CT	0.840	0.306	2.288	0.738	0.285	1.884				0.734
CC	3.363	1.088	10.893	3.517	1.193	10.833				0.038
ecNOS[Aa]	1.379	0.409	4.746							
Mn-SOD2[TT]	1.426	0.568	3.682							
NADH/NADPH[CC]	1.557	0.580	4.404							

研究要旨

国立病院・療養所腎疾患ネットワーク「腎ネット」で構築している糖尿病患者のデータベースをもとに糖尿病性腎症の発症進展における遺伝因子の関与を検討した。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・アンジオテンシン系(RA系)因子、RA系以外の血圧関連因子、酸化的ストレス関連因子、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、免疫因子に大別し、各因子から計11の遺伝子多型を選び、糖尿病性腎症発症進展への関与を検討した。その結果、TGFβ1のT alleleの存在(CT又はTT)、NADH/NADPH oxidaseのT allele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。これらに結果は、TGFβ1、酸化ストレス、免疫系が糖尿病性腎症発症進展に関与することの傍証になりえるとともに、テーラーメイド医療をも考慮した治療指針の作成のために有用と考えられる。

A. 研究目的

日本透析医学会の報告によると現在糖尿病性腎症は新規透析導入の原因疾患の中で最も多い疾患となっている。従って糖尿病性腎症の発症進展様式を解明し、その進展阻止のための治療指針を作成する必要がある。一般に糖尿病性腎症の発症進展には、血糖・血圧管理などの環境因子とともに、遺伝因子の関与が想定されている。この遺伝因子の検討は、糖尿病性腎症の病態解明に有用であるのみならず、テーラーメイド医療を前提とした治療指針作成のためには必須の事である。本研究は国立病院・療養所腎疾患ネットワーク「腎ネット」で構築している糖尿病患者のデータベースをもとに糖尿病性腎症の発症進展における遺伝因子の関与を検討する事を目的とする。

B. 研究方法

【対象】平成10年から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52の国立病院・療養所・医療センターより登録された年齢、性、糖尿病罹病期間、糖尿病治療内容に有意差を認めない日本人2型糖尿病患者計234人。この登録患者を正常アルブミン尿群(正常群)92人、微量アルブミン尿群(微量群)70人、顕性腎症群(顕性群)72人の3群に分けて比較した。コントロールとして遺伝子解析に対し文書承諾を得た国立佐倉病院職員228人(検診群)の遺伝子を解析した。

【解析遺伝子】糖尿病性腎症発症進展に関与する因子を、レニン・アンジオテンシン系(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、免疫因子に大別し、過去の報告をもとに解析する遺伝子多型 (SNPs) を下記のように決定した。

RA 系

アンギオテンシン変換酵素 (ACE) :
insertion/deletion 多型

アンギオテンシン II 受容体 (AT1R) :
A1166C

RA 系以外の血圧関連因子

血管内皮型 NO 合成酵素 (ecNOS) :
promotor T-786C
exon 7 Glu298Asp

酸化ストレス関連因子

NADH/NADPH oxidase p22 phox : C242T
Mn-Superoxide dismutase (Mn-SOD) : C47T

細胞外器質関連因子

Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1) :
Leu10Pro

凝固線溶系因子

von Willebrand Factor (vWF) :
promotor G-1151A

脂質代謝・肥満関連因子

apolipoprotein B (apo B) : C \rightarrow T
PPAR γ : C \rightarrow G

免疫因子

HLA class II DR

【遺伝子多型解析方法】

restriction fragment length polymorphism (RFLP)法、invador 法を用いた。

【統計】

統計ソフト SPSS (ver. 10) を用いた。各群の遺伝子頻度の比較はカイ自乗検定および年齢、性を投入した多変量ロジスティック解析 (強制投入法) にて行った。

【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、倫理委員会にて承認を得た。国立佐倉病院職員の遺伝子解析においても同様の手続きをとった。

C. 研究結果

【遺伝子多型の分布】

解析各遺伝子の遺伝子多型の分布 (図 1-図 10) とカイ自乗検定による検診群および糖尿病性腎症各病期間の比較の結果 (表 1) を示す。さらに、HLA class II DR の分布およびカイ自乗検定による比較結果 (表 2) を示す。まず、検診群との比較であるが ACE のみが検診群と患者群で有意差を認めた。すなわち、ACE の DD は検診群に対し微量群、顕性群 ($p < 0.05$)、全糖尿病群 ($p < 0.01$) で有意に多かった。次に糖尿病性腎症各病期間の比較であるが、TGF β 1 の CC が顕性群で正常群に比し有意に多かった ($p < 0.05$)。また、NADH/NADHP oxidase の CC は微量+顕性群で正常群に比し有意に多かった ($p < 0.05$)。HLA class II では、DR12、DR14 保有者が腎症発症者で有意に少なかった (DR12 : 正常 vs 顕性で $p < 0.05$ 、DR14 : 正常 vs 顕性、正常 vs 微量+顕性で $p < 0.05$)。

次に今回解析した各遺伝子多型および HLA class II で関与の可能性のあった DR12 と DR14 につき、遺伝子型とともに年齢と性を強制投入した多変量ロジスティック解析を行った。表 3 に正常群と微量群、表 4 に正常群と顕性群、表 5 に正常群と微量+顕性群を従属変数とした場合の解析結果をまとめる。その結果、正常群と微量群の比較では有意な遺伝子はなかったが、正常群と顕性群では TGF β 1 と HLA DR12 が、正常群と微量+顕性群の比較では TGF β 1、NADH/NADPH