

- ・糖尿病の治療状況
食事・運動療法のみ 8人
経口剤のみ 77人
インスリン使用 76人

腎症病期別の降圧剤使用者の割合を図3に示す。降圧剤使用者は腎症進展とともに有意に増加した ($p < 0.001$)。

#2: 発見年齢 60 才未満と 60 才以上の比較。

糖尿病発見年齢 60 才未満 132 人、60 才以上 29 人であった。両群の背景を表 1 に示す。罹病期間は 60 才未満群で有意に長かった ($p < 0.005$)。また、検診での発見者は 60 歳以上群で有意に少なかった ($p < 0.01$)。図 4 に両群の腎症病期分布を示す。両群間に有意差なく、高齢で発見された糖尿病でも腎症進展が遅いという傾向は認めなかった。また、第 4 期および第 5 期の患者の罹病期間は、60 才未満発見群 21.8 +/- 9.6 年、60 歳以上発見群 14.8 +/- 5.4 年と $p = 0.139$ と有意ではないが 60 歳以上群で短かった。

#3: 最終観察時年齢 70 才未満と 70 歳以上の比較。

最終観察時年齢 70 才未満 96 人、70 歳以上 65 人であった。図 5 に両群の腎症病期分布を示す。両群間で有意差はないが、70 歳以上群で腎症進展者の割合が多く、年齢とともに腎症が進展していく傾向が示唆される。インスリン使用者の割合は、70 才未満群で 41.7%、70 歳以上群で 55.4%と有意差はないが高齢者でむしろ多かった。

HbA1c の最新データは、70 才未満で 7.21 +/- 1.38 %、70 歳以上群で 6.87 +/- 1.06 %と有意差はないが 70 歳以上群で低値であった。腎症第 3 期、第 4+5 期患者において両群間の網膜症の程度を比較した。表 2 に示すとおりそれぞれの病期において両群間に有意差はなかった。最後に第 4 期、5 期まで至ってしまった症例の平均罹病期間を比較した。70 才未満群 18.7 +/- 7.7 年、70 歳以上群 21.7 +/- 10.6 年と両群間に有意差はなかった。

D. 考察

#1: 検診の重要性について

まず、全解析対象患者の腎症病期別糖尿病発見理由 (図 2) で、第 4 期、第 5 期の検診での発見患者の割合が少ないことより、糖尿病性腎症による末期腎不全を減少させるためには糖尿病を検診により発見し管理を開始することが重要であると考えられる。60 才以上での糖尿病発見者の検診での発見率が 60 歳未満群に比し有意に少なかったことは、60 歳未満での検診システムが不十分である結果高齢となり症状がでて初めて発見される症例が多いこと、高齢になり他の疾患で病院受診時に糖尿病が発見される症例が多いことを意味しており、若年者においても高齢者においても検診システムの更なる整備が必要であることを示唆している。

#2: 高齢者の糖尿病に伴う腎障害の病態特性について

今回の解析にあたり仮説として、

(1) 高齢者の腎障害には典型的な diabetic glomerulopathy に加え、加齢による血管病変の影響が加わり異なった病態を示す可能性があること。その結果、他の糖尿病合併症、特に網膜症と異なる進展をする可能性があること、(2) 病態が異なることに加え、高血糖の悪影響を受けにくい遺伝素因を持つ患者の存在により腎障害進展速度が遅い可能性があることを想定した。前者に関しては、年齢による網膜症の程度の差について検討したが、第3期、第4+5期両者において最終観察時年齢70才未満群と70才以上群間に網膜症の程度に有意差を認めなかった。後者に関しては、糖尿病発見年齢60歳未満と60才以上群の比較で第4+5期に至るまでの期間は有意ではないが60才以上群でむしろ短かった。但し、これには60才以上発見群では検診での発見者が少ないことも影響している可能性がある。一方、最終観察時年齢での分類では70才以上群の方が第4+5期に至る罹病期間が長かったが有意差はなかった。以上より、今回の解析では高齢者と若年者間で糖尿病の伴う腎障害の病態の違いは認めなかった。

#3: 高齢者糖尿病患者の管理状況について

最終観察時年齢70歳未満と70歳以上群の比較では、有意差はなかったもののインスリン使用率は70才以上群で高く、HbA1cは70才以上群で低値の傾向を示した。すなわち腎ネットデータベース登録患者においては高齢者

であっても血糖管理は決して緩んでないことが示唆された。

以上、今回の解析では高齢者糖尿病患者の腎障害において病態特性は認めなかった。しかし、具体的には示さないが個々の登録症例を詳細に検討すると、高齢ゆえに厳格なコントロールが出来ないにもかかわらず腎症の発症進展が遅い症例も存在した。腎ネットデータベースは未だ運用開始後の期間が短く、今回の検討は主に cross sectional study であった。よって、evidence としての価値には限界がある。今後、腎障害進展に対する血糖、血圧コントロールの影響を follow up study にて解析し、高齢であっても若年者と同様の病態を呈し厳格な管理を要求される症例と、病態が異なり必ずしも厳格な血糖コントロールにこだわる必要のない症例の区別をできるようにする必要があると考えられる。

E. 結論

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い。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。今回の検討では高齢者の糖尿病に伴う腎障害の病態に若年者と異なる特性を示すことは出来なかった。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、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た。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得状況
なし

	60才未満	60才以上	
発見時年齢 (才)	47.5 +/- 9.3	64.0 +/- 4.4	p<0.001
最終観察時年齢 (才)	64.4 +/- 10.0	76.0 +/- 7.1	p<0.001
罹病期間 (年)	17.9 +/- 8.2	12.9 +/- 6.0	p<0.005
発見理由 (検診発見者割合)	62人/132人	6人/29人	p<0.01

表 1 糖尿病発見時60才未満群と60歳以上群の患者背景

	第3期		第4期、第5期	
	70才未満	70歳以上	70歳未満	70歳以上
無	0 %	8.3 %	18.2 %	9.1 %
単純性	42.8 %	25 %	18.2 %	9.1 %
前増殖性	57.1 %	58.3 %	45.5 %	36.4 %
増殖性	0 %	8.3 %	18.2 %	54.5 %
合計人数	7人	12人	11人	11人

表 2 最終観察時の年齢による網膜症の比較

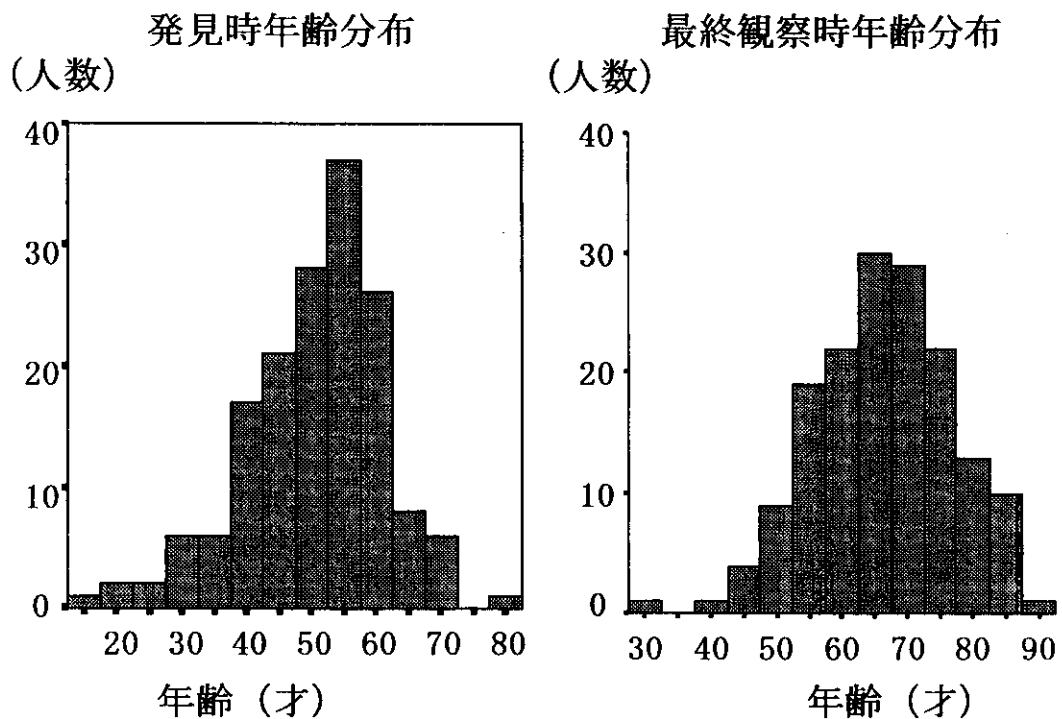


図1 糖尿病発見時および最終観察時年齢分布

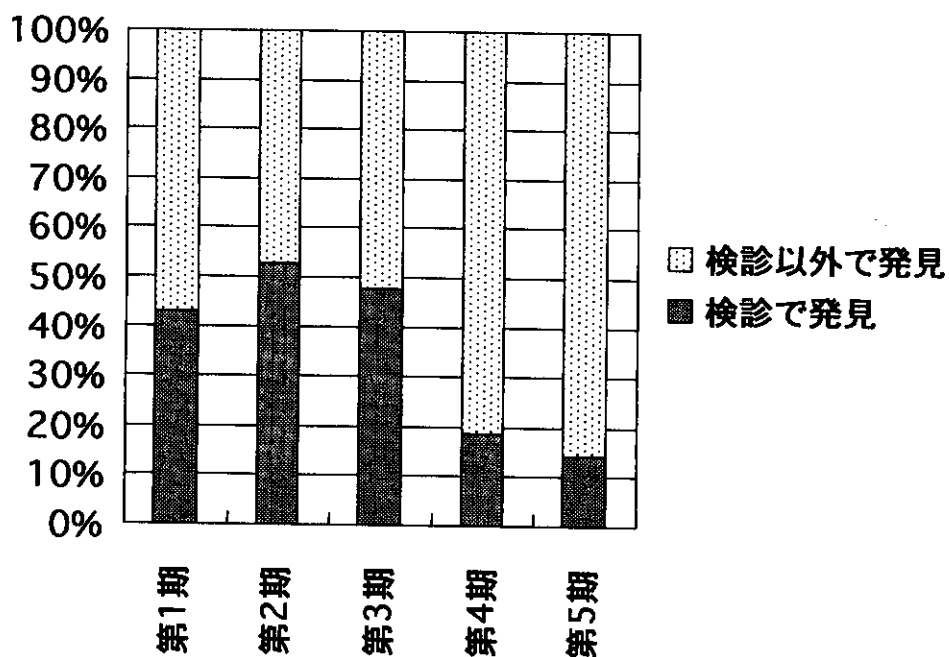


図2 腎症病期別糖尿病発見理由

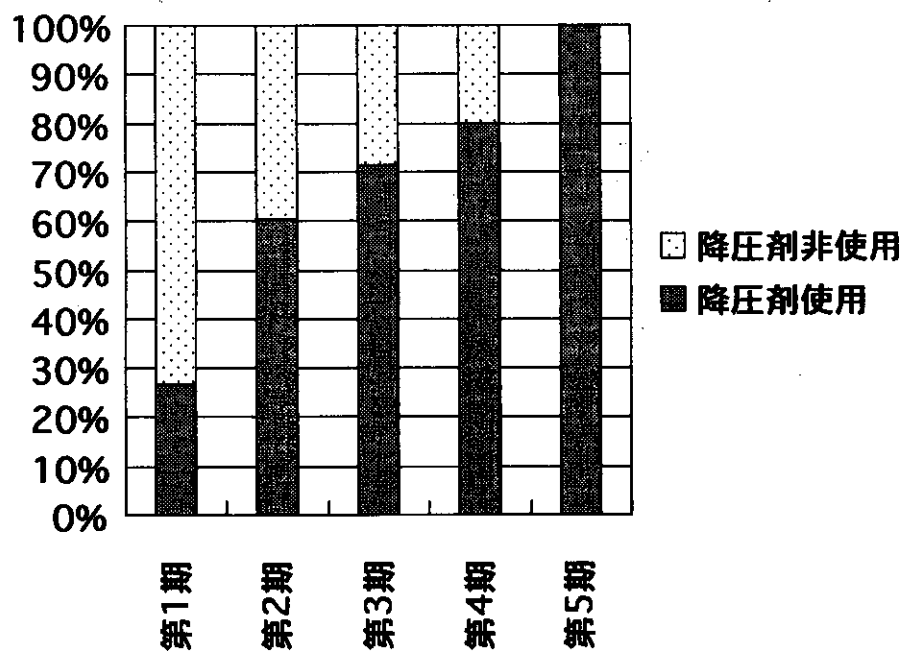


図3 腎症病期別降圧剤使用者割合

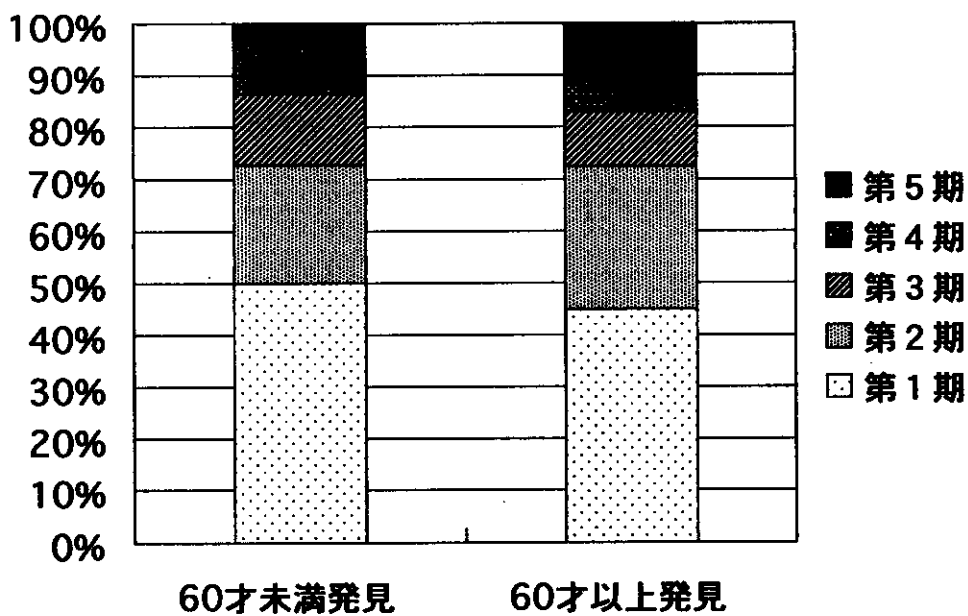


図4 発見年齢別腎症病期

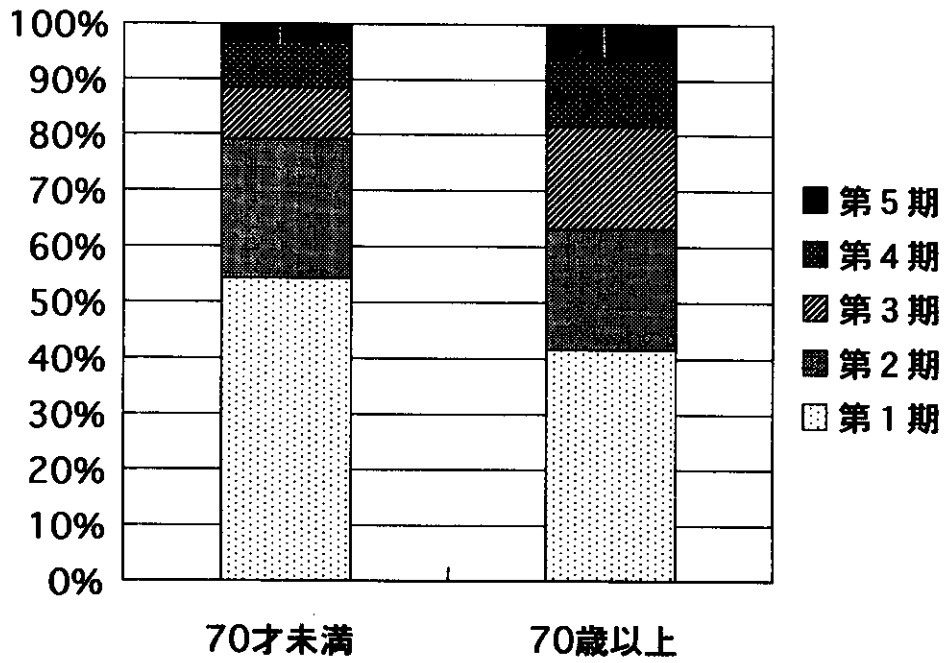


図5 最終観察時年齢別腎症病期

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

巣状硬化症（FSGS）の我が国におけるデータベース構築と
その活用による疫学調査研究

研究協力者 菅原 照
国立京都病院腎臓内科医長

研究要旨

巣状糸球体硬化症（FSGS）は難治性ネフローゼを呈する代表的疾患である。我が国におけるその実態成因を明らかにするべく、全国の国立病院腎ネット内における実態を把握し、FSGS の疫学調査解析を行い、さらに病理組織を検討し、肥満に伴う FSGS に関し新たな発生機序の可能性が示唆された。

A. 研究目的

巣状硬化症（Focal segmental glomerulosclerosis; FSGS）は難治性ネフローゼ症候群を呈する代表的糸球体疾患で、我が国における一次性ネ症の約10%を占めると言われているが、その実態、成因に関しては不明な点が多く、診断の根拠となる病理組織学的所見も多岐にわたる。この研究は我が国におけるその実態を正確に把握することを目的とする。

B. 研究方法

国立病院腎ネット所属病院における上記のFSGS症例の実態を調査し、その成因、治療効果を検討する。まず国立京都病院における実態調査を施行し、病理組織を詳細に検討した。その診断における成因、症例の経過を検討した。

（倫理面への配慮）

被験者個人のプライバシーの保護、検体提供を受けた検体について被験者に十分説明し同意を得た。（倫理委員会）

C. 研究結果

平成14年度国立京都病院においてFSGSと診断された症例はネフローゼ症候群60例中6例で、うち2例は肥満に伴う症例であった。またネフローゼ症候群の診断基準満たない軽度蛋白尿に伴うFSGS症例が3例あった。肥満に伴うFSGS症例5例の内4例は肥満の軽快とともに蛋白尿も軽減し、予後良好と思われた。肥満を伴わない4例中1例、肥満を伴う1例は治療による蛋白尿の軽減が認められず、予後不良と考えられた。

D. 考察

肥満に伴うFSGSはその組織診断から明らかなものでも肥満の改善と共に蛋白尿の軽減が認められる症例がありFSGSを呈する症例の成因として他のFSGSと発生の機序が異なる可能性が示唆された。今後国立病院腎ネット所属病院における実態を検討することにより、さらに解析を進めたい。

E. 結論

FSGSは難治性ネフローゼ症候群で予後不良な糸球体疾患であるが、肥満に伴うFSGS症例野中にははその成因が異なるものが存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

肥満は生活習慣病のリスクファクターであるが、蛋白尿を来し、FSGSなる糸球体病変を伴う可能性があることが示唆される。

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

透析導入患者の社会復帰に関する調査研究

研究協力者 寺脇 博之
国立佐倉病院内科

研究要旨

透析導入となった末期腎不全患者の社会復帰程度を明らかにするとともに、その阻害因子を検討する。

A. 研究目的

透析医療は、現在はそのほとんど（月額 1 万円をこえる分）が国家からの補助によってまかなわれている。本邦では現在約 23 万人の透析患者が存在し、年間約 1 兆 5 千億円が国費より捻出されている。これは保険医療の基盤を揺るがすのに十分な巨額である。透析患者に対する経済的補助の理念は、「末期腎不全患者を救命するのみならず、社会復帰せしめ、国からの補助の分を（社会に対して）還元せしめる」ことにあると考えられるが、透析患者が実際どの程度社会復帰の形で補助を「還元している」かについて十分な検討はなされておらず、「保険医療を圧迫し続けている・・・このままではパンクしてしまう」という感情的な現状認識が先行し、結果として透析医療への補助が徐々に削減されているのが現状である。この両者の乖離を打開するためには、問題点および現場での状況、すなわち

(1) 実際にどの程度社会復帰がなされているか

(2) どのような状況（modality, age, primary disease, etc）で社会復帰がしやすいかを明らかにする必要がある。

B. 研究方法

対象は、本邦の国立病院・療養所のうち透析導入能力がある 36 施設において、1 年間に透析導入された全患者（調査期間は統一する）とする。腎ネットに登録されたこれらの患者情報に対して、つぎの調査を prospective に行う；住所、就労の有無（および職種、無職女性であれば家事施行の有無）、透析の modality（血液透析か腹膜透析か。血液透析であれば時間帯も）。導入後の調査は、アンケート調査の形で行い、導入後 1 年間にわたり追跡する。

（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。

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

腎移植における慢性拒絶時管理指針確立に関する研究

研究協力者 坂本 薫
国立佐倉病院外科

研究要旨

腎移植後の慢性拒絶に対し、腎ネットデータベースから腎移植後の慢性拒絶に関与する因子を抽出し systematic な診断法・診断基準と治療選択による機能改善および進展阻止を目的とした指針を作成する。研究初年度は国立病院・療養所における腎移植443例（生体腎234例、死体腎209例）をデータベース登録し、病理病型分類と慢性拒絶の背景因子としての遺伝子解析を行った。

A. 研究目的

腎移植後の緩徐な移植腎機能低下および不全（慢性拒絶）に対し systematic な診断法・診断基準と治療選択による機能改善および進展阻止を目的とした指針を作成する。

（倫理面への配慮）

データの保存と利用には制限を設け、プライバシーの保護を第一とする。遺伝子診断は倫理委員会審査のもと十分なインフォームドコンセント得て行った。

B. 研究方法

腎ネットデータベースから腎移植後の慢性拒絶に関与する因子を抽出し（初年度）、その risk factor を多変量解析により明らかにして腎移植後の緩徐な移植腎機能低下に対する診断と治療法の選択を systematic に行える指針を作成する（2年目）。これを用いて prospective に診断・治療を行いその有効性を評価・解析する（3年目）。

C. 結果

1) 国立病院・療養所における腎移植443例（生体腎234例、死体腎209例）をデータベース登録した。

腎ネット登録対象施設における腎移植症例数

施設名	生体腎移植	献腎移植	合計
佐倉	106例(6)	100例(2)	206例(8)
岡山	76(5)	50(3)	126(8)
長崎	32	44	76
米子	7(1)	7	14(1)
金沢	6	0	6
計	227例(12)	201例(5)	428例(17)

2) 登録された腎生検症例から腎移植後の慢性拒絶を形態学的に病型分類し、慢性拒絶腎における免疫学的因子の smooth muscle cell actin と heat shock protein 47, transforming growth factor β の間質繊維化への関与を確認した。

移植腎慢性拒絶に関わる遺伝子 (DNA) 背景の解析と遺伝子 (RNA) 発現の解析を行ったところ、移植後腎機能良好群 (血清クレアチニン値 $< 1.5\text{mg/dl}$; $n=21$) において DR 8 を表現している例が多くみられた。健常人と比較して 2 倍以上発現変化した 237 遺伝子のうち、Up-regulated gene が 191、down regulated gene は 46 個であった。特に転写因子とシグナル伝達因子に増加した遺伝子が多く見受けられた。一方、免疫関連遺伝子に発現減少したものが多かった。

D. 考察

国立病院・療養所において実施された腎移植症例をほぼ全例集計することが出来た。これをデータベース化することにより腎移植後の慢性拒絶の病態解明と治療法開発の研究が可能になった。移植腎病理の形態学的病型分類からは慢性拒絶腎における免疫学的因子の間質繊維化への関与が示唆された。今後の課題として、慢性拒絶病変の障害度と進行度を分け免疫抑制剤の組織学的適応についても検討し、慢性拒絶の治療指針となるような病型分類を行うことが必要である。腎移植患者の遺伝子 (DNA) 解析では腎

移植予後と関連のある遺伝子多型を探り、HLA-DR8 遺伝子の存在と良好な予後の関係が示唆された。慢性拒絶に対する遺伝子治療への道を拓くため、FDD 法を用い拒絶反応の制御に関与する遺伝子発現を探索したところ、免疫関連遺伝子の発現減少がみとめられた。

本研究により国立病院・療養所間の腎移植データ集積と利用研究を進展させることが可能となり、腎ネットによる連携の強化と臨床研究の実績を築く基礎となっている。

E. 結論

国立病院・療養所において実施された腎移植症例をほぼ全例集計したデータベース化から腎移植後の慢性拒絶の病態解明と治療法開発の研究が可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Immunohistochemical Analysis on the Tubulointerstitial Change of Chronic Allograft Nephropathy.; K. Joh, Y. Yamaguchi, K. Sakamoto, et. al. Transplantation Proceedings (in press)

2) Possible Correlation of Genetic Polymorphism with Serum Creatinine Level in Renal Transplant Recipients.; K. Sakamoto,

T. Sakamaki, K. Joh, et. al. Society of Transplantation, New
Transplantation Proceedings (in Delhi, 2002/3 (Sakamoto, Sakamaki,
press) et. al.)

3) Identification of Novel Genes
Associated with Immune Suppression
in Renal Transplant Patients.;
H. Q. Zhang, K. Sakamoto, S. Suzuki,
et. al. Transplantation Proceedings
(in press)

4) Microarray Analysis of Gene
Expression in Peripheral Blood
Mononuclear Cells in Long-Surviving
Renal Recipients.; H. Q. Zhang,
K. Sakamoto, S. Suzuki, et. al.
Transplantation Proceedings (in
press)

2. 学会発表

1) 第10回日本組織適合性学会大会,
福岡, 2001/11 (酒巻, 他)

2) 第91回日本病理学会, 東京, 2002/3
(城, 他)

3) The 6th Congress of the
International Society for Organ
Sharing, Nagoya, 2001/7 (Zhang,
Sakamoto, Suzuki, et. al.)

4) The 2nd International Congress on
Immunosuppression, San Diego,
2001/12 (Zhang, Sakamoto, Suzuki,
et. al.)

5) 第 31 回日本免疫学会, 大阪,
2001/12 (張, 坂本, 鈴木, 他)

6) The 7th Congress of the Asian
Society of Transplantation, New
Delhi, 2002/3 (Joh, Sakamoto,
et. al.)

7) The 7th Congress of the Asian

**難病特別研究班
分担研究報告**

難病特別研究

分担研究者 広瀬 幸子（順天堂大学医学部第二病理学助教授）

濱野 慶朋（順天堂大学医学部第二病理学助手）

鈴木 和男（国立感染研究所生体防御物質室室長）

研究要旨

半月体形成性腎炎を自然発症する SCG/Kj マウスの腎炎発症機構を解析したところ、ヒトと同様に、顆粒球の異常な活性化とその膜表面上の FcγR が重要な要因であることが示唆された。このモデルの遺伝子レベルの解析はヒト腎炎の発症機構の解明に貢献すると期待している。

A. 研究目的

急性進行性腎炎の主たる原因疾患である半月体形成性腎炎 (CGN) の発症機構には、MPO-ANCA が関連しているとされるが、未だ不明な点が多い。本研究は、MPO-ANCA の産生と CGN を自然発症する SCG/Kj マウスの疾患感受性遺伝子を遺伝学的手法により解析・同定し、ヒトの CGN 発症機構の解明と将来の治療への応用を目的とする。

B. 研究方法

雄 SCG/Kj マウスと、免疫学的に正常である雌 B6 マウスを親系とし、これらより (B6 x SCG) F1 マウス (IC)、F1 同士を交配した F2 マウス、(B6 x SCG) x SCG 退交配マウス (BC) を作製した。これらのマウスの尿と末梢血を 4 週齢ごとに採取し、尿タンパク、血液尿素窒素、末梢血中の白血球上の表面マーカーを形質として解析した。

C. 研究結果

(1) (B6 x SCG) F1 における各週齢の腎炎関連形質 (尿タンパク、血液尿素窒素 BUN) は B6 と比較し有意差を認めなかった。

(2) IC においては、8 週齢までは腎炎関連形質の出現を認めなかったが、12 週齢では、約 10% の個体で高度の蛋白尿と BUN の上昇を認めた。蛋白尿と BUN は強く正相関 ($r=0.964$ $p<0.0001$) した。

(3) IC において、末梢血における FcγR 陰性顆粒球数が最も強く腎機能障害 (BUN) と相関した ($r=0.633$ $p<0.0001$)。その他に、末梢血白血球数、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞比率、CD14 陽性顆粒球比率、CD4 陰性 CD8 陰性 T 細胞比率などが腎機能と相関した。

D. 考察と結論

(1) SCG マウスの腎炎関連形質は、不完全優性ないし劣性形質と考えられた。

(2) 末梢血中の顆粒球の増多、特に FcγR

陰性顆粒球の増加が腎炎発症と密接に関連することが示唆された。ヒトの CGN では血液中の MPO-ANCA が膜表面上の FcγR を介して好中球に活性化シグナルを入れ、これが局所における酸化物質の放出につながるというメカニズムが想定されているが、このモデルで MPO-ANCA の産生亢進が存在することを考慮すると、SCG マウスとヒトの CGN には共通の要因が存在する可能性があり、これらの現象の解析がヒト CGN 発症機構の解明の糸口になりうると考えられる。

(3) 今後はマウスのゲノムの全領域を走査できる遺伝子マーカーにより連鎖解析を行い、MPO-ANCA 産生感受性遺伝子を含む疾患感受性遺伝子を同定していく予定である。

E. 健康危険情報・研究発表・知的財産権の出願・登録状況
なし。