

図4 全国国立病院・療養所における血圧コントロール状況

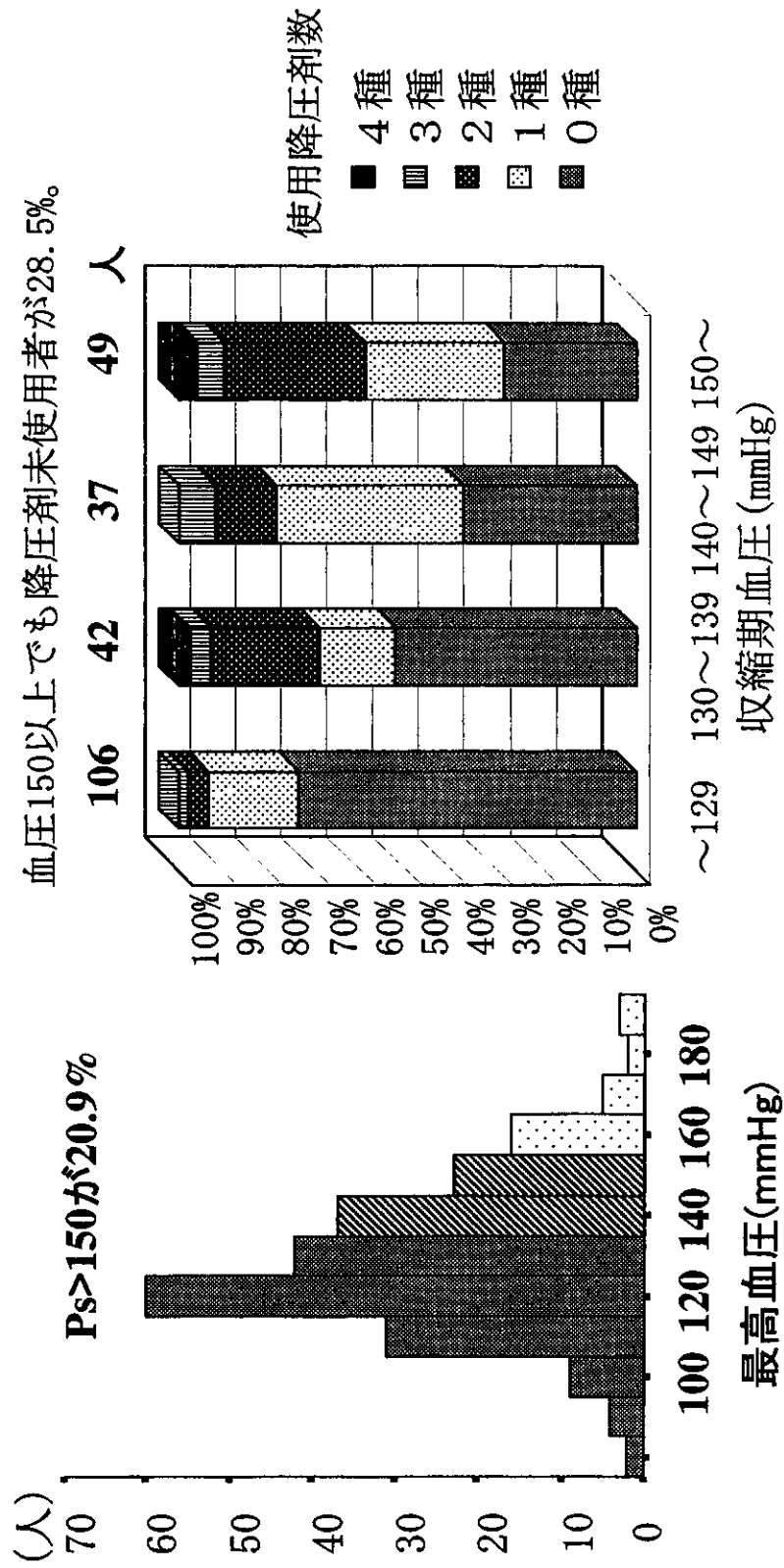


図5 病期別血圧と治療

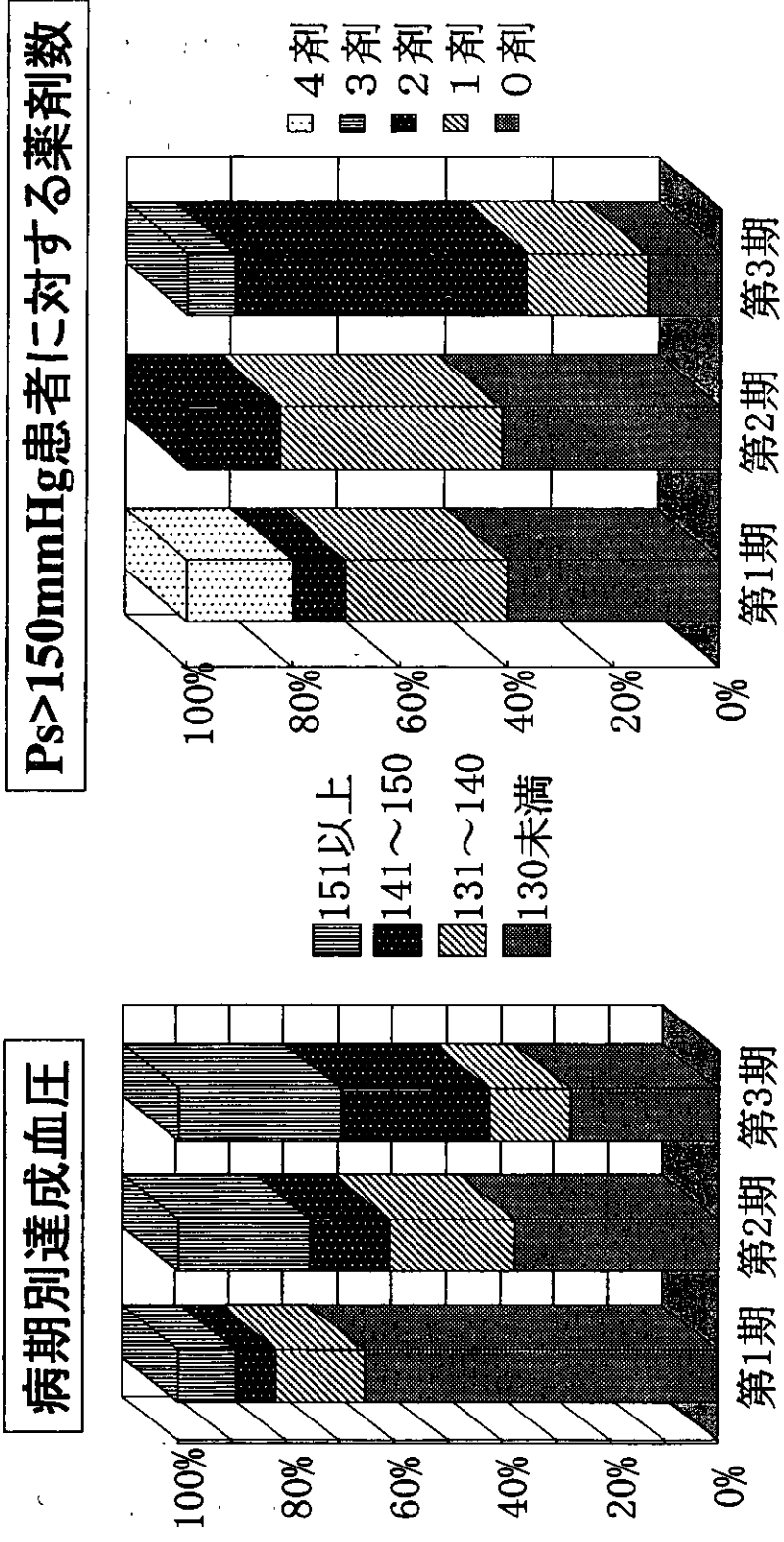


図6 自己評価による管理目標達成度
(65歳以下の2型DM患者)

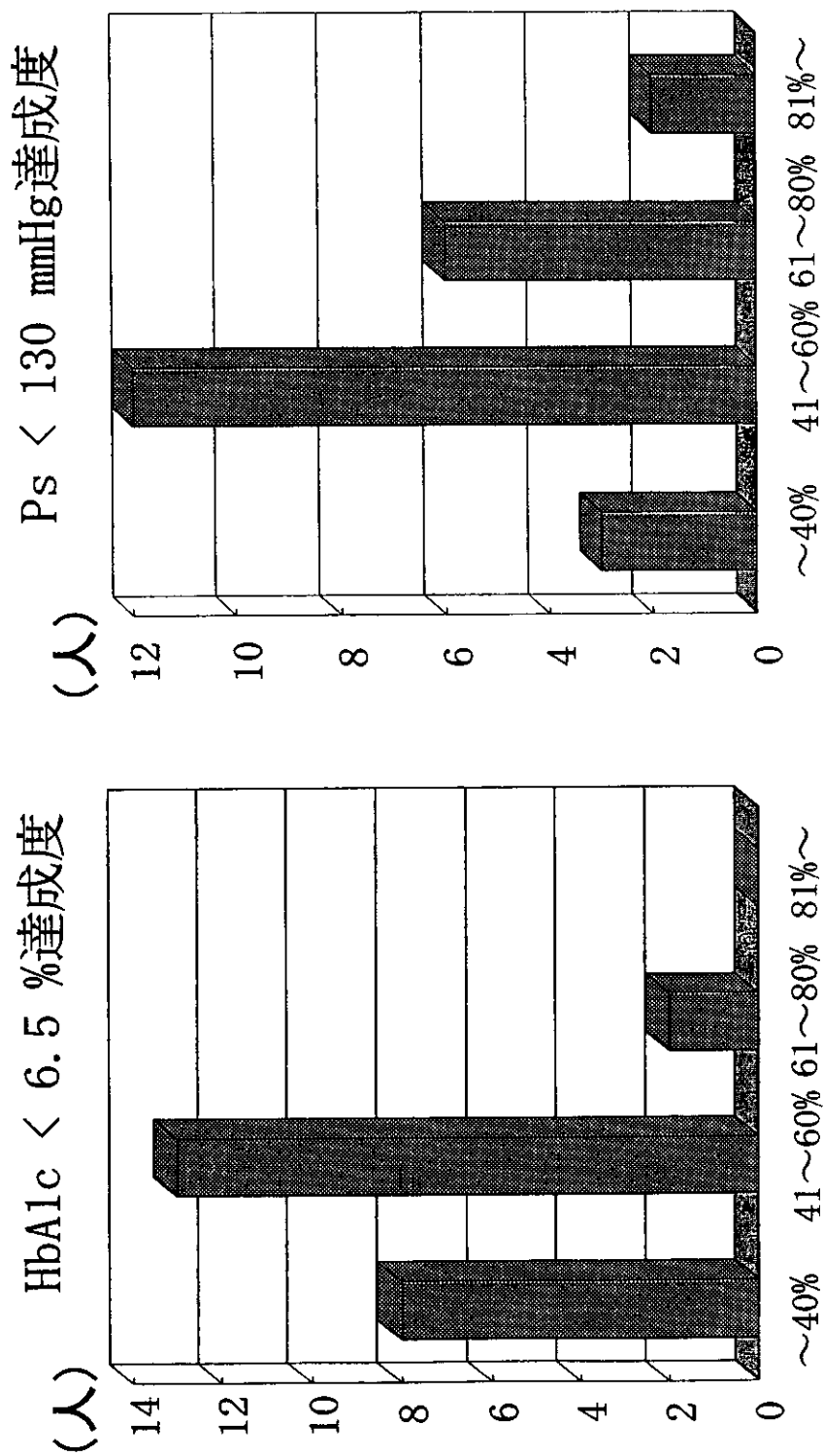


図7 血糖目標達成できない理由

最も多い理由ひとつ選ぶと

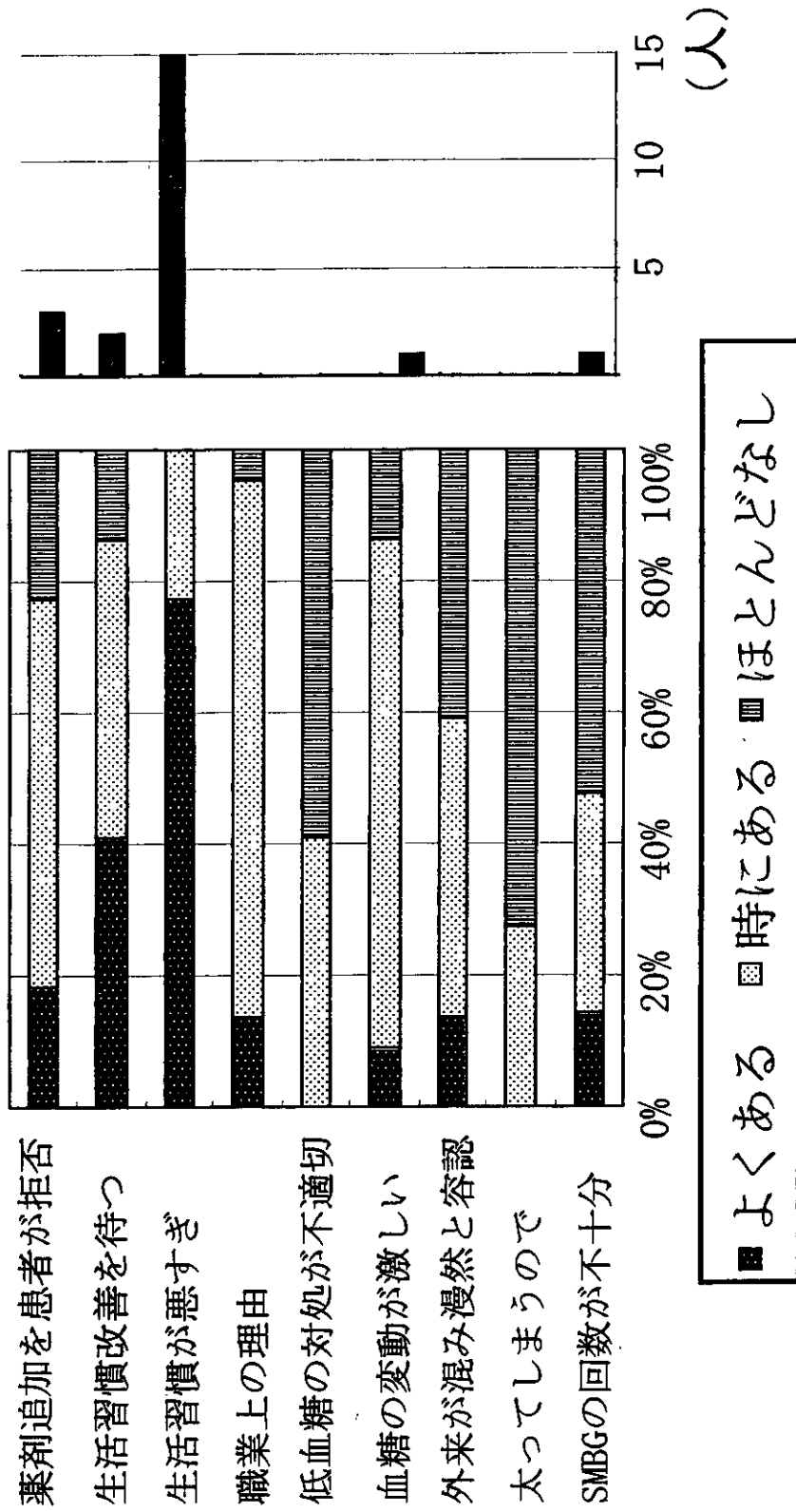


図8 血圧目標達成できない理由

最も多い理由ひとつ選ぶと

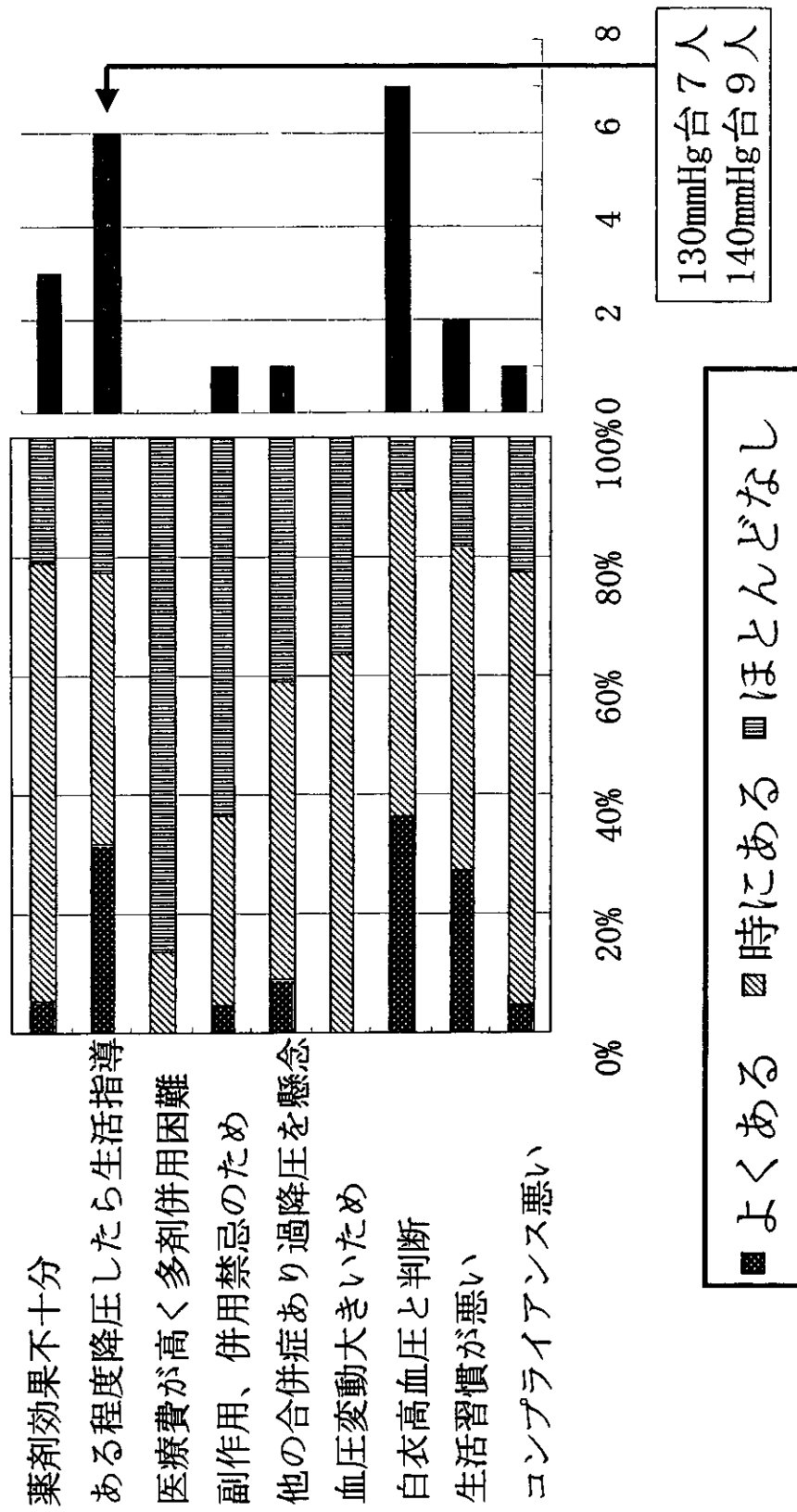


図9 外来診療状況

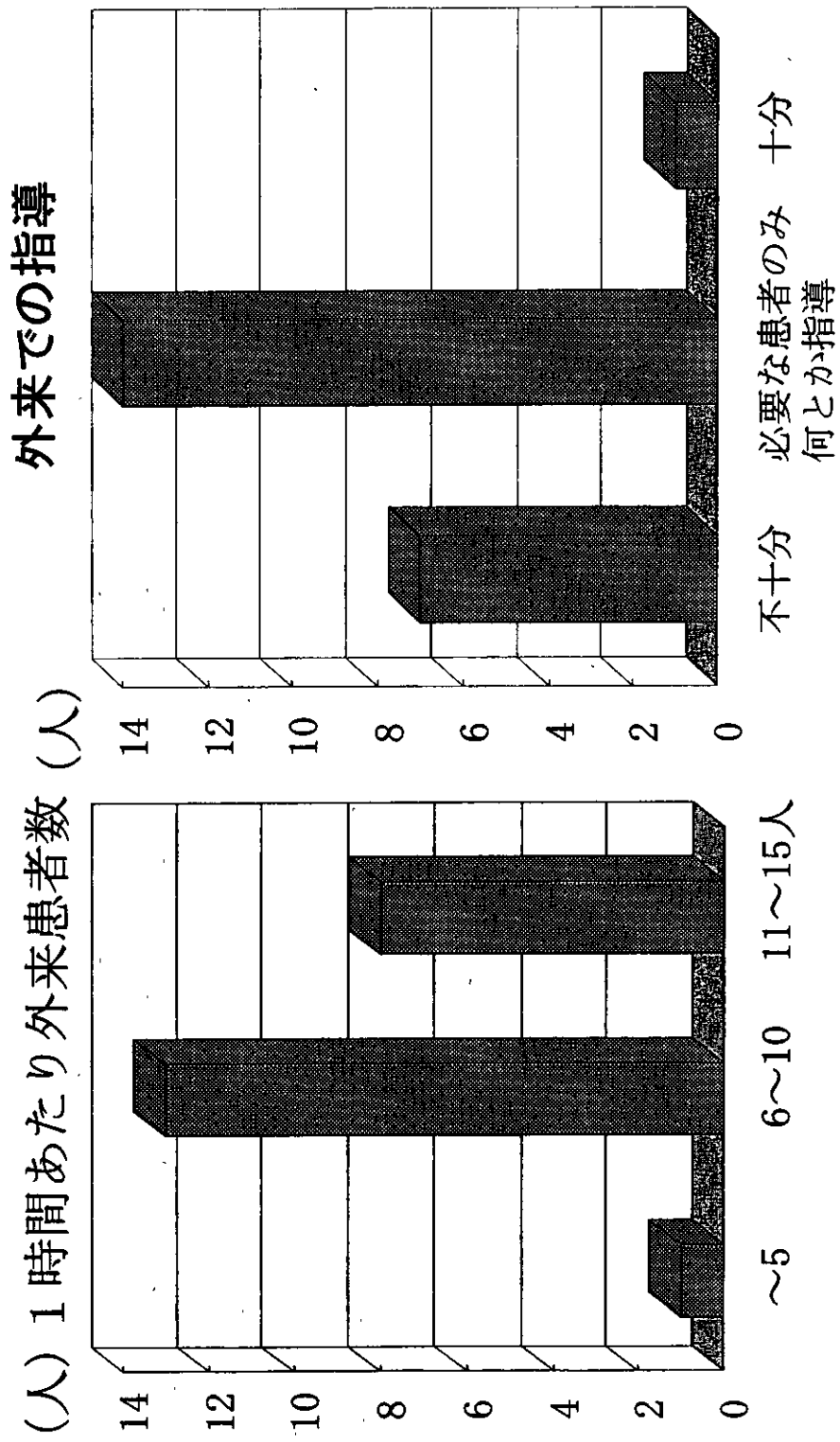
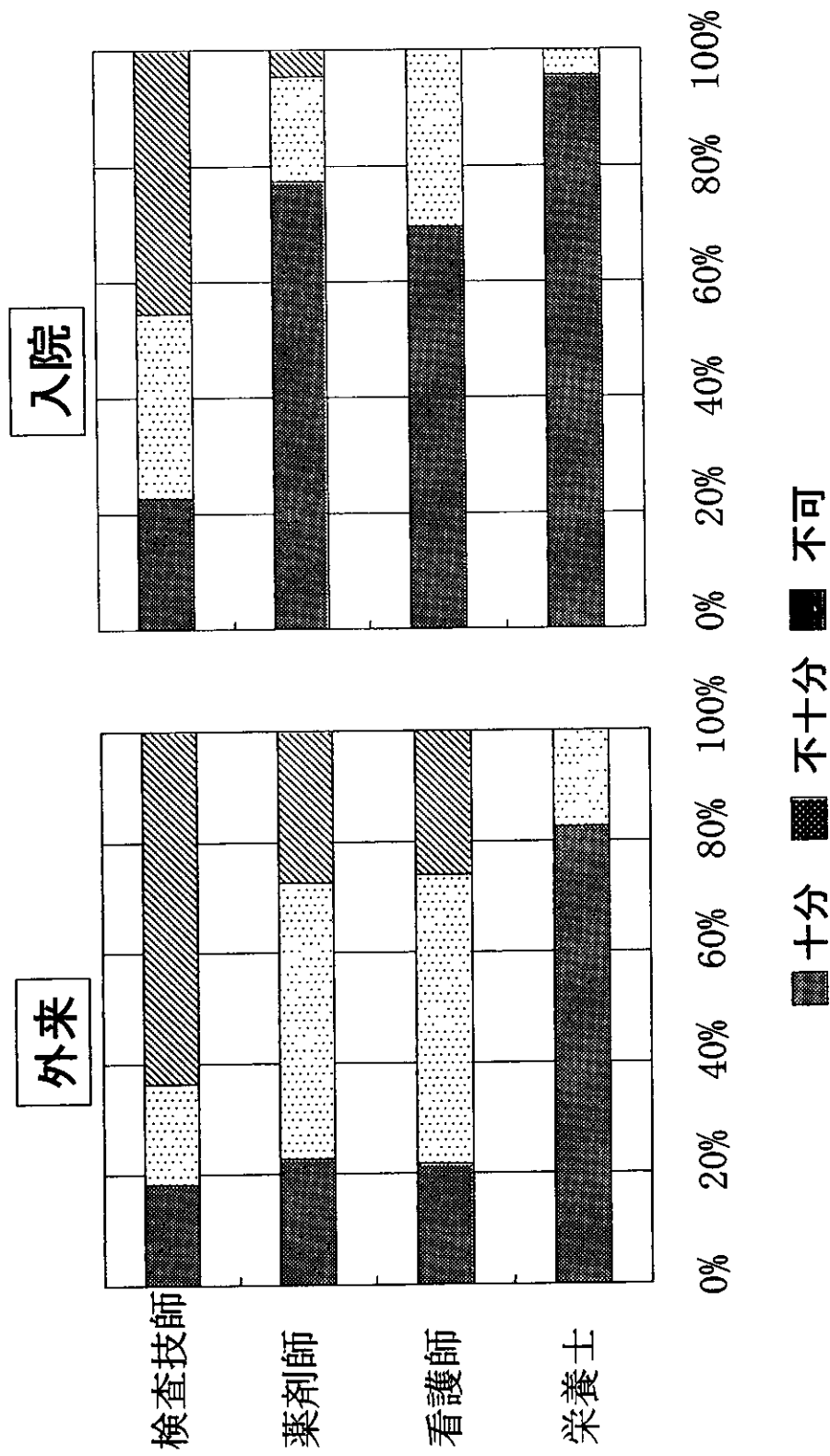


図10 療養指導体制が十分できていると思うか



厚生科学研究補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

分担研究報告書

『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』

「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」

分担研究者 吉村光弘 国立金沢病院第二内科医長

研究要旨 進行性 IgA 腎症に対するアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の尿蛋白を減少効果と、これに対するマクロファージ由来ケモカイン、アンギオテンシン変換酵素遺伝子多型が及ぼす影響を解析した。腎ネット関連施設を中心とした全国 15 施設の共同で作成した研究プロトコールによって 17 例が登録され、6 カ月以上を経過した 8 例について検討したところ、ARB により平均 13.6%の尿蛋白の減少効果が認められた。尿蛋白減少率は血圧の降圧度やクレアチニンクリアランスの減少とは無関係であり、ステロイド治療によって IgA 腎症の病理学的な疾患活動性を抑制できるほど、尿蛋白減少効果が大きいことが明らかとなった。

A.研究目的

本邦でもっとも末期腎不全に陥ることの多い慢性腎炎である IgA 腎症に対して、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)を投与し、その尿蛋白減少効果に影響する臨床・病理学・遺伝学的因子を解析することを目的とした。

B.研究方法

国立佐倉病院(山田研一(班長), 鈴木理志), 国立金沢病院(木田寛, 吉村光弘(事務局)), 国立療養所西札幌病院(河田哲也), 国立病院東京医療センター(猪芳亮), 国立名古屋病院(池口宏), 国立京都病院(菅原照), 国立大阪病院(和田晃), 国立病院呉医療センター(小田弘明), 国立米子病院(関川孝司), 国立病院九州医療センター(中山勝), 国立病院長崎医療センター(新

井勲), 国立熊本病院(富田正郎), 黒部市民病院(竹田慎一), 厚生連高岡病院(池田謙三)の 15 施設と共同して、通院治療中の IgA 腎症患者を対象に共通プロトコールを使用して検討する。

検査項目については、IgA 腎症の進展因子である一日尿蛋白量、細胞性半月体形成などの臨床病理学的な疾患活動性の指標と、尿中サイトカイン(尿 MCP-1: monocyte chemo-attractant protein-1, 尿 MIP-1 α : macrophage inflammatory protein-1 alpha, 尿 IL-6: interleukin-6, 尿 TGF- β (transforming growth factor-beta), 尿 NO $_x$, 尿中IV型コラーゲン, ならびに血漿 NO $_x$, PAI-1, t-PA(tissue plasminogen activator), 血漿 TGF β との比較を行った。

病理所見は、同じ研究班の国立佐倉病院病理検査室城医師に腎生検標本を送付し、

IgA 腎症の活動性および進行度スコアを算出した。また、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬の作用に深く関与すると推測される ACE 遺伝子多型について、患者の同意を得て末梢血 14ml から DNA を分離し、解析を行った。

なお、遺伝子検査は各施設の倫理委員会の承認を得て、コード化されて国立佐倉病院で検査・管理された。

尿 MCP-1 については、来院時の早朝に中間尿を 10ml 採取し、来院後室温で 5 分間遠心して細胞成分を除去した後、上清を -70°C で測定日まで保存した。測定は enzyme-linked immunosorbent assay (ERISA) 法により行った。抗ヒト MCP-1 マウスモノクローナル抗体を固相化し、抗ヒト MCP-1 ウサギポリクローナル抗体、ついでアルカリフォスファターゼ標識抗ウサギ IgG ヤギ抗体を加えて発色させ、吸光度を測定した。測定感度は 40pg/ml 以上で、尿中クレアチニンで補正した。

C. 研究結果

昨年度は共通プロトコールを作成し、15 施設すべての倫理委員会の承諾を得た。症例登録は H14 年 1 月より開始し、これまでに 17 例が登録された。

このうち、プロトコール開始から半年以上の経過した 8 例について、尿蛋白量は ARB 投与前の $1.5 \pm 0.2\text{g/day}$ より $1.4 \pm 0.1\text{g/day}$ へとわずかながらも有意に減少した ($p < 0.0001$, 図 1)。パイロット研究では平均 33% の減少を示したが、症例数が少ないため、activity-index が 4 点と高いことから ARB の効果が得られにくいと予想された症例 No.5 と尿蛋白量が 3.8g/day ともつとも多い

症例 No.6 の増加の影響が大きかった。

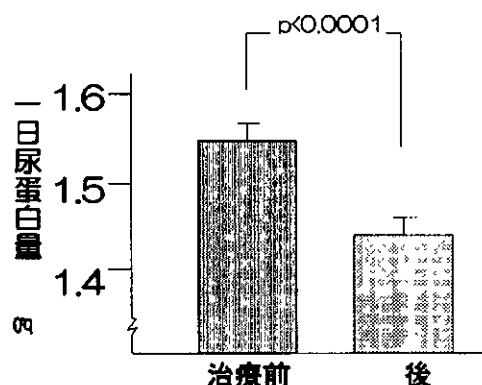


図1 ARBによる尿蛋白減少量

治療前後の尿蛋白量の減少量を治療前値で除した減少率をみると、血圧の降圧度やクレアチニンクリアランスの変動率とは相関がなく、IgA 腎症の病理学的な疾患活動性と逆相関関係にあった(図 2, 表 1, 2)。

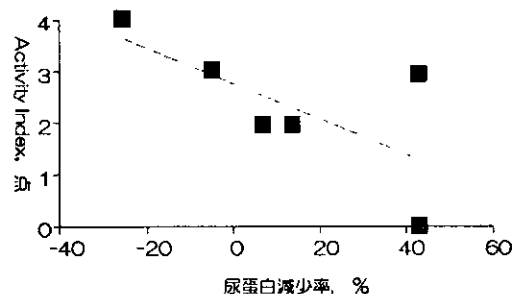


図2 尿蛋白減少率と病理学的活動性指標 (Activity Index)

尿蛋白の減少と相関して尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン (BMG) も減少を示した(図 3)。しかし、尿中 IV 型コラーゲン, PAI-1, t-PA は治療によって明らかな変動を示さなかった。

MCP-1 は測定し得た 9 例、30 検体でいずれも測定感度の 40pg/ml 以下であった。

表1 治療による尿蛋白量の変化と病理学的指標

症例	治療前 尿蛋白量	治療後 尿蛋白量	AI	CI
1	1.4	0.8	3	1
2	0.8	0.7	2	2
3	0.7	0.4	0	5
4	1.4	1.3	2	2
5	1.6	2.0	4	1
6	3.8	4.0	3	4
7	1.7	1.7	ND	ND
8	0.9	0.6	ND	ND

AI: Activity Index, CI: Chronicity Index

表2 治療による腎機能と血圧の変化

症例	治療前 Ccr	治療後 Ccr	治療前 血圧	治療後 血圧
1	134	155	113/75	114/71
2	119	115	145/98	140/84
3	44	44	141/82	142/84
4	122	144	145/83	130/87
5	117	105	108/62	119/68
6	64	78	153/74	130/88
7	102	108	142/87	143/81
8	130	142	148/88	147/86

Ccr: クレアチニンクリアランス (ml/min)

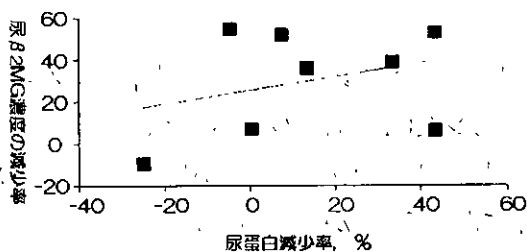


図3 尿蛋白減少率とβ2ミクログロブリンの減少率

D. 考案

疾患活動性の高い時期は、メサンジウム細胞が刺激されており、その収縮により糸球体内圧は上昇していると考えられている。こ

の時期に ARB を投与しても、糸球体内圧を低下させて尿蛋白を減少させることは難しく、本研究結果では、疾患活動性をステロイド治療によって抑えた段階で ARB を投与すると尿蛋白の減少効果が発揮されることが示された。しかも、尿細管性蛋白であるβ2ミクログロブリンが減少傾向を示したことは、これまで知られていない ARB の新たな効果を示唆するもので今後さらなる検討を行いたい。

MCP-1 に関しては、新たに開発した高感度の ERISA キットを採用したが、IgA 腎症でもっとも平均的な尿蛋白 1g 前後、尿クレアチニン補正アルブミン値で 350~500mg/g・CRE の尿でも測定感度以下となってしまった。尿蛋白量以外の非浸襲的な疾患活動性のあらたな指標を見出せるかは IgA 腎症の治療戦略を立てる上できわめて重要な課題であり、今後ともさらなる研究を進めていきたい。

E. 結論

IgA 腎症に対する ARB の尿蛋白減少効果が確認され、病理学的活動性をステロイドによって沈静化させることでさらに尿蛋白減少効果が高まることが判明した。ARB の尿蛋白減少効果に関してはまとまった報告が少なく、今後さらに ACE 遺伝子多型およびマクロファージ由来のケモカインの関与を IgA 腎症ではじめて明らかにできるものと確信している。

F. 研究発表

1. 学会発表

1: IgA 腎症の自然経過における point of no return' 吉村光弘, 中屋来哉, 伊勢拓之, 木田 寛 第 45 回日本腎臓学会学術総会, 大

阪, 5, 25, 2002

2. IgA 腎症の自然経過における point of no return 吉村光弘, 原章則, 伊勢拓之, 木田寛, 和田隆志, 横山仁, 佐々木久雄, 山田研一 第26回IgA腎症研究会, 東京, 25, 1, 2003

3. 掲載予定 Yoshimura M, Hara A, Ise T, Kida H, Sasaki H, Wada T, Yokoyama H, Yamada K. The point of no return`during the course of IgA nephropathy
Nephrology vol.8, suppl. 2003

研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
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
—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—

研究者：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
山田研一 国立佐倉病院臨床研究部部长

研究要旨 難治性腎疾患に対して、内因性アンギオテンシン系阻害による治療反応性の相違を酸化ストレス関連遺伝子 NADH/NADPH oxidase の mRNA 発現の面から検討・解析する。酸化ストレスは組織障害の進展の Key factor であり、細胞内 NADPH oxidase の関与が示唆されている。今回我々は、HUVEC、NHMC および LC における NADPH oxidase の主要な component である p22phox と gp91 mRNA の発現と AngII の影響について検討した。

共同研究者：鈴木信夫 千葉大学医学部教授
喜多和子 千葉大学医学部講師
所属施設名：千葉大学医学部
環境影響生化学教室

A. 研究目的

我々は難治性腎疾患進展の分子機構の解明及び進行性腎障害の進展を抑制するための、新たな指標作成とそれに基づく新しい治療法の開発を目的とし、難治性腎疾患、特に糖尿病性腎症の進展におけるレニン・アンギオテンシン系の関与とその分子生物学的意義を明らかにする。

Angiotensin II は腎・血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞でその receptor を介し、NADPH oxidase を活性化させ、O₂⁻ の産生に関与すると報告がある。血管平滑筋においては電子伝達系の component の p22phox 関連因子に重要な役割があることが知られている。そこで、リンパ球、培養 HUVEC と培養 NHMC での NADPH oxidase 発現とアンギオテンシン II 依存性の違いについて検討した。

B. 研究方法

HUVEC と NHMC を、又健常者末梢血よりフィコール法にて分離した LC を、AngII およ

び AngII 受容体拮抗剤 (ARB) 存在下で incubation を行い、total RNA を抽出後 real time RT-PCR により p22phox と gp91 mRNA 発現量を測定した。

C. 研究結果

①HUVEC および NHMC の p22phox mRNA の相対発現量は LC のそれに比べ、5-20%であった。一方、HUVEC の gp91 mRNA の相対発現量は LC のそれに比べ、約 5%であった。

②HUVEC は、AngII との induction で、p22phox mRNA および gp91 mRNA 相対発現量が、24 時間で 1.7 倍と、4 時間で 1.6 倍にそれぞれ増加し、それらの増加は ARB 添加で抑制された。NHMC では、AngII による p22phox mRNA 発現量は増加傾向を示し、gp91 mRNA は検出感度以下であった。

③LC では、AngII により両者とも変動を認めなかった。

D. 考察

細胞により p22phox と gp91 mRNA 相対発現量と、AngII 反応性に違いを認め、NADPH oxidase 活性の質的・量的違いが推測された。

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）
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
—糖尿病性腎症患者のビタミン摂取状況について—

研究者 松田 利恵子 国立佐倉病院 リサーチレジデント
山田 研一 国立佐倉病院 臨床研究部長
武 玉萍 国立佐倉病院 リサーチレジデント

研究要旨 日本人 2 型糖尿病患者のビタミン摂取状況と、腎症進展の病態、特に酸化ストレス亢進との関連性を検討した。病期進展群で抗酸化効果をもつビタミン C、E、レチノールや葉酸、カリウムの摂取量が有意に少なく、緑黄色野菜の摂取量も少なかった。また、その栄養素摂取量と血管内皮細胞障害関連因子、*dyslipidemia* を含めた脂質代謝関連因子に相関関係がみられた。これらのことから、野菜や抗酸化ビタミンの摂取減少が腎症進展に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病における酸化ストレスの亢進は血管内皮細胞障害作用を促進するため、糖尿病性腎症の発症・進展の病態上、重要な課題となっている。

本研究では、糖尿病性腎症患者の栄養素・食品群別摂取状況を腎症病期別に解析し、抗酸化効果を有する栄養素・食品の腎症発症・進展への関与を検討することを目的とした。前年度までに構築した *Case-Control Study* のうち、栄養調査可能症例の横断的検討により解析した。

B. 研究方法

対象：2 型糖尿病患者 106 例。対象基準として①65 歳以下で推定 8 年以上の罹病期間、②血清クレアチニン値 2.0mg/dl 未満、③糖尿病性網膜症を有する者。

正常アルブミン尿群 ($\leq 30\text{mg/gCr}$)、微量アルブミン尿群 ($30\sim 300\text{mg/gCr}$)、顕性腎症群 ($>300\text{mg/gCr}$) の 3 つの病期群に分けて検討した。

検討項目：栄養素・食品群別摂取量（食事記録法）、血漿 vWF 値、血漿 PA-I 値、血漿フィブリノーゲン値、血中リポ蛋白電気泳動比 (LDL/HDL : LDL の小粒子化)、血漿レムナント様リポ蛋白コレステロール値 (RPL-Chol)、血漿中性脂肪値 (TG)、血漿 HDL-コレステロール値 (HDL-Chol)

C. 結果

ビタミン C、E、レチノール、葉酸、カリウムの各摂取量は、正常アルブミン尿群に比較し、微量アルブミン尿群、顕性腎症群で有意に少なかった (VC、E、カリウム : $p<0.01$ 、葉酸、レチノール : $p<0.05$)。また、それらの供給源である緑黄色野菜の摂取量は正常アルブミン尿群に比べ、顕性腎症群で有意に少なかった ($p=0.035$)。ビタミン E 摂取量は病期進展群で第 6 次改定日本人の栄養所要量で定める量に達していなかった。さらに、栄養素摂取と血管内皮細胞障害関連因子との関連性を検討したところ、ビタミン E、葉酸摂取量と血漿フィ

ブリノーゲン値、レチノール摂取量と血漿 PA-I 値、カリウム摂取量と血漿 vWF 値に強い負の相関関係 ($p<0.01$) がみられた。また、**dyslipidemia** を含めた脂質代謝因子との関連では、ビタミン C 摂取量とリポ蛋白電気泳動比、ビタミン E 摂取量と血漿中性脂肪値、レチノール摂取量と血漿 RLP-Chol 値に強い負の相関関係がみられ ($p<0.01$)、ビタミン C、葉酸、カリウム摂取量と血漿 HDL-Chol 値に正の相関関係がみられた ($p<0.01$)。

D. 考察

糖尿病性腎症の食事療法は、低蛋白食事療法について議論されることは多いが、その他の栄養素に関して議論されることは少ない。しかし、多くの研究により、糖尿病合併症、特に腎症や血管障害の病態には、酸化ストレスが深く関与していることが明らかになっており、蛋白質のみならず、酸化ストレス抑制を目的とした食事療養法を検討する必要性がある。

今回の結果から、糖尿病患者の腎症進展に伴う抗酸化効果を有する栄養素、またそれらの供給源である食品の摂取減少、栄養素摂取量と血管内皮細胞障害関連因子、脂質代謝因子に関連がみられたことから、抗酸化栄養素が腎症の発症・進展に関与している可能性が示唆された。更なる検討が必要と考えられるが、栄養指導の際に、抗酸化効果を有する栄養素、食品の摂取を促す指導も加味して行う必要があると考えられた。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K.Yoshimura M.Nshimura T.Hasegawa H.Terawaki T.Nakazato K.Sakamoto S.Arita K.Nakajima H.Kashiwabara K.Hamaguti R.Nagai K.Horiuchi K.Yamada	Effect of successful renal transplantation on coronary AGE accumulation of uremic heart.	Excerpta Medica	1245	183-191	2002
T.Nakazato T.Kawada T.Shigematsu K.Yamada	Left ventricular hypertrophy was infrequent in patients starting dialysis after undergoing a strict blood pressure in the pre-dialytic period.	Intern Med	41(11)	925-930	2002
T.Ise H.Kida	Glomerular filtration of sodium determines salt sensitivity and affects diurnal blood pressure variation in essential	J Hypertens	20(S4)	s194- s195	2002
H.Yokoyama H.Kida	Electron-dense deposition patterns and the outcomes of idiopathic membranous nephropathy in Japanese.	Med Electron Microsc	35	81-86	2002
N.Sanai H.Kida	p38 MAPK phosphorylation and NF- κ B activation in human crescentic glomerulonephritis.	Nephrol Dial Transplant	17	998-1004	2002