

起すことを示唆するものであった。

#### D. 考察と結論

筋線維芽細胞様変化は組織の線維化の一つの指標と考えられてきた。しかし Thy-1 腎炎では早期には嚢胞上変化を来たす強い基質障害があるにもかかわらず 2-3 週でもとの正常構造に自然修復してしまう。この血管再構築には  $\alpha$ -SMA 陽性細胞と内皮細胞との間に相互に影響し合う因子があるろうと考えるのは無理のないところである。1, 3 型コラゲンの発現が内皮細胞の増殖に先立って認められ、また内皮細胞の増殖は  $\alpha$ -SMA 陽性細胞の消退時より長く持続して認められる。1, 3 型コラゲンは内皮細胞の増殖や血管構造の形成上重要な働きを示すという。実際マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP-9) の増強発現がこの Thy-1 腎炎の血管形成時に認められている。

血管再構築の様子は毛細血管新生による糸球体構造の再生である。しかし Wistar/Kyoto ラットに抗糸球体基底膜抗体を注射し惹起した壊死性半月体形成性糸球体腎炎では糸球体係蹄構造が破壊され、内皮細胞は失われてしまう。貧弱な毛細血管新生の下でのメサンギウム細胞の増生と基質の増加は糸球体硬化に陥ることになる。抗 Thy-1 抗体の反復投与による分節性硬化巣の増加はあきらかに血管再構築の失敗の結果と見られる。

胎生期の糸球体血管構造の形成は S 字管形成期で免疫組織化学的に検索されており、間葉細胞由来の  $\alpha$ -SMA 陽性細胞が S 字管内に増生する内皮細胞と密接な接触を保ちつつ血管新生が起きている。こ

の間増生する間葉細胞は浮腫性の基質の中にあつて S 字管の軸部分に毛細血管成分とともに間入してゆくのである。Thy-1 腎炎のメサンギウム融解部に表れる毛細血管新生はまさにこの胎児期の血管新生を模しているといえよう。したがって血管再構築失敗すれば虚脱型の糸球体硬化症に陥ることになる。

このように炎症に伴って表れるこのメサンギウム細胞の  $\alpha$ -SMA 陽性化形質転換の後にはには 2 つの進展方向があるであろう。1 つは係蹄血管構造の回復再生でありもう 1 つは炎症後の硬化である。再生医学の教えるところは細胞外基質に線維化硬化が完成した時点では臓器組織のその場での実質成分の再生はまず不可能であるということである。メサンギウム融解の如く基質の浮腫性膨化、即ち胎児期の未分化間葉のような状態にある急性炎症による浮腫性基質の下で再生へむけた試みは開始されねばならない。この炎症後硬化を回避する手だてを求めて、この Thy-1 腎炎モデルを使つての血管再構築誘導の研究が続行中である。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

(1) Kaneko Y, Nakazawa K, Higuchi M, Hora K, Shigematsu H. Glomerular expression of  $\alpha$ -SMA reflects disease activity of IgA nephropathy. *Pathol. Intern.* 2001; 51: 833-844.

(2) Zhang L, Otani M, Nakazawa K, Shigematsu H. Does deterioration of

glomerular recanalization result in  
glomerulosclerosis in Thy-1  
nephritis ? Proc Jpn. Soc. Pathol  
2002; 91: 314

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
各個研究報告書

糸球体硬化阻止にむけての実験病理学的研究

分担研究者 重松 秀一 信州大学医学部病理学教授

研究要旨

糸球体硬化に陥ってしまった糸球体の再生はきわめて困難であろうが、炎症などの急性期糸球体障害の際に現れる糸球体毛細血管の再構築への反応がうまく誘導されるとその糸球体は糸球体硬化からまぬがれうる。この生体に備わった再生へのプロセスを実験腎炎を用いて検討し障害糸球体の効率的な回復をもたらす組織学的因子を明らかにして糸球体硬化を予防、阻止できる治療戦略を見出す。

A. 研究目的

糸球体硬化はIgA腎症を始めとして種々の糸球体疾患の最終病変であり、慢性腎不全を来たす主たる原因である。その目的はこの硬化にいたるプロセスを阻止する手だてを見つけることにある。

B. 研究方法

糸球体メサンギウムに基質融解を起すThy-1腎炎はその一過性の強いメサンギウムと係蹄血管障害の後見事な血管再構築を起す。そこには内皮細胞と形質転換を起したメサンギウム細胞との協調反応が見られる。そこでこの血管再構築を阻むと、結果として虚脱性の硬化を起すのではないかと考え、ウィスターラットに抗Thy-1抗体を1週一回、4回反復投与した。

(倫理面への配慮)

この実験は信州大学動物実験施設内で動物愛護上の配慮をして行った。

C. 結果

7日時点で30%の糸球体にはボウマン嚢との癒着や半月体の形成がみられ、マクロファージや $\alpha$ -SMA陽性細胞の残存が見られた。12週では50%の糸球体が分節性硬化に陥っていた。

D. 考察

抗Thy-1抗体の繰り返し投与はラット糸球体に炎症性変化の持続と血管再構築の障害をおこし、分節性硬化が起きることを示した。抗Thy-1抗体がラットメサンギウム細胞を障害することで内皮細胞とメサンギウム細胞との協調反応は難行し血管再構築は遅延して分節性硬化に陥るものと見

られる。

E. 結論

抗Thy-1抗体の反復投与は糸球体硬化を引き起こす。

F. 研究発表

Shigematsu H, Kaneko Y, Zhang L:  
Meaning of retrograde phenotypic  
change of mesangial cells. Nephrol  
2002, 7: S126- S130

**疫学に関する研究(1)分科会  
分担・各個研究報告**

厚生労働科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

疫学に関する調査研究 (1)  
IgA 腎症患者の予後調査 -7 年間の追跡成績- に関する研究

分担研究者 遠藤 正之  
東海大学医学部腎代謝内科助教授

研究要旨

1995 年に行った IgA 腎症の全国調査をもとに 1997 年と 1999 年に予後調査を行った。今回は第 3 回の予後調査を行っている。対象は 2285 例である。これまでの解析に今回でデータを加えて、より詳細な IgA 腎症の予後と予後規定因子を明らかにする予定である。

A. 研究目的

IgA 腎症患者は我が国のみならず世界的にも最も多い慢性糸球体腎炎であり、本症の予後、特に腎機能予後を早期の段階で予測することは、治療方針を決定する上できわめて重要である。IgA 腎症の腎機能予後とその予知因子を検討するため、1995 年の全国疫学調査で把握された患者の 7 年後の予後と、その規定因子を検討するための追跡調査を実施する。

B. 研究方法

1995 年に実施した IgA 腎症全国疫学調査の第二次調査では、5,436 例の回答が得られた。このうち上記二次調査で 10 人以上の患者を報告した科に限定し、50 人以上の患者の報告があった診療科については 1 診療科につき 50 人を無作為抽出した。今回は 2,285 例を対象に、予後調査を実施している。

調査項目は死亡の有無、透析導入の有無、現在の血清クレアチニン値などである。

(倫理面への配慮)

患者氏名その他プライバシーに関わる項目は調査していない。また発表においては個人を特定しえない形式である。

C. 結果

現在約 90%の回答が回収されており、さらに回収率を上げてから、IgA 腎症の予後とそれを規定する因子について解析予定である。

D. その他

IgA 腎症の治療として「扁桃摘出およびステロイドパルス治療」が提唱されているが、後ろ向き研究の結果である。一方 IgA 腎症に扁桃摘出は無効で

あるとの報告もある。

本研究班として「扁桃摘出およびステロイドパルス治療」と「ステロイドパルス治療」有効性の比較を前向きランダム化試験として計画する。現在プロトコルを作成中である。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
各個研究報告書

IgA 腎症における抗原提示補助分子 CD80 と CD86 の役割

分担研究者 遠藤 正之（東海大学医学部腎代謝内科助教授）  
研究協力者 須藤 博（東海大学医学部助手）  
呉 瓊（東海大学医学部）

研究要旨

IgA腎症において抗原提示補助分子のCD80/CD86は浸潤T細胞の活性化に関係しており、CD80/CD86の発現は腎生検時の腎機能と相関している。Monocytes/Macrophagesと尿細管上皮細胞がそれぞれCD86とCD80を発現してT細胞への抗原提示に重要な抗原提示細胞として働いている。

A. 研究目的

CD80 と CD86 は、抗原提示細胞 (APC) だけに発現する細胞表面分子で、CD28/CTLA-4 との相互作用による T 細胞の活性化に重要な分子である。IgA 腎症では腎間質への細胞浸潤の程度が患者の腎機能予後と関係していることが知られている。IgA 腎症における CD80/CD86 の役割を調べた。

B. 研究方法

IgA 腎症 33 例で、モノクローナル抗体 CD80、CD86 と CD45RO、CD68、CD14、HLA-DR、CD54 を用い、腎組織上での CD80/CD86 の発現と臨床データを検討し、T 細胞の活性化における CD80 と CD86 の役割及び APC の種類を検討した。

(倫理面への配慮)

患者氏名その他プライバシーに関わる項目は発表していない。また発表においては個人を特定しえない形式である。

C. 結果

CD86 は糸球体内、傍糸球体領域及び傍尿細管間質に発現していた。尿細管上皮細胞は CD86 陰性であった。CD80 は一部の尿細管上皮細胞のみに認められた。CD45RO<sup>+</sup> 細胞と CD68、CD14 陽性細胞の分布パターンと CD86 発現部位のパターンが類似していた。CD86 陽性細胞数は CD45RO<sup>+</sup> 細胞数、CD68、CD14 の陽性細胞数と相関があった。CD80 陽性尿細管上皮細胞は傍尿細管間質の CD45RO<sup>+</sup> 細胞数と相関があった。間質の CD86 陽性細胞数、尿細管の CD80 陽性率は腎生検時の BUN、SCr、



GFR との相関が認められた。ミラー切片で、大部分の CD86 陽性細胞は CD68、CD14 陽性であった。一部の CD80 陽性尿細管上皮細胞は HLA-DR、CD54 陽性であった。

#### D. 考察

IgA 腎症の発症進展機序のひとつとして、腎局所で抗原提示細胞からの抗原提示が、間質に浸潤している T 細胞におこなわれ、T 細胞が活性化され、組織障害が発生している可能性がある。中でも浸潤マクロファージと尿細管上皮が、それぞれ CD86 と CD80 を介して関与している。

#### E. 結論

1. CD80/CD86 は IgA 腎症における T 細胞の活性化に関係している。
2. CD80/CD86 は腎生検時の腎機能に関係している。
3. Monocytes/Macrophages と尿細管上皮細胞が重要な APC として働いている。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
各個研究報告書

成人ネフローゼ症候群における総コレステロール値に関する研究

分担研究者 今井 裕一  
愛知医科大学腎臓・膠原病内科教授

研究要旨

成人ネフローゼ症候群の診断基準における「総コレステロール値が250mg/dl以上」という項目の妥当性を評価した。「250mg/dl以上」では感度64%、特異度77%、陽性尤度比2.8、「300mg/dl以上」では、感度55%、特異度94%、陽性尤度比9.6となり有用である。

A. 研究目的

成人ネフローゼ症候群の診断基準は、1973年に厚生省特定疾患調査研究班で「1日3.5g以上の蛋白尿」、「低蛋白血症」、「高脂血症（総コレステロール値(TC)250mg/dl以上）」、「浮腫」と定義されている。しかし国民の栄養状態は1970年台から大幅に変化している。2000年の国民栄養調査では、男性の11.5%、女性の16.2%は、総コレステロール値が240mg/dl以上である。そこで診断基準の「TCが250mg/dl以上」という項目の妥当性を評価した。

B. 研究方法

1990年から2000年までの秋田大学第三内科および関連病院で施行した腎生検1500例のうち、総コレステロール値以外の項目でネフローゼ症候群と診断した274例と、非ネフローゼ群612例の総コレステロール値を

Stratum-specific likelihood ratios (SSLRs 階層別尤度比)により検討した。

C. 結果

1. TCの感度、特異度、尤度比

TC(mg/dl)	感度	特異度	LhR(+)	LhR(-)
>400	0.28	0.99	34.0	0.73
>300	0.55	0.94	9.4	0.48
>250	0.64	0.77	2.8	0.47
>220	0.72	0.57	1.7	0.49

LhR(+): 陽性尤度比, LhR(-): 陰性尤度比

2. ネフローゼ症候群(274例)の原疾患  
TC >300 mg/dl 群(150例): 膜性腎症34.7%、微小変化型32%、巣状分節性糸球体硬化症12.7%と一次性ネフローゼが79.3%であった。

TC <300 mg/dl 群(124例): 膜性腎症24.4%、微小変化型11.3%、巣状分節性糸球体硬化症5.6%、一次性ネフローゼが41.1%で糖尿病性腎症13.7%、

IgA 腎症 9.7%、MPGN8.1%であった。

#### D. 考察

1990 年台に施行した腎生検の際のデータを検討すると、成人ネフローゼ症候群の診断基準項目の総コレステロール値 250mg/dl 以上は、陽性尤度比 2.8 であり、ほとんど診断に寄与していないことがわかった。300mg/dl 以上にすると陽性尤度比は 9.4 となり、かなり有用な項目となる。

また、総コレステロール値 300mg/dl 以上を示すネフローゼ症候群の原因疾患では、膜性腎症、微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症が約 80%を占めているが、300mg/dl 未満のネフローゼ症候群では、二次性糸球体障害、メサンギウム増殖性腎炎が 60%を占めている。

#### E. 結論

総コレステロール値は、食事内容・栄養状態によっても大きく影響されることから、1970 年台に提示された成人ネフローゼ症候群の診断基準の 1 項目である総コレステロール値は 300mg/dl 以上が妥当であることが今回の研究で明らかになった。今後診断基準を改訂するかあるいは、臨床現場で今回の陽性尤度比、陰性尤度比を参考とする必要がある。

**疫学に関する研究(2)分科会  
分担・各個研究報告**

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

『進行性腎障害に関する調査研究』

疫学（2）：腎疾患ネットワークによるデータベース構築とその意義

分担研究者 山田 研一  
国立佐倉病院臨床研究部長

研究要旨

EBM 確立の為に、精度の高い臨床疫学研究が求められている。全国的規模で存在する利点を活かし、且つ、地域医療の中核病院でもある国立病院・療養所のネットワークを活用し、腎疾患（原発性腎疾患、糖尿病（性腎症）、腎透析導入症例、腎移植症例）のデータベース（腎ネットデータベース）の構築が開始され、発症率・合併症の頻度、疾患の進展速度、治療効果と治癒率等の疫学的解析研究が緒についた。これらにより診断指針や治療方針の確立に貢献することが期待される。

A. 研究目的

EBM 確立の為に、精度の高い臨床疫学研究が求められている。全国的規模で存在する利点を活かし、且つ、地域医療の中核病院でもある国立病院・療養所のネットワークを活用し、腎疾患のデータベース（腎ネットデータベース）を構築し、発症率・合併症の頻度、疾患の進展速度、治療効果と治癒率等を疫学的に解析し、診断指針や治療方針の確立に貢献する。

B. 研究方法

①データベース構築：全国国立病院・療養所腎ネットワーク参加施設より、off-line で原発性腎症、糖尿病（性腎症）、腎透析導入、腎移植の各症例について、（i）個人基本情報、（ii）

疾患固有情報と経過情報を入

力し、データベースを構築する。

②倫理面：個人情報コンピュータ入力及び解析は、文書同意と倫理委員会の承認のもとで行われている。

C. 現状報告と計画

公式登録は、本年度より開始されたが、以前より糖尿病性腎症、IgA 腎症、腎移植に関するデータベース構築はなされていたので、その現状を報告するとともに、今後の計画を述べる。

（i）糖尿病性腎症：Case-Control 研究として、罹病期間を同じくし、少なくとも糖尿病性網膜症を有した糖尿病患者（血清 Cr 値 $<$ 2.0 mg/dl）のうち、正常アルブミン尿群（Control）（ $n = 86$ ）、微量アルブミン尿群

(Case-1) (n=63) 及び顕性腎症群 (Case-2) (n=69) が登録された。それらの病態特性が環境因子・遺伝因子両面より検討された。血糖管理不全のもと、multi-factors の生活習慣因子、特に動脈硬化性因子が強く関与し、腎・血管内皮細胞障害を介して、細胞外基質が増生し、増悪因子となる可能性が判明した。又、組織酸化ストレスや慢性炎症に関連した免疫機能に関連した候補遺伝子多型の関与の可能性も明らかになった。また、高齢者糖尿病患者の病態解明と管理指針をも含めた検討が開始され、高齢者であっても、血糖管理の重要性が示唆された。

(ii) IgA腎症：平成15年1月時点で腎ネットDBに登録されたIgA腎症900例のうち内科例で腎生検所見が判明し10ヶ以上の糸球体が採取された470例を対象とし、予後の因子解析を行った。

各症例を腎生検時点での病理・臨床検査所見から IgA 腎症診療指針の予後判定基準に基づき 4 群に分類し、実際の転帰から症例経過を抽出した。その結果、対象とした 470 例で IgA 腎症予後判定基準にのっとり、①推測した予後は実際の転帰におおむね反映されていた。②予後良好群にはごく一部に腎機能が悪化する症例が含まれるが、いずれも経過中の UP 増加が先行し持続した。③予後良好群で腎機能が保持された症例の一部で一時的な UP 増加を伴ったが、一定期間の後減少した。④予後不良群で透析となった全例で全経過にわたる大量の UP が持続した。⑤予後不良群で腎機能が保持され

た症例は UP の低値持続・一定期間内で UP 減少が確認された。つまり当初の予後予測がどうあれ、経過中の UP が一定値以上しかも一定期間以上持続すると腎機能が進行悪化していく可能性が示唆された。今後、血压・体重・治療内容等の因子も加味しながら臨床経過との関連性を検討していく。

(iii) 腎移植：国立病院・療養所における腎移植症例は 443 例（生体腎 234 例、死体腎 209 例）であった。平成 13 年度は新規 17 症例（生体腎 12 例、献腎 5 例）が追加され、このうち 428 例が腎ネット参加施設の症例である。慢性拒絶の形態学的病型分類を行い、免疫学的因子 (smooth muscle cell actin, HSP 47, TGF $\beta$ ) の関与、HLA DR 8 の存在意義、更に慢性拒絶時の遺伝子発現の差異 (up-regulated gene と down-regulated gene 発現の差異) を検討し、免疫関連遺伝子発現の減少を認めた。今後、このデータベースを活用して腎移植後の慢性拒絶の病態解明と治療法の開発研究を行う。

(iv) 透析導入症例は、導入後の社会復帰に関する検討を、又、生活習慣の変化に伴い増加が報告されている。

(v) 巣状糸球体硬化症 (FSGS) に関して、一次性、二次性 FSGS の実態調査を行うことを計画している。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Effect of successful renal transplantation on coronary AGE accumulation of uremic heart.

K. Yoshimura, M. Nishimura, T. Hasegawa, H. Terawaki, T. Nakazato, K. Sakamoto, S. Arita, K. Nakajima, H. Kashiwabara, K. Hamaguchi, R. Nagai, K. Horiuchi, K. Yamada. Excerpta Medica International Congress Series. 1245:183-191, 2002.

2) Left ventricular hypertrophy was infrequent in patients starting dialysis after undergoing a strict blood pressure in the pre-dialytic period. T. Nakazato, T. Kawada, T. Shigematsu, K. Yamada. Intern Med. 41(11):925-930, 2002.

## 2. 学会発表

1) Changes of anti-oxidant enzyme levels in human blood cells during early post-renal transplant period. S. Arita, S. Yoshida, K. Sakamoto, C. Iwashita, H. Kashiwabara, K. Yamada. 2002, India. Congress of the Asian Society of Transplantation.

2) Immunohistochemical analysis on the interstitial change of chronic allograft nephropathy. K. Joh, K. Yamaguchi, K. Sakamoto, K. Arita, K. Yamada. 2002, India. Congress of the Asian Society of Transplantation.

3) Pathophysiological significance of urinary type IV collagen and albumin excretions as a maker for type II diabetic nephropathy in Japanese. K. Yamada, M. Nishimura, M. Shima, N. Koide, R. Matsuda. 2002.

ASN. Philadelphia, USA.

4) Relation of dietary intake on pathophysiology of type2 diabetic nephropathy in Japanese (HOSP net DM-nephropathy study).

R. Matsuda, S. Kuwabara, M. Nishimura, K. Yamada. 2002. ASN. Philadelphia, USA.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
各個研究報告書

腎ネットデータベースにおける IgA 腎症の経過と予後解析

研究協力者 鈴木 理志  
国立佐倉病院内科

研究要旨

IgA腎症は病勢が変動しえる疾患であり、初回腎生検時点の病理・臨床所見のみで確実に予後を予測するのは難しい。臨床経過を追跡していくことが重要だが、全国規模のアンケート調査手法では詳細な経過追跡は事実上不可能である。平成14年から正式稼働した腎ネットでは、IgA腎症を含む各種腎疾患・病態の臨床・検査所見および治療状況を経時的に蓄積できるデータベース(DB)に入力作業を開始した。このDBに登録されたIgA腎症の臨床経過情報を活用し、予後に影響を与える因子を見出したい。

A. 研究対象

平成15年1月時点で腎ネットDBに登録されたIgA腎症900例のうち内科例で腎生検所見が判明し10ヶ以上の糸球体が採取された470例を対象とした。

B. 研究方法

各症例を腎生検時点での病理・臨床検査所見からIgA腎症診療指針の予後判定基準に基づき4群に分類し、実際の転帰から以下の症例を抽出する。

1. 予後良好群に分類されたが腎機能低下あるいは透析に至った症例。
2. 予後良好群に分類され最終観察時腎機能が正常である症例。
3. 予後不良群に分類され透析に至った症例。

4. 予後不良群に分類されたが最終観察時腎機能が正常である症例。

これら各群における1日尿タンパク量(UP)の推移を解析する。

(倫理面への配慮)

本調査研究参加にあたって、十分な説明の上、文書による同意をいただく。個人情報ができる形で外部に報告されない旨参加者に説明し、調査者はそのように十分留意する。

C. 結果

1. 予後良好群→腎機能低下・透析

予後良好群に分類された105例のうち1例が21年観察後にCr2.1mg/dlと腎機能低下し、また他の1例が腎生検後11.2年で透析に至った。この2例はいずれも腎生



検当初のUP0.5gにすぎなかったものの11年、6年の経過後にUP $\geq$ 1gへと増加し以後持続した。

#### 2. 予後良好群→最終観察時腎機能正常

103例が実際に最終観察時の腎機能正常であったが、このうち5年以上観察し得た41例のUP推移を解析した。8例がUP $\geq$ 1.0gの経過を有していたが、この期間は0.2～2.8年(1.3 $\pm$ 1.1)であり3年を越える症例は存在しなかった。

#### 3. 予後不良群→透析

予後不良群に分類された147例のうち26例が腎生検後0.1～12.5年(5.2 $\pm$ 3.7)で透析導入となった。これら全例で全経過におよぶUP $\geq$ 1.0gの持続が観察された。

#### 4. 予後不良群→最終観察時腎機能正常

予後不良群に分類されたにもかかわらず最終観察時の腎機能が正常だった87例のうち、5年以上の観察期間を有する32例のUP推移を解析した。14例が全経過でUP $<$ 1.0gが持続していたが、18例はUP $\geq$ 1.0gの経過を有していた。しかしこの期間は0.5～3.2年(1.8 $\pm$ 0.8)であり、3年をごくわずかに越える症例が1例あるのみであった。

#### D. 考察

2002年に改訂したIgA腎症診療指針における予後判定基準では、基本的に第1版の分類法を踏襲し腎生検時所見、特に組織病変を重視している。しかし「経過中に他の群に移行することが

ある」と新たに明記されたことが重要な変更点である。すなわちIgA腎症の診療においては初回腎生検時点で推測した予後判定に拘泥し過ぎることなく、その後の経過で生ずる変化も注意深く観察すべきであることを意味している。では何を指標に、どの程度の変化をもって予後予測の変更をすべきなのか、という点は未解明である。一般的に用いられているIgA腎症の非観血的で簡便な経過追跡検査は1日尿タンパク量(UP)であると考えられる。腎ネットDBではUPを含む経時的データベースの解析より今回はUPがこの指標となり得るかどうかを検討した。

対象とした470例でIgA腎症予後判定基準にのっとり、推測した予後は実際の転帰におおむね反映されていた。そして各群における症例をUPの経過を中心に検討した結果は以下の様にまとめられる。①予後良好群にはごく一部に腎機能が悪化する症例が含まれるが、いずれも経過中のUP増加が先行し持続した。②予後良好群で腎機能が保持された症例の一部で一時的なUP増加を伴ったが、一定期間の後減少した。③予後不良群で透析となった症例は全経過にわたる大量のUPが持続した。④予後不良群で腎機能が保持された全例でUPの低値持続・一定期間内でUP減少が確認された。つまり当初の予後予測がどうあれ、経過中のUPが一定値以上しかも一定期間以上持続すると腎機能が進行悪化していく可能性が示唆された。統計的解析は今後の課題であるが、「UP1.0g/日以上が3年

以上持続」の可能性が示唆された。また逆にいうとUP1.0g/日以上であっても3年以内に1.0g/日未満に改善すれば腎機能が保持される可能性を示すことにもなり、治療目標としての有用性も期待される。

今後、血圧・体重・治療内容等も加味しながら IgA 腎症の UP 推移に重点をおき検討していきたい。

厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業  
各個研究報告書

高齢糖尿病患者の管理指針の作成の為の疫学調査

研究協力者 西村 元伸  
国立佐倉病院内科医長

研究要旨

高齢者の糖尿病に伴う腎障害の特徴として、(1) 厳格な管理が困難な症例の存在、(2) 典型的 diabetic glomerulopathy に加え、加齢、動脈硬化による腎障害の影響を受ける可能性、(3) 遺伝的に糖尿病合併症に対し抵抗力がある症例が多い可能性、(4) 薬剤の副作用がしやすい可能性があげられる。従って高齢者を対象にした evidence に基づいた診療指針の作成が必要である。今回、高齢糖尿病患者の腎症発症進展阻止のための診療指針作成のための第一歩として、cross sectional study により高齢糖尿病患者の病態特性と診療状況につき検討を行った。対象は腎ネットデータベースに登録されている罹病期間 5 年以上の 2 型糖尿病患者 161 人。糖尿病性腎症の病期進展症例では進展していない症例に比べ検診での糖尿病発見率が低かった。よって、高齢であっても若年であっても検診システムの更なる充実が要求されると考えられる。今回の検討では、腎障害と網膜症の進展の程度、腎不全に至るまでの罹病期間の検討で、高齢者と若年者間に糖尿病に伴う腎障害の病態に差を認めなかった。高齢であっても若年者同様腎障害は進展し末期腎不全に至ってしまうことは事実である。よって状況が許せば高齢といえども血糖管理は緩めるべきではないと考えられる。一方、統計学的には示せないが、個々の症例を検討すると高齢糖尿病患者の中には高血糖の悪影響に対して抵抗力のある患者が存在するのも事実である。今後 follow up study により厳格な血糖コントロールにこだわる必要のない症例の選別をできるようにする必要があると考えられる。

A. 研究目的

糖尿病性腎症に関しては現在まで多くの evidence が蓄積され、それらに基づき診療指針も作成されてきた。しかしながら、これらの evidence の大部分は高齢糖尿病患者を除外して行われた検討である。2001 年に透析導入さ

れた糖尿病性腎症患者の平均年齢は 63.97 才と高齢化している。高齢者の糖尿病に伴う腎障害の特徴として、(1) 厳格な管理が困難な症例の存在、(2) 典型的 diabetic glomerulopathy に加え、加齢、動脈硬化による腎障害の影響を受ける可能性、(3) 遺伝的に

糖尿病合併症に対し抵抗力がある症例が多い可能性、(4)薬剤の副作用がでやすい可能性があげられる。従って、高齢糖尿病患者に対しては必ずしも若年者と同じ診療指針が適切とは限らない。しかし、現状では高齢者を対象とした診療指針作成のための十分な evidence がない。

本研究は高齢糖尿病患者の腎症発症進展阻止のための診療指針作成のための第一歩として、主に cross sectional study により高齢糖尿病患者の病態特性と診療状況につき疫学調査を行った。

## B. 研究方法

国立病院療養所ネットワーク (HOSPnet) 内で腎疾患を政策医療として扱う施設で構成される腎ネットでは、共通のフォーマットのデータベース (以下腎ネットデータベース) を用いて腎疾患患者を登録している。本研究は腎ネットデータベースに糖尿病性腎症として登録された患者のうち、罹病期間5年以上の2型糖尿病を解析対象とした。解析対象患者を、(1)糖尿病発見時年齢60才未満と60才以上の2群に分けた比較、(2)最終観察時年齢70才未満と70才以上の2群に分けた比較を行うことにより、高齢糖尿病患者の病態特性及び診療状況の特徴について検討を行った。データは mean +/- SD で表示した。統計は Student' s t test, chi-square test を用い  $p < 0.05$  を有意とした。

## C. 研究結果

### #1: 登録患者背景

腎ネットデータベース登録患者の内、罹病期間5年以上の2型糖尿病のみを解析対象とした。解析対象患者の背景は下記の通りである。

人数 161人 (男102人、女59人)

糖尿病発見時年齢 50.5 +/- 10.7 才

最終観察時年齢 66.5 +/- 10.5 才

発見時、最終観察時の年齢分布を図1に示す。

#### ・最終観察時腎症病期別人数

第1期 (正常アルブミン尿期) 79人

第2期 (微量アルブミン尿期) 38人

第3期 (顕性腎症期) 21人

第4期 (腎不全期) 16人

第5期 (透析期) 7人

#### ・最終観察時腎症病期別罹病期間

全体 17.0 +/- 8.1 年

第1期 15.6 +/- 5.8 年

第2期 15.8 +/- 8.0 年

第3期 20.4 +/- 9.1 年

第4期 20.6 +/- 9.4 年

第5期 19.4 +/- 9.5 年

・最終観察時 HbA1c 7.07 +/- 1.27 %

#### ・糖尿病発見理由

検診 68人

高血糖症状 31人

合併症症状 4人

他または不明 58人

腎症病期別の検診で発見された者の割合を図2に示す。腎不全期以降検診での発見者の割合が減少している。すなわち、検診で糖尿病を発見し管理を開始することの重要性が示唆される。