

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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

(H14-効果(生活)-019)

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山 田 研 一

平成 15 (2003) 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……………	1
それに基づく治療指針作成に関する研究	
山田 研一	
II. 分担研究報告書	
1. 難治性腎疾患の病態と管理……………	18
糖尿病性腎症の進展抑制に対する Angiotensin 受容体拮抗薬と Angiotensin converting enzyme inhibitor の作用比較-クロスオーバー試験での比較-	
齋藤 康	
2. 難治性腎疾患の病態と管理……………	20
今井 潤	
3. 難治性腎疾患の病理・病態と治療……………	21
腎ネットワークを活用した半月体形成性腎炎（急速進行性糸球体腎炎症候群） 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	
木田 寛	
4. 難治性腎疾患の遺伝子解析……………	30
安田 和基	
5. 難治性腎疾患の疫学・統計……………	32
難治性腎疾患の経年変化に関する疫学・統計	
島 正之	
6. 糖尿病性腎症のデータベース作成・解析……………	49
糖尿病性腎症 Study-Ang II Project-	
全国中核病院での糖尿病性腎症管理の現状に関する研究	
西村 元伸	
7. IgA 腎症のデータベース作成・解析……………	66
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	
吉村 光弘	
8. 酸化ストレスの分子機構の解明……………	70
ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、正常ヒトメサンギウム細胞 (NHMC) および健常者末梢リンパ球細胞 (LC) におけるアンギオテンシン II による NADPH oxidase 遺伝子変動の解析	
武 玉萍	
9. 難治性腎疾患の疫学と病態解析……………	71
糖尿病性腎症患者のビタミン摂取状況について	
松田 利恵子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	73

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

平成 14 年度総括研究報告書

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

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の解析の上に、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。

本研究は、〔I〕構築された全国国立病院・療養所ネットワークシステム（HOSPnet）活用による Case-Control Study、〔II〕同ネットワークシステムをも活用した、難治性腎疾患（代表的疾患として糖尿病性腎症と IgA 腎症を対象）に対する個人の病態特性に合った治療法の開発を目指す Prospective Study、及び〔III〕成人 IgA 腎症に対するオープンスタディよりなる。

〔I〕Case-Control Study： 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ない、日本人 2 型糖尿病患者 218 例を対象とした。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。

1) 横断解析： 日本人 2 型糖尿病性腎障害の病態特性として、糖代謝異常、酸化ストレス亢進、候補遺伝子多型の関与のもと、インスリン抵抗性肥満、dyslipidemia、高血圧の存在、凝固系異常、更に腎・血管内皮障害、細胞外基質増生が有意に認められた（昨年度までの報告書）。今年度は、腎機能と、活性化 Mφ の指標として CC/CXC ケモカイン（CC ケモカイン：IL₆, MCP-1, MIP-1α、CXC ケモカイン：IL₈, Mig, ENA78）及び Fbn 排泄を検討し、尿 CXC ケモカイン排泄は、腎機能・尿 Fbn 排泄と相関していた。更に、食事・栄養摂取状況調査により、①糖尿病性腎症の病期進展に伴い、抗酸化効果を有する栄養素や野菜類の摂取減少がみられた。ビタミン E は病期進展群で所要量に満たない状況であった。②抗酸化作用をもつ栄養素摂取量と血管内皮細胞障害関連因子及び脂質代謝因子にそれぞれ強い相関関係がみられた。野菜、抗酸化ビタミンの摂取減少や栄養摂取不均衡が、日本人 2 型糖尿病性腎症の病態に強く関与している可能性が示唆された。更に、食事アミノ酸摂取のうち、特にプロリン摂取量は、腎機能と正の相関が認められ、腎細胞外基質代謝と腎機能との相関性が示唆された。

2) 2年間の経過観察：登録症例 218 例のうち、1 年目 175 例が、又 2 年目（平成 14 年 11 月集計時）118 例が経過観察された。1 年目で正常アルブミン尿群 71 例のうち 11 例（15.5%）が微量アルブミン尿に、また、微量アルブミン尿群 46 例のうち 9 例（19.6%）が顕性腎症に、顕性腎症群（S-Cr<2.0mg/dl）58 例のうち 9 例（15.5%）が透析導入を含め、S-Cr>2.0 mg/dl に悪化（悪化群）した。また、尿中IV型コラーゲン排泄を指標にした場合、登録時尿中IV型コラーゲン排泄正常群（ $\leq 7.6 \mu\text{g/gCr}$ ）は 1 年目で 23.6%が高値排泄（ $>7.6 \mu\text{g/gCr}$ ）になり、登録時高値群のうち 14.5%が悪化群になった。観察 2 年目では、正常アルブミン尿群のうち 12.8%が微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿群のうち 27.6%が顕性腎症に、顕性腎症群のうち 9.5%が悪化した。前記の病態特性として挙げた高血圧の存在、血糖管理状況、dyslipidemia、凝固系亢進は、病態と同時に進展危険因子となる可能性が示唆された。

更に、顕性腎症群のうち、経過 1 年次悪化群は、登録時、尿 Mig 排泄、尿 Fbn 排泄が他群（1 年次改善群や不変群）に比較し、すでに有意に高値であり、尿 Mig 排泄及び尿 Fbn 排泄が顕性腎症の進展・悪化因子になる可能性を示唆された。

〔II〕Prospective Study：糖尿病性顕性腎症及び IgA 腎症に対して、ARB 長期投与による腎機能に対する個体反応性の相違に関する病因・病態を、環境因子と遺伝因子の両面から解析する研究が、参加各施設の倫理委員会承認を得て開始された。平成 14 年 12 月現在、糖尿病性腎症 20 例、IgA 腎症 17 例が登録された。

〔III〕成人 IgA 腎症オープンスタディ：国立病院・療養所腎ネット（IgA 腎症）には、成人 IgA 腎症 1213 例、小児 IgA 腎症 244 例の臨床データベースが収集されている。その腎病理組織病変を組織障害度（Activity Index）と病期進行度（Chronicity Index）に分け、そのスコア化と臨床像の対応が検討された。その結果、尿蛋白（ $\geq 1.0\text{g/日}$ ）と両 Index（慢性度指数 $\text{CI} \geq 5$ ）を考慮した場合、ステロイド治療の有効性が明らかになった。それらの症例の経年観察では、予後良好群でも 105 例中 2 例（2%）に腎機能の悪化を認め、尿蛋白の増加が先行した。予後不良群（147 例）で透析となった症例（26/147 例=18%）は全例で大量の尿蛋白が持続した。予後不良群でも腎機能が保持されている症例は、一定期間、尿蛋白の低値が確認された。腎機能悪化因子として、持続的尿蛋白の重要性が示唆された。

以上より、難治性腎疾患の病態特性として、環境因子と候補遺伝子多型の多様性・多重性が認められたが、これらがどのように相互に関連し合い、全体の病像・病態に対してどの程度の重みをもって関与しているかを今後明らかにしていくことが必要である。

分担研究者

斎藤 康

千葉大学大学院医学研究院

細胞治療学 教授

今井 潤

東北大学大学院病態制御学講座 教授

木田 寛

国立金沢病院 副院長

安田 和基

国立国際医療センター研究所 部長

島 正之

千葉大学大学院医学研究院

公衆衛生学 助教授

西村 元伸

国立佐倉病院内科 医長

吉村 光弘

国立金沢病院内科 第二内科医長

武 玉萍

国立佐倉病院 リサーチレジデント

松田 利恵子

国立佐倉病院 リサーチレジデント

構築はなく、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、患者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、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）を報告してきた。今年度、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、多重の成因・病因の相互関連性を明らかにする。②血圧管理や進展抑制の為の薬物療法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。これらにより最終年度までに、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析し、医療機関に対して統一・標準化され、尚かつ、患者個人の特性を活かした2大腎疾患に対する治療指針を提供する予定である。

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占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

B. 研究方法

本研究は、〔I〕構築された全国国立病院・療養所ネットワークシステム(HOSPnet)活用によるCase-Control Study、〔II〕同

ネットワークシステムをも活用した、難治性腎疾患（代表的疾患として糖尿病性腎症とIgA腎症を対象）に対する個人の病態特性に合った治療法の開発を目指す Prospective Study、及び〔Ⅲ〕成人IgA腎症に対するオープンスタディよりなる。

〔Ⅰ〕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に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2型糖尿病患者218例を対象とした。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。

1) Cross Sectional Analysis：日本人2型糖尿病性腎障害の病態特性として、糖代謝異常、酸化ストレス亢進、候補遺伝子多型の関与のもと、インスリン抵抗性肥満、dyslipidemia、高血圧の存在、凝固系異常、更に腎・血管内皮障害、細胞外基質増生が有意に認められた（昨年度までの報告書）。今年度は、更に以下の関連因子を横断解析として検討した。

（i）CC/CXCケモカインの関与：腎間質線維化過程にはMφ活性化を通じたフィブロネクチン（Fbn）産生亢進が推測される。腎機能と、活性化Mφの指標としてCC/CXCケモカイン（CCケモカイン：IL₆, MCP-1, MIP-1α, CXCケモカイン：IL₈, Mig, ENA78）及びFbn排泄を検討した。

（ii）食事・栄養摂取と腎機能障害進展、特に酸化ストレス亢進との関連性：上記 Case-Control Study 症例のうち、同時に行った食事・栄養摂取調査症例計106例（正常アルブミン尿群46例、微量アルブミン尿群25例、顕性腎症群35例）の食事・栄養摂取状況とその時の腎機能障害関連因子との関連性を検討した。

2) 2年間の経過観察：登録症例218例のうち、1年目175例が経過観察された。同時に、登録患者の血糖管理、及び血圧管理目標に対する達成度及びその治療内容と対策について、担当主治医へのアンケート調査を行った。

〔Ⅱ〕Prospective Study（難治性腎疾患におけるテーラーメイド医療確立を目指した研究）：糖尿病性顕性腎症及びIgA腎症に対して、ARB長期投与（ARBとしてカンデサルタン8mg/日×18ヶ月）による腎機能に対する個体反応性の相違に関する病因・病態を、環境因子と遺伝因子の両面から解析する研究が、参加各施設の倫理委員会承認を得て開始された。糖尿病性腎症20例、IgA腎症17例（平成14年12月現在）（目標：各疾患80-100例）。

登録患者の血圧は、外来血圧測定とともに家庭血圧測定も同時に行われ、腎障害患者での相互比較検討が開始された。

ARB投与の抗蛋白尿効果、抗線維化効果、抗酸化効果の分子生物学的機序解明のために、培養血管内皮細胞、培養メサンギウム細胞、及びヒト末梢リンパ球に対する Angiotensin II 又はARB共培養によるNADPH oxidase活性及びその遺伝子mRNA（p22phoxとgp91又はNOx）の発現を検討した。

〔Ⅲ〕成人IgA腎症オープンスタディ：国

立病院・療養所腎ネット (IgA 腎症) には、成人 IgA 腎症 1213 例、小児 IgA 腎症 244 例の臨床データベース (内ステロイド投与例 347 例) が収集されている。その腎病理組織病変を組織障害度 (Activity Index) と病期進行度 (Chronicity Index) に分け、そのスコア化と臨床像の対応が検討された。更に、ヒト半月体形成性進行性腎炎の病態解明の為に、半月体形成腎炎モデル動物を用いた基礎検討もなされた。

<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及び承諾書を作成し、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・承認を得た。

C. 研究結果

[I] Case-Control Study :

1) Cross Sectional Analysis :

(i) CC/CXC ケモカインの関与 : 腎間質線維化過程には、CC/CXC ケモカインが関連した動態を示し、M ϕ 活性化を通じたフィブロネクチン (Fbn) 産生亢進の関与が推測される。2 型糖尿病性腎症 (n=38)、非糖尿病性原発性腎疾患 (n=29) 及び健常者 (n=16) を腎機能別に層別し、尿 IL8、Monokine induced by IFN α (Mig)、Epithelial cell-derived neutrophil-activating protein-78 (ENA78) 及び尿 Fbn 排泄を測

定し、相互関連を検討した。S-Cr \geq 1.5mg/dl の糖尿病性腎症では、尿 IL8、尿 Mig、及び尿 ENA78 排泄は、S-Cr<1.5mg/dl の同症例及び健常者より有意に高排泄であり、尿 Fbn と優位の正相関を示した (図 1, 表 1)。

(分担研究者 : 斎藤)

(ii) 食事・栄養摂取と腎機能障害進展、特に酸化ストレス亢進との関連性 : 食事・栄養摂取状況調査により、①糖尿病性腎症の病期進展に伴い、抗酸化効果を有する栄養素の摂取減少がみられ、それらの供給源である野菜類の摂取量も減少傾向を示した。ビタミン E は病期進展群で所要量に満たない状況であった (図 2, 3)。②抗酸化作用をもつ栄養素摂取量と血管内皮細胞障害関連因子、dyslipidemia を含めた脂質代謝因子にそれぞれ強い相関関係がみられた (表 2, 3)。野菜、抗酸化ビタミンの摂取減少や栄養摂取不均衡が、日本人 2 型糖尿病性腎症の病態に強く関与している可能性が示唆された。更に、2 型糖尿病の腎障害の程度を、尿 Alb/Cr、あるいは 1/(S-Cr) を指標にすると、食事アミノ酸摂取のうち、特にプロリン摂取量 (/kg 体重) は、log (尿 Alb/Cr) と負の、又、1/(S-Cr) とは正の有意な相関性が認められた (図 4)。腎細胞外基質代謝と腎機能との相関性が示唆される (山田、松田 (リサーチレジデント))。

以上、今回の更なる横断的検討により、図 5 のように 2 型糖尿病性腎障害の病態特性を総括できる。

分担研究者の西村は、血圧や血糖管理状況に関するアンケート調査から、認識はあるものの治療目標値達成度が低いことに治療者側にも問題があることを示し、医療側の体制強化を訴えた (分担研究 : 西村)。

2) Case-Control Study の2年間の経過観察：

登録症例 218 例のうち、1 年目 175 例が、又 2 年目（平成 14 年 11 月集計時）118 例が経過観察された。1 年目で正常アルブミン尿群 71 例のうち 11 例（15.5%）が微量アルブミン尿に、また、微量アルブミン尿群 46 例のうち 9 例（19.6%）が顕性腎症に、顕性腎症群（S-Cr<2.0mg/dl）58 例のうち 9 例（15.5%）が透析導入を含め、S-Cr>2.0 mg/dl に悪化（悪化群）した。また、尿中 IV 型コラーゲン排泄を指標にした場合、登録時尿中 IV 型コラーゲン排泄正常群（ $\leq 7.6 \mu\text{g/gCr}$ ）は 1 年目で 23.6% が高値排泄（ $>7.6 \mu\text{g/gCr}$ ）になり、登録時高値群のうち 14.5% が悪化群になった（図 6）。観察 2 年目では、正常アルブミン尿群のうち 12.8% が微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿群のうち 27.6% が顕性腎症に、顕性腎症群のうち 9.5% が悪化した（図 7）。また、前記の病態特性として挙げた高血圧の存在、血糖管理状況、dyslipidemia、凝固系亢進は、病態と同時に進展危険因子となる可能性が示唆された（表 4）。

次に、登録時の尿 CC/CXC ケモカイン・Fbn が、経年経過中の悪化（S-Cr $\geq 2.0\text{mg/dl}$ 又は透析導入）への予測因子になるかどうかを検討した。顕性腎症群のうち、経過 1 年次悪化群は、登録時すでに、尿 Mig 排泄、尿 Fbn 排泄が他群（1 年次改善群や不変群）に比較し、すでに有意に高値であった。このことは、尿 Mig 排泄及び尿 Fbn 排泄が顕性腎症の進展・悪化因子になる可能性を示唆している（図 8）。（以上、分担研究者：島と班長：山田との共同研究）

又、顕性腎症悪化群は、尿中 NO 排泄低下

と vWF 高値を認め、血管内皮細胞障害が進展因子となっており、vWF（Hph1）遺伝子多型との有意な関連性が示唆された（図 9）。

分担研究者の木田は、難治性腎疾患の進展機序解明の目的で、半月体形成性腎炎モデル動物を用いて、炎症性サイトカイン及び活性化 M ϕ の重要性を示した。同モデルでは、CC ケモカイン（MIP-1 α ）とその受容体 CCR5 及び p38MAPK と NF- κ B 活性化の関与、更に p38MAPK 選択的阻害剤による治療有効性を示した。難治性腎疾患の進展（硬化・線維化）の共通因子としての活性化 M ϕ の重要性を指摘した（分担研究：木田）。

〔II〕 Prospective Study（難治性腎疾患におけるテーラーメイド医療確立を目指した研究）：

糖尿病性顕性腎症及び IgA 腎症に対して、ARB 長期投与による腎機能に対する個体反応性の相違に関する病因・病態を、環境因子と遺伝因子の両面から解析する研究が、参加各施設の倫理委員会承認を得て開始された。残念ながら平成 14 年 12 月現在、まだ糖尿病性腎症 20 例、IgA 腎症 17 例しか登録されていない。来年度は CRC とともに督励の予定である（目標：各疾患 80-100 例）。

分担研究者の吉村は、IgA 腎症-ARB 研究で 17 名登録されたうち、6 ヶ月以上経過を観察し得た 8 例を検討したところ、ARB にて平均 13.6% の尿蛋白の減少効果を認め、その減少率は血圧降下度や Ccr の減少とは無関係であり、尿細管性蛋白である β_2 ミクログロブリンの減少率と正の関連性がある可能性を報告した（分担研究：吉村）。

分担研究者の今井は、本研究に登録された患者（糖尿病性腎症+IgA 腎症）の、ARB

投与による家庭血圧値の変化を検討した。その結果、腎障害を有する患者における家庭血圧値は、朝 $140 \pm 11/80 \pm 8$ mmHg、就寝前 $131 \pm 13/70 \pm 5$ mmHg で、朝が有意に高値であった。ARB 投与 4 週後、朝の家庭血圧は $134 \pm 13/76 \pm 9$ mmHg に有意に低下した。更に、早朝高血圧患者に対する、 α -遮断薬の就寝前投与の有効性を示し、腎機能障害者の早朝高血圧でも同様の観察がされる可能性を示唆した。今後症例を増やし、家庭血圧測定の有用性を検討する予定とした。

武 (リサーチレジデント)、山田らは、腎組織障害の重要な要因である酸化ストレスの指標である NADPH oxidase の分子動態について検討した。ヒト血管内皮細胞、ヒトメサンギウム細胞及びヒト末梢リンパ球での、NADPH oxidase mRNA 発現 (p22phox、gp91) と活性について、発現の度合と Angiotensin II 依存性を検討したところ、各細胞により、その活性発現に、質的・量的違いが認められた。これをもとに、糖尿病や高血糖状態での変化及び ARB 投与下での検討を予定した。

〔Ⅲ〕成人 IgA 腎症オープンスタディ：国立病院・療養所腎ネット (IgA 腎症) には、成人 IgA 腎症 1213 例、小児 IgA 腎症 244 例の臨床データベースが収集されている。その腎病理組織病変を組織障害度 (Activity Index) と病期進行度 (Chronicity Index) に分け、そのスコア化と臨床像の対応が検討された。その結果、尿蛋白 (≥ 1.0 g/日) と両 Index (慢性度指数 $CI \geq 5$) を考慮した場合、ステロイド治療の有効性が明らかになった。IgA 腎症は病勢が変動し得る疾患であり、初回腎生検時の病理・臨床所見のみで予後を確実に予測することは困難で

あり、経過追跡が重要である (図 10)。データベースに登録された内科 IgA 腎症のうち、腎生検にて 10 ヶ所以上の糸球体が採取された 470 例の臨床経過を follow (平均 6 年間) すると、予後良好群でも 105 例中 2 例 (2%) に腎機能の悪化を認め、尿蛋白の増加が先行した。予後不良群 (147 例) で透析となった症例 (26/147 例=18%) は全例で大量の尿蛋白が持続した。予後不良群でも腎機能が保持されている症例は、一定期間、尿蛋白の低値が確認された。腎機能悪化因子として、持続的尿蛋白の重要性が示唆された (研究協力者：鈴木理志 (国立佐倉病院))。

D. 考察・総論

昨年度までの成果から、日本人 2 型糖尿病性腎障害の病態特性として、糖代謝異常、酸化ストレス亢進、候補遺伝子多型の関与のもと、インスリン抵抗性肥満、dyslipidemia、高血圧の存在、凝固系異常、更に腎・血管内皮障害、細胞外基質増生が有意に認められ、今年度の成果から、炎症性ケモカイン (CXC ケモカイン) と緑黄色野菜、抗酸化ビタミン摂取減少や栄養摂取不均衡が病態特性に強く関与していることが判明した。

血管内皮細胞 NADPH oxidase 活性化や酸化 LDL 等による腎組織の酸化ストレスの亢進は、M ϕ や各種関連ケモカインを活性化し、細胞増生や組織繊維化の方向に向かう病態特性が考えられる。今後、食事性抗酸化食品やアミノ酸摂取の栄養指導の重要性とともに抗酸化効果を有する安全性の高い薬剤の開発が糖尿病性腎症の発症・進展抑制には重要になると考えられた。

次に **Case-Control group** の 2 年間の経過観察により、比較的罹病期間の長い糖尿病の場合、約 15~20%が腎病期を悪化させていくことが判明した。これは尿アルブミン排泄（腎糸球体透過性の指標）を指標としても、尿IV型コラーゲン排泄（腎組織構築の指標）を指標としても、ほぼ同程度であった。これは機能と構築の変化が糖尿病性腎症の場合、同程度に進展する可能性を示唆している。このような進展危険因子として、高血圧の存在、血糖管理状況、**dyslipidemia**、凝固系亢進、更に血管内皮細胞障害がその因子になっている可能性があり、更なる経過観察が必要となった。一方、今回の検討で特筆すべきは、**CXC** ケモカイン、特に **Mig** 排泄とフィブロネクチン排泄が顕性腎症患者の悪化・進展の予測因子となる可能性が示唆されたことである。これがどのような機序で活性化されるのか、モデル動物も含めた組織学的、又分子生物学的検討が期待される。このような環境因子と候補遺伝子多型の多様性・多重性が認められたが、これらがどのように相互に関連し合い、全体の病像・病態に対してどの程度の重みをもって関与しているかを今後明らかにしていくことが必要である。

テーラーメイド医療確立を目指した **ARB** 効果の検討は、残念ながら登録症例が少なく、解析不十分であるが、来年度は **CRC** 活動も加えて督励する予定である。少ない症例の解析であるが、腎障害を伴う患者の家庭血圧管理の報告は少なく、精度や有効性の面から、今後のデータの集積が期待される。

成人 **IgA** 腎症オープンスタディでは、腎生検時、組織障害度 (**Activity Index**) と病

期進行度 (**Chronicity Index**) 及び尿蛋白量 (1.0g/日) を考慮すると、ステロイド治療の有効性が明らかになったが、生検組織像は必ずしも再発・再燃を予測できるとは言えず、臨床像と一体となった解析が必要である。今回の解析で、腎機能悪化に先立ち、持続的蛋白尿の出現は重要な徴候であり、その出現に対する環境因子や関連候補遺伝子の解析が必要となろう。

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いたします。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) **K.Yamada, M.Nishimura, M.Shima, N.Koide, R.Matsuda, HOSPnet DM Nephropathy Study Groups**
Pathophysiological Significance of Urinary TypeIV Collagen and Albumin Excretions as a Maker for Type II Diabetic Nephropathy in Japanese.
ASN 35th Annual Meeting & Scientific Exposition Submission Program:
Philadelphia,2002

2) **R.Matsuda, S.Kuwabara, M.Nishimura, K.Yamada**

- Relation of Dietary Intake on Pathophysiology of Type2 Diabetic Nephropathy in Japanese (HOSPnet Nephropathy Study).
ASN 35th Annual Meeting & Scientific Exposition Submission Program:
Philadelphia,2002
- 3)山田研一
日本人 2 型糖尿病性腎症の発症・進展に焦点を当てた予知因子と治療
第 45 回日本腎臓学会総会 (シンポジウム)
大阪,2002
- 4)山田研一,西村元伸,涌井佐和子,桑原節子
日本人 2 型糖尿病性腎症の病態特性 (HOSPnetDM 腎症研究)ー腎症病態と食事栄養摂取ー
第 45 回日本腎臓学会総会
大阪,2002
- 5)松田利恵子,桑原節子,島正之,西村元伸,山田研一
アミノ酸摂取状況と糖尿病性腎症の病態進展
第 17 回日本糖尿病合併症学会
東京,2002
- 6)山田研一,松田利恵子,武玉萍,島正之,小出信澄,西村元伸
日本人 2 型糖尿病性腎症における尿アルブミンおよび尿IV型コラーゲン排泄に及ぼす背景因子について
第 17 回日本糖尿病合併症学会
東京,2002
- 7)西村元伸,山田研一,HOSPnetDM 腎症研究班
糖尿病性腎症発症進展における酸化ストレスの関与に関する検討: 国立病院・療養所 HOSPnetDM 腎症研究
第 45 回日本糖尿病学会
東京,2002
- 8)松田利恵子,宮内真弓,桑原節子,小出信澄,西村元伸,山田研一,HOSPnetDM 腎症研究班
糖尿病性腎症患者の食事摂取状況
第 6 回日本病態栄養学会
京都,2003

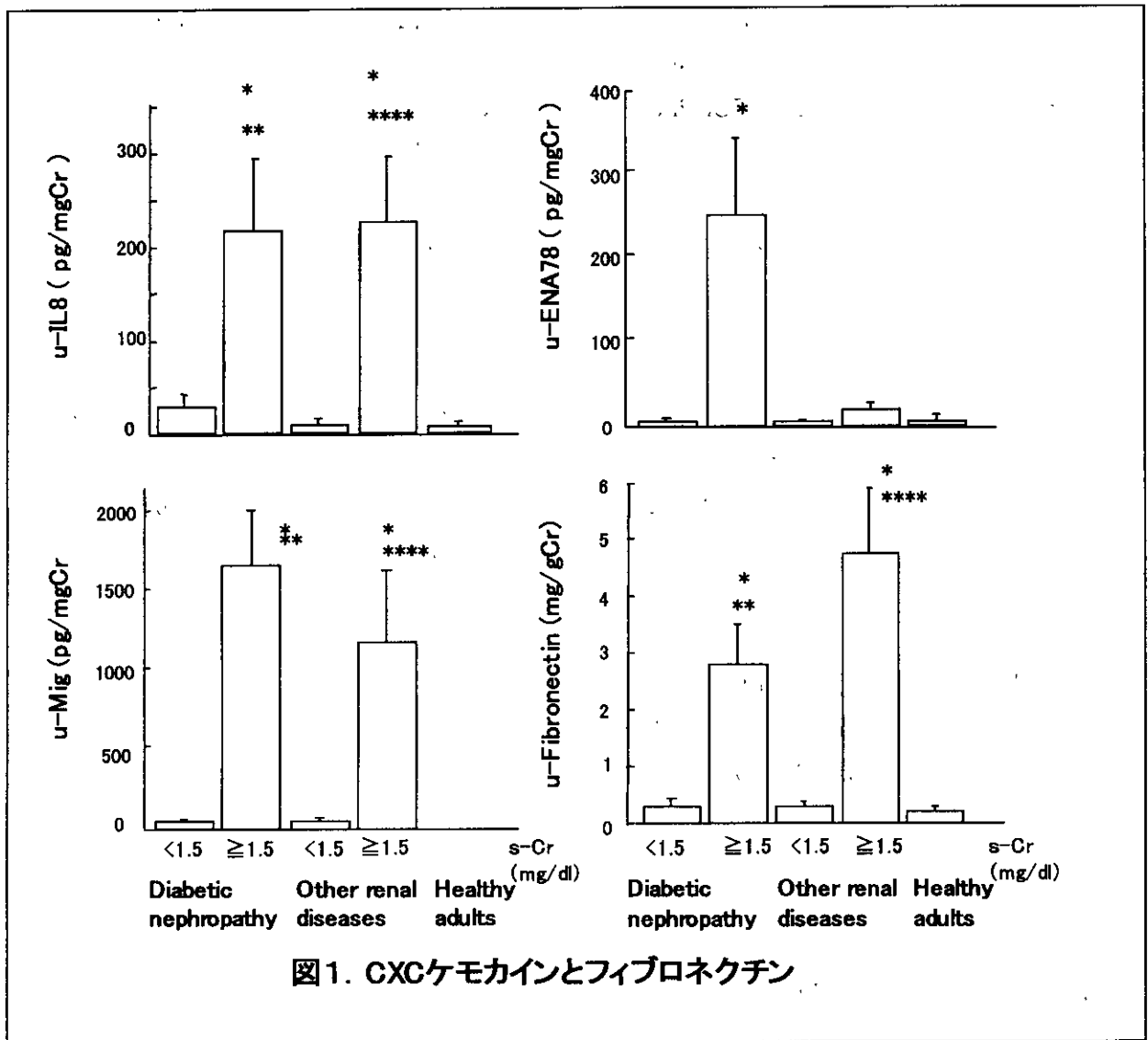


表1. Regression Analysis in Diabetic Nephropathy

	IL8		Mig		ENA78		Fibronectin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1/s-Cr	-0.477	0.0062	-0.833	<0.0001	-0.658	0.0002	-0.763	<0.0001
Proteinuria	0.649	0.0002	0.659	0.0002	0.671	0.001	0.633	0.0016
Fibronectin	0.397	0.0472	0.721	0.0003	0.649	0.0012		

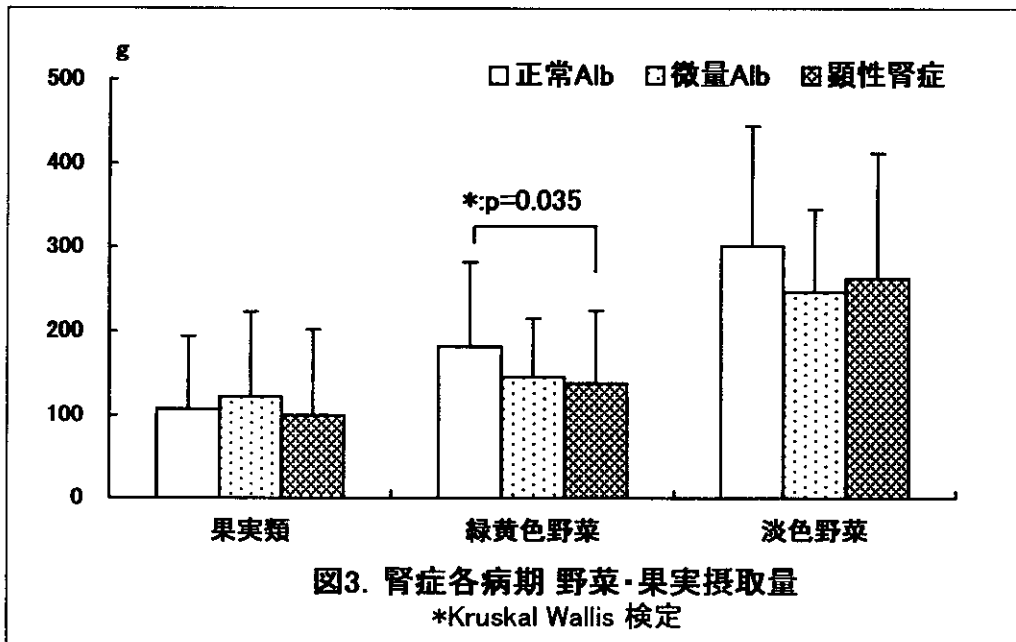
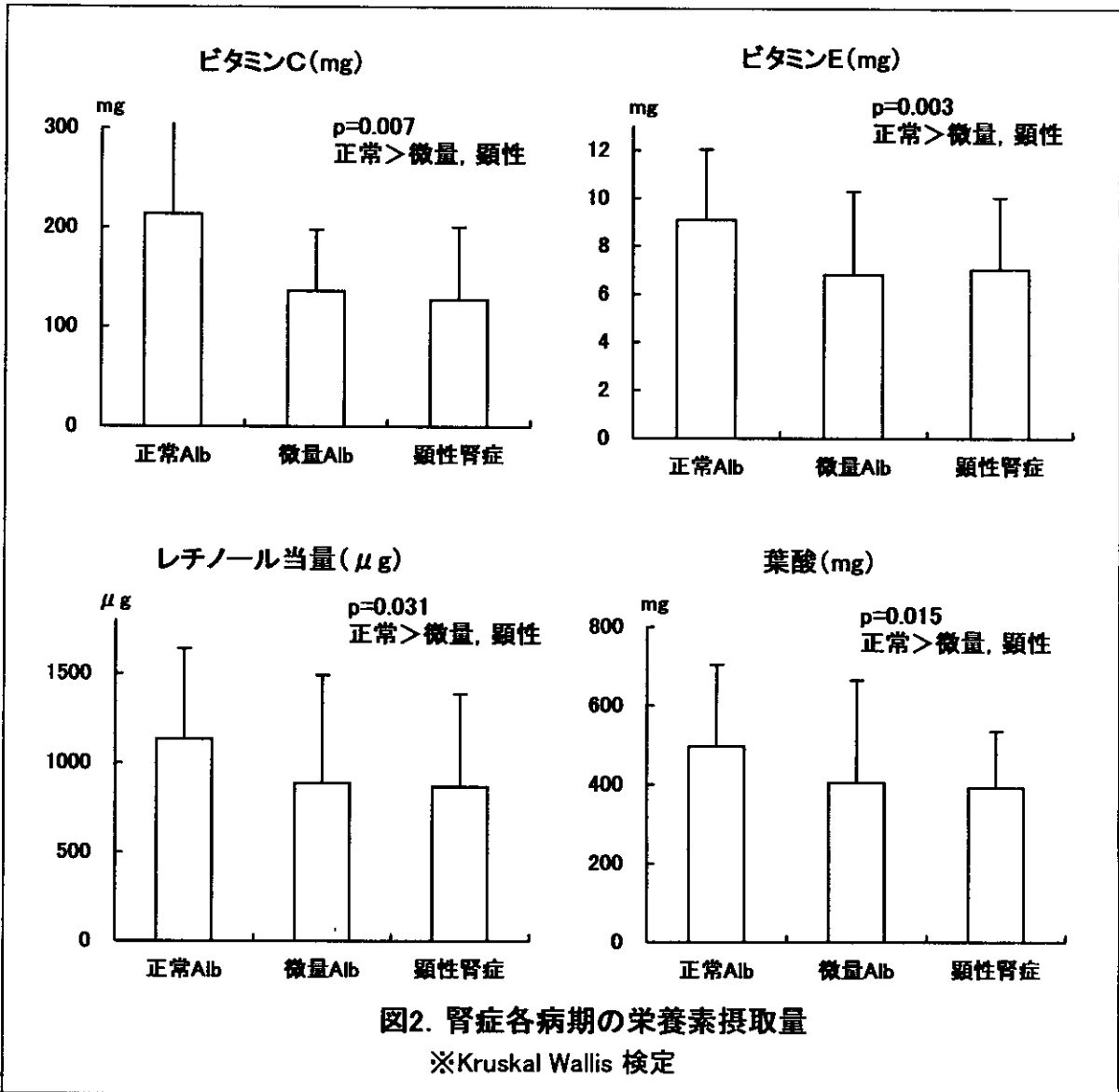


表2. 各栄養素摂取と血管内皮細胞障害関連因子との相関

摂取栄養素	血漿vWF		血漿PA-I		血漿フィブリンゲン	
	r	p	r	p	r	p
ビタミンC	-0.15	0.124	-0.16	0.111	-0.25	0.010 *
ビタミンE	-0.17	0.088	-0.18	0.063	-0.28	0.004 **
葉酸	-0.21	0.035 *	-0.21	0.031 *	-0.25	0.009 **
レチノール当量	-0.08	0.419	-0.26	0.007 **	-0.18	0.072
カリウム	-0.32	0.001 **	-0.19	0.052	-0.22	0.021 *

※スピアマンの順位相関

表3. 各栄養素摂取と脂質代謝因子との相関

摂取栄養素	リポ蛋白電気泳動比 (LDL/HDL)		RLP-Chol		中性脂肪		HDL-Chol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ビタミンC	-0.28	0.006 **	-0.05	0.622	-0.17	0.084	0.29	0.003 **
ビタミンE	-0.23	0.026 *	-0.23	0.022 *	-0.27	0.005 **	0.23	0.022 *
葉酸	-0.21	0.045 *	-0.10	0.303	-0.18	0.071	0.36	<0.001 **
レチノール当量	-0.01	0.933	-0.29	0.003 **	-0.16	0.104	0.23	0.018 *
カリウム	-0.15	0.146	-0.24	0.015 *	-0.25	0.010 *	0.34	<0.001 **

※スピアマンの順位相関

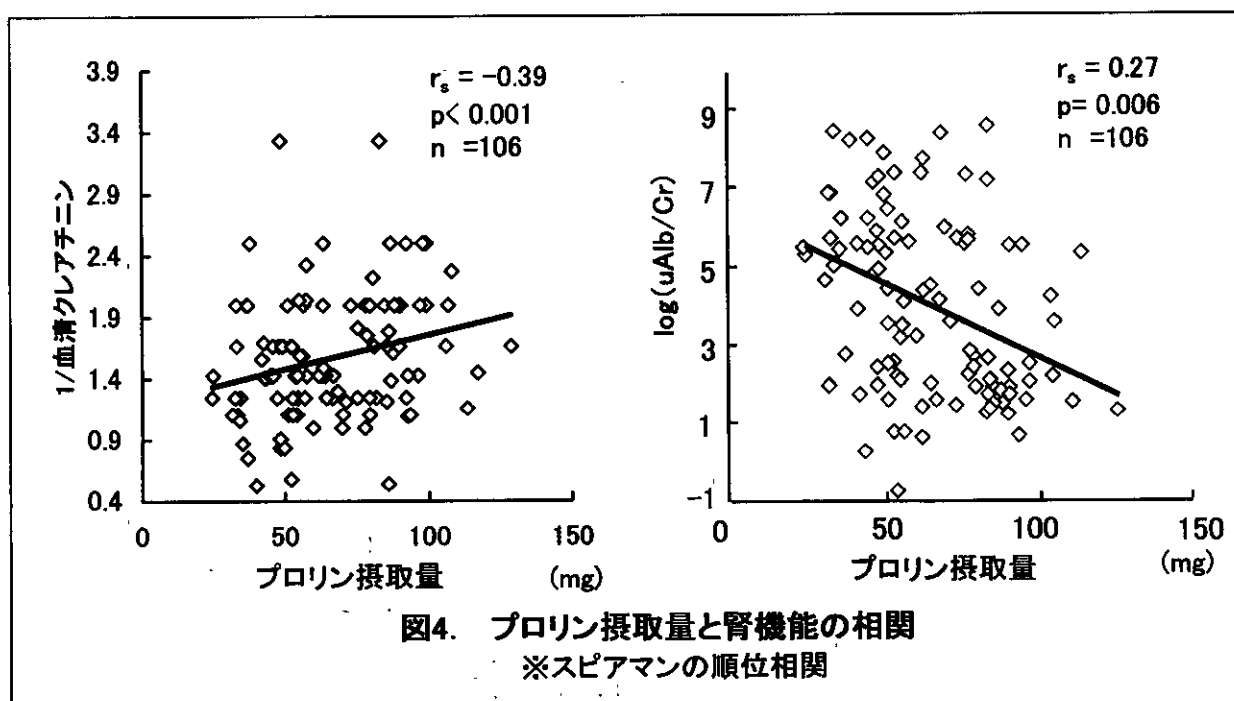
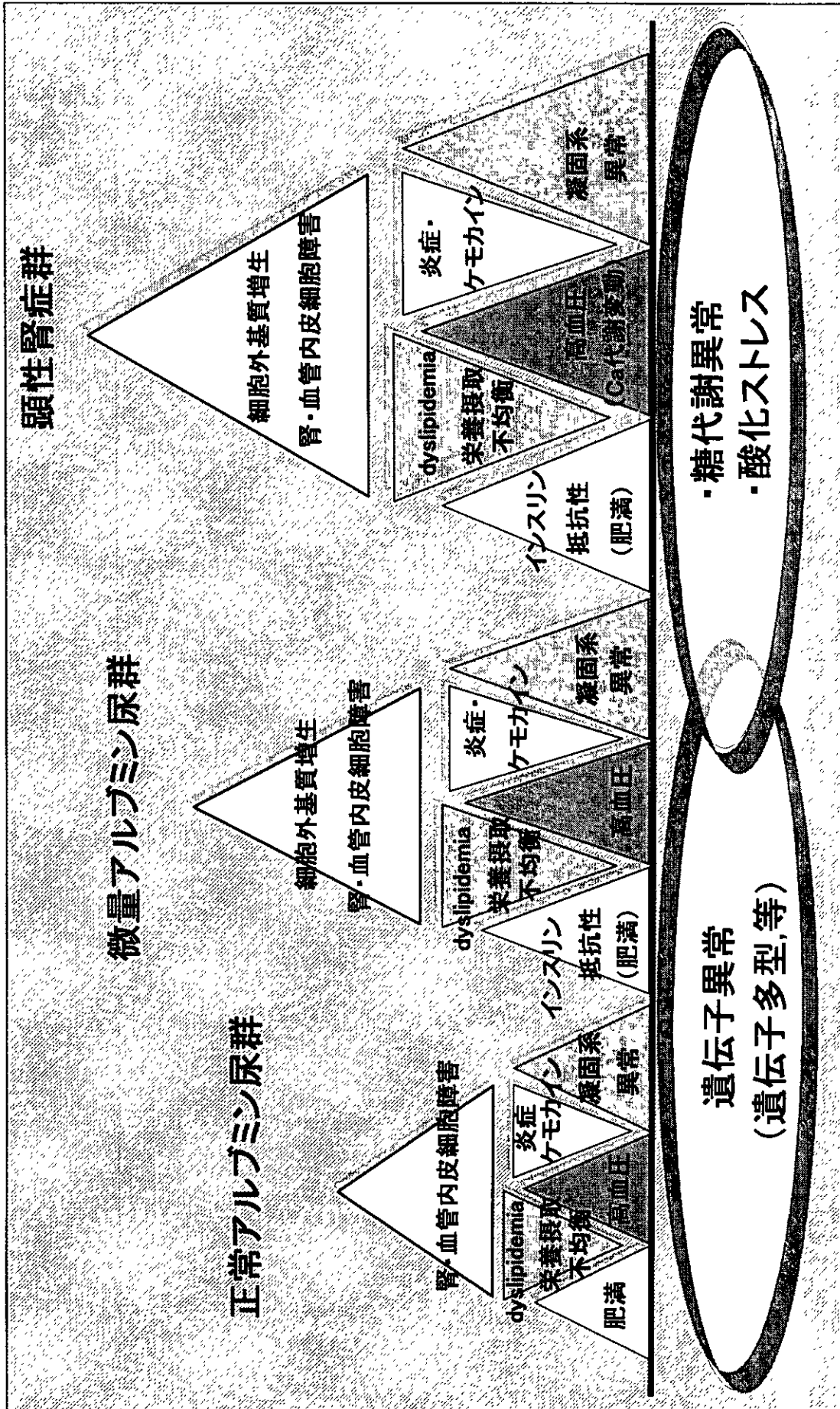


図4. プロリン摂取量と腎機能の相関

※スピアマンの順位相関

図5. 日本人の2型糖尿病性腎障害の病態特性



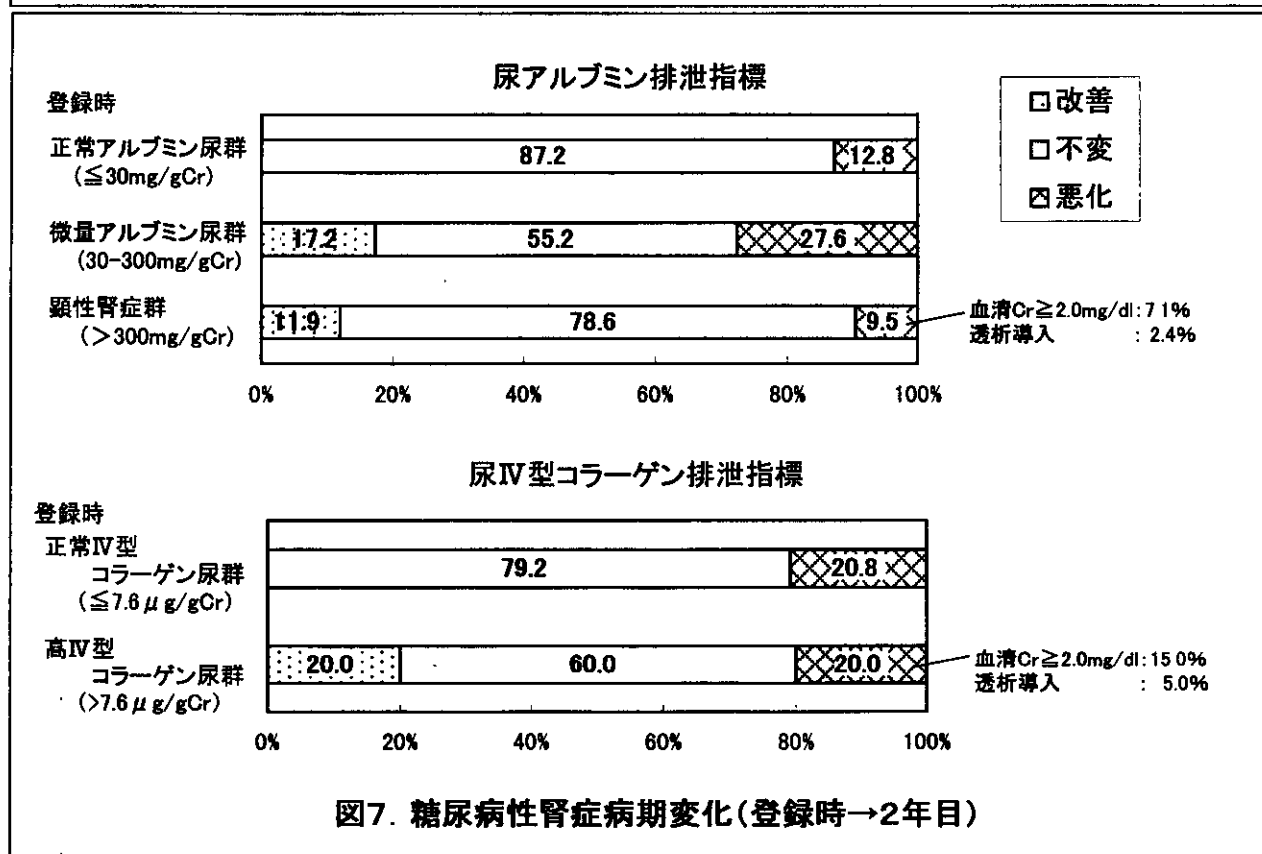
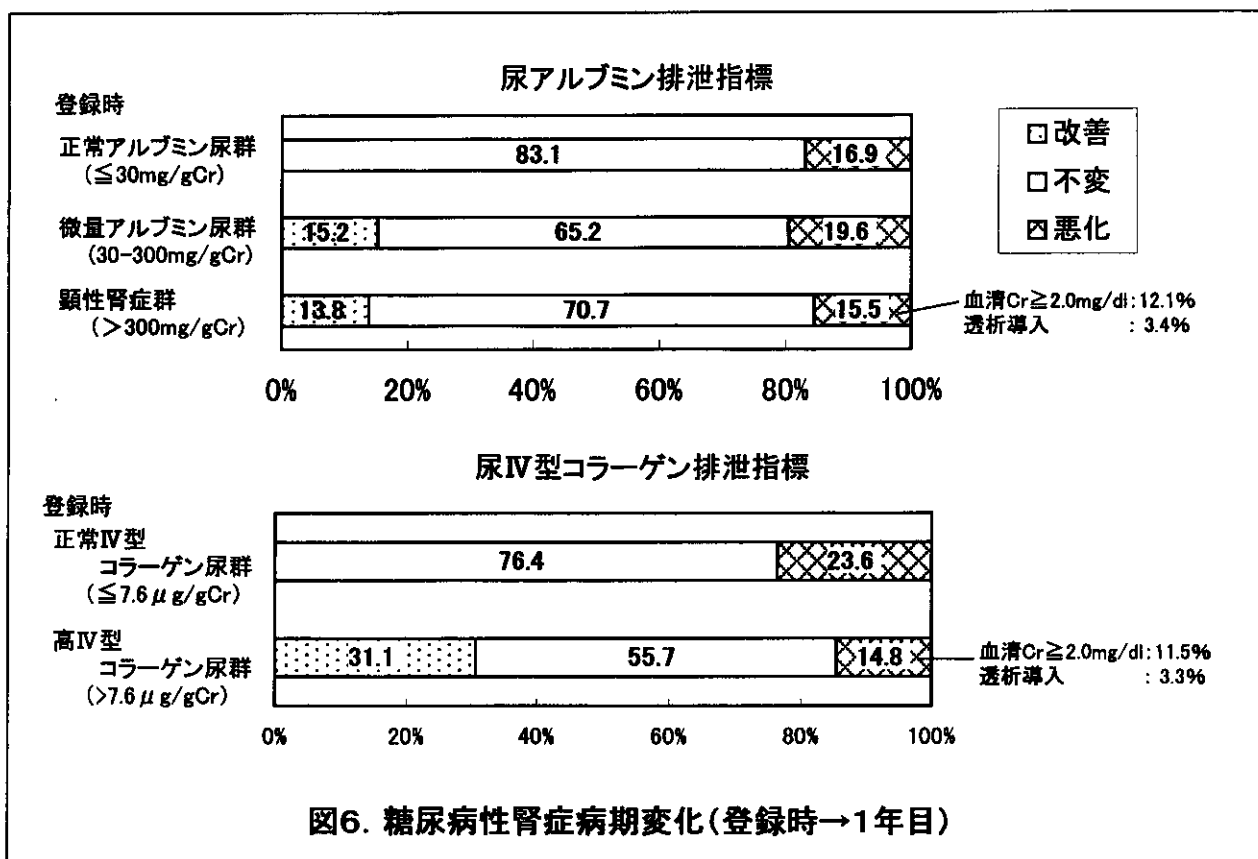
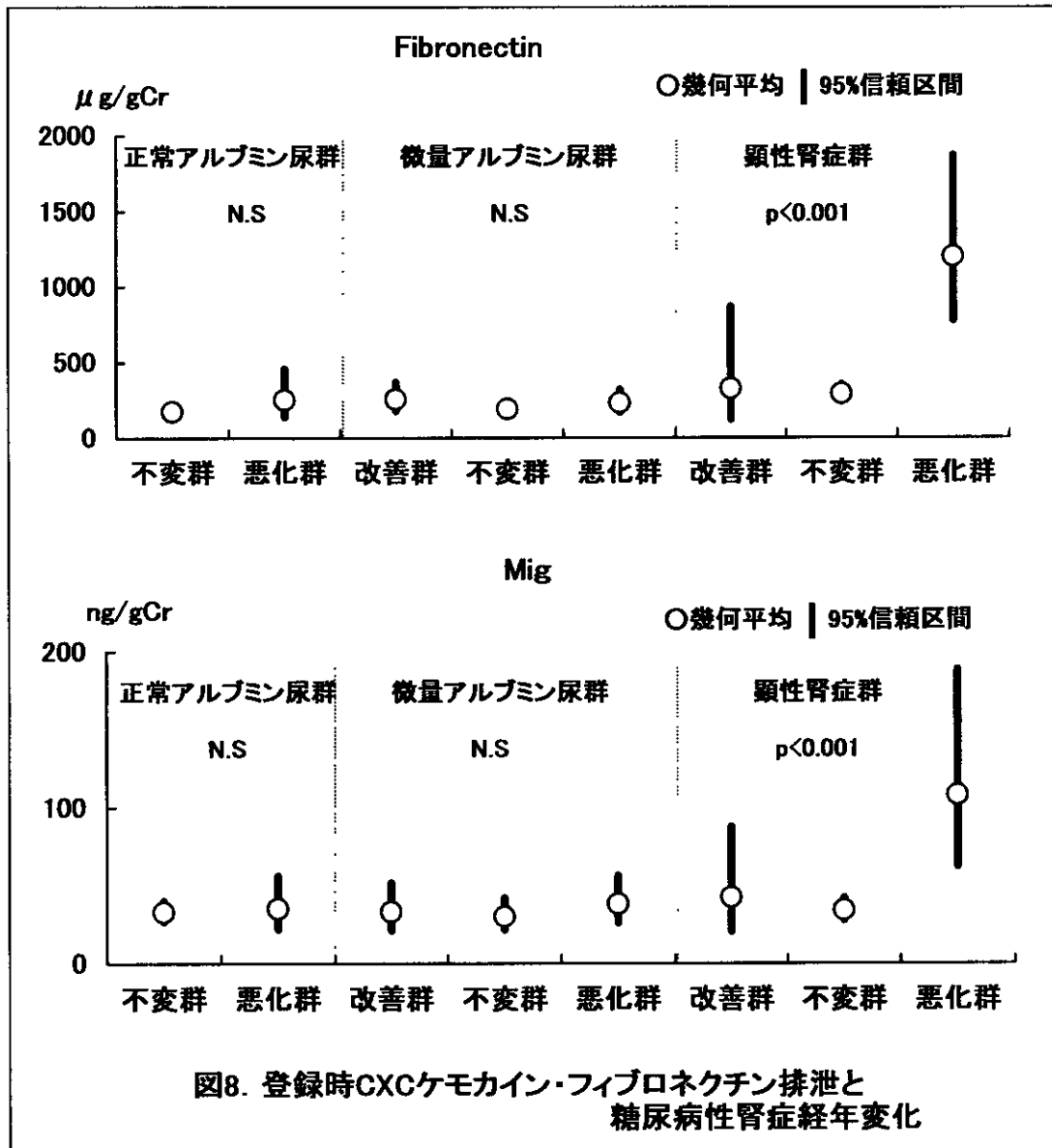


表4.腎症進展危険因子の可能性(2年間の経過観察)

- 微量アルブミン期
血糖管理状況
- 顕性腎症期
高血圧の存在
脂質代謝異常(高T-Chol血症、高TG血症)
凝固系異常(PA-I/t-PA、フィブリノーゲン値)
血管内皮障害(vWF)



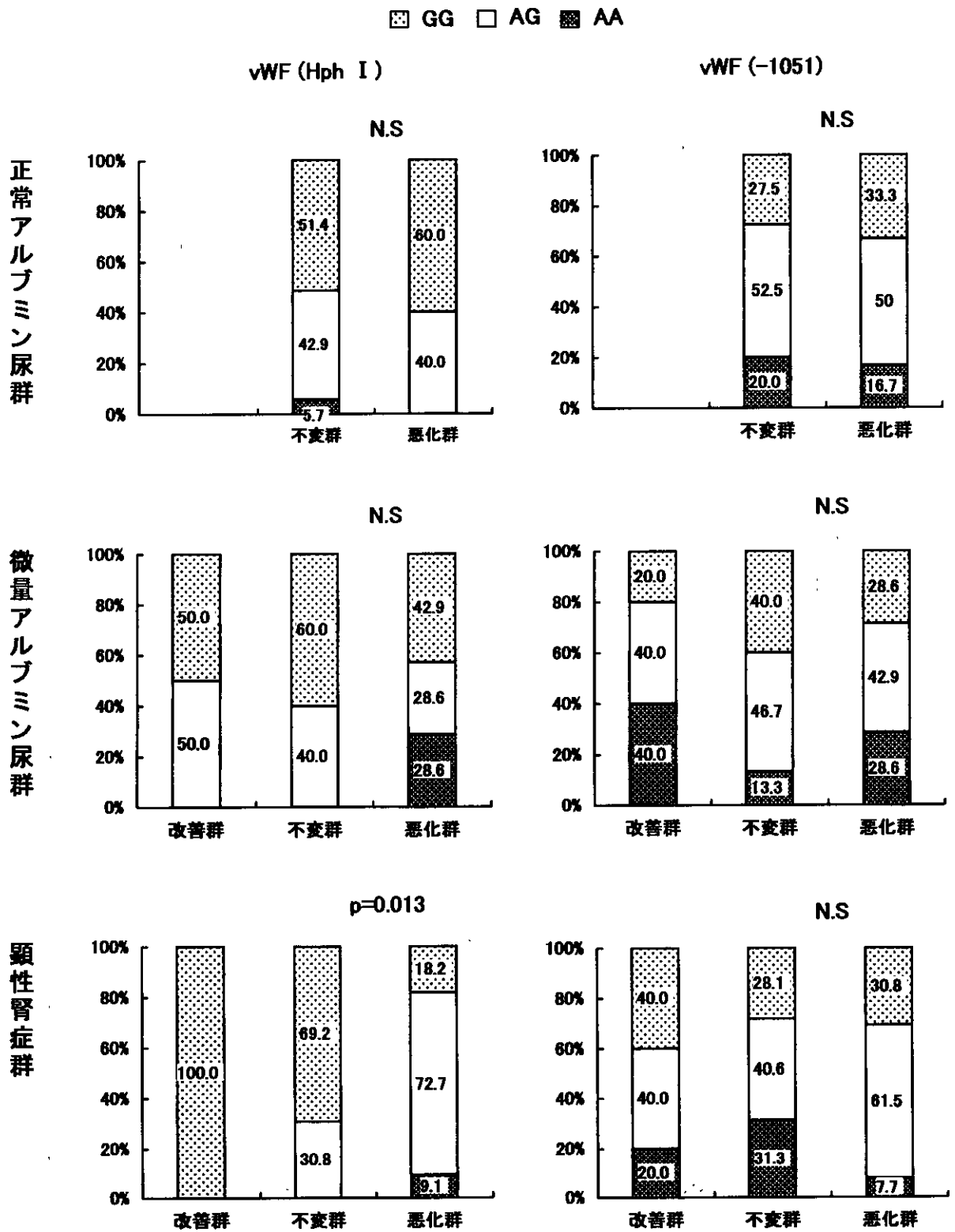


図9. 顕性腎症進展危険因子(遺伝子多型:候補遺伝子)

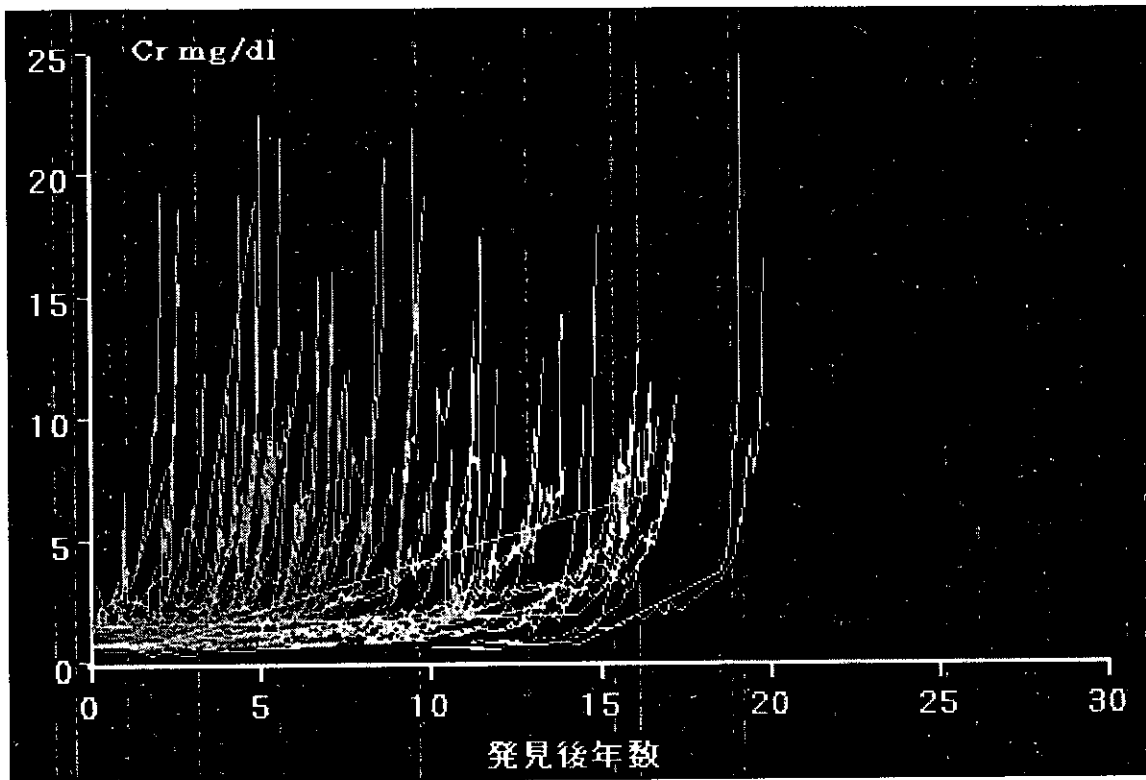


図10. IgA腎症の経過(透析導入例)

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

—糖尿病性腎症の進展抑制に対する Angiotensin 受容体拮抗薬と

Angiotensin converting enzyme inhibitor の作用比較—クロスオーバー試験での比較—

分担研究者 千葉大学大学院細胞治療学 齋藤康

協力者 関直人、橋本尚武

研究要旨

〔目的〕 Angiotensin II 受容体拮抗薬（ARB）と アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）の糖尿病性腎症への効果を臨床的な使い分けの基準の確立を目的として、比較検討した。

〔対象〕 は糖尿病性腎症なし、または早期腎症の外来通院中の 15名の2型糖尿病患者。

〔方法〕 は ACEI と、ARB を 8 週間 cross over で内服し、採血・採尿を行う。

〔結果〕 ARB 内服時と、ACEI 内服時において、糖尿病コントロールや血圧の間に有意な差は認めなかった。ACEI 内服時に血中 ACE 活性の有意な低下を認めた。ACEI 内服時に ARB 内服時と比べ、血中 NO, TGF- β の上昇する傾向を認めた。

〔考察〕 早期腎症までの糖尿病性腎症においては、ARB 投与群で ACEI 投与群に比し腎保護的な効果が示唆された。

A. 研究目的

Renin-angiotensin (RAS) 系は血圧を調節する重要なホルモン系である。angiotensin II は生体系で最も強力な昇圧物質であり、また心筋、血管壁の再構築に関与することが明らかとなっている。このため、RAS を阻害することは降圧療法だけでなく、腎、心、脳血管系の合併症進展阻止に有効であると考えられている。

そこで、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）と アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）の糖尿病性腎症への効果を cross over で比較検討し、糖尿病性腎症における臨床的な使い分けの基準の確立を目的として以下の検討を行う。

B. 研究方法

糖尿病性腎症なし、または早期腎症の外来通院中の 2 型糖尿病患者において、ARB または ACEI を各 8 週間、cross over で内服後、採血・採尿を行い、各種パラメーターを測定・比較する。

〈測定項目〉

血圧、HbA1c、CRE、K、

血中 ACE 活性、レニン活性、アルドステロン、アンギオテンシン II、

尿中アルブミン、尿中 type IV collagen、クレアチニークリアランス、

NO、TGF- β 、bradykinin