

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

(H15-効果(生活)-017)

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山 田 研 一

平成 16 (2004) 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	21
(I)糖尿病性腎症進展に対する CXC ケモカインの関与の可能性と 臨床的意義に関する研究	
(II)高グルコース、高インスリン状態における Angiotensin II 受容体 (AT1、AT2) の発現および糖尿病性血管合併症の発症・進展抑制 に対する Angiotensin II 受容体拮抗薬 olmesartan の効果	
齋藤 康	
2. 難治性腎疾患の病態と管理	31
今井 潤	
3. 難治性腎疾患の病理・病態と治療	34
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	41
安田 和基	
5. 難治性腎疾患の疫学・統計	50
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	68
糖尿病性腎症における家庭血圧の測定意義と、candesartan(CA)の 降圧効果に対する遺伝因子の影響に関する研究	
西村 元伸	
7. 腎生検所見スコア化と臨床像の比較検討	71
腎生検診断の標準化、第 1 報；IgA 腎症組織病変のスコア化と その臨床予後予測・治療への応用	
城 謙輔	

8. IgA 腎症のデータベース作成・解析..... 75
 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
9. 酸化ストレスの分子機構の解明..... 78
 (I) ヒト細胞の NADPH oxidase mRNA 発現とアンギオテンシン II (Ang II)
 及び高糖濃度による影響の検討
 (II) 糖尿病性腎症患者における Ang II receptor blocker (ARB) 投与による
 末梢血リンパ球 NADPH oxidase mRNA 発現の変化
 武 玉萍
10. 難治性腎疾患の疫学と病態解析..... 95
 糖尿病性腎症患者の動脈硬化関連因子と食事摂取因子の関係
 松田 利恵子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 97

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97

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）

平成 15 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
(現:国立千葉東病院)

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、〔III〕腎ネット腎疾患オープンスタディ、及び〔IV〕腎疾患進展抑制の為の家庭血圧測定導入研究よりなる。

〔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、腎・血管内皮障害、細胞外基質増生、更に慢性炎症、栄養不均衡が有意に認められた。活性化 Mφ の指標として CC/CXC ケモカイン、フィブロネクチン（Fbn）排泄及び腎でのそれらと受容体の発現を検討し、尿 CXC ケモカイン排泄及び腎での発現は、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、ビタミン E は病期進展群で所要量に満たない状況であり、抗酸化作用をもつ栄養素摂取量は血管内皮細胞障害関連因子や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た。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の相関性が示唆された。

②3 年間の経過観察：登録症例 218 例のうち、1 年目 176 例、2 年目 123 例、3 年目 102 例（平成 15 年 11 月集計時）が経過観察された。1 年目で正常アルブミン尿群 15.5%が微量アルブミン尿に、また、微量アルブミン尿群 19.6%が顕性腎症に、顕性腎症群（S-Cr<2.0mg/dl）13.6%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 22.6%が高値排泄 ($>7.6 \mu\text{g/gCr}$) になり、登録時高値群のうち 12.5%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 14.6%が微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿群のうち 25.8%が顕性腎症に、顕性腎症群のうち 11.4%が悪化した。顕性腎症群の進展では、1 年目の収縮期高血圧 (高血圧の持続)、高脂血症の存在、尿 Fbn 高排泄、尿 Monokine induced by IF γ (Mig) 高排泄、尿IV型コラーゲン排泄高値、vWF (Hph I) 遺伝子多型偏位が、有意の独立した危険因子となった。

〔II〕 Prospective Study (オーダーメイド医療を目ざして) : 糖尿病性顕性腎症及び IgA 腎症に対して、Ang II 受容体拮抗剤 (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であり (ARB に対するオーダーメイド医療の検討)、平成 15 年 12 月現在、糖尿病性腎症 22 例、IgA 腎症 25 例が登録され、経過観察中である。確かに、両対象疾患とも、症例全体では、尿蛋白、尿アルブミン排泄、尿IV型コラーゲン排泄ともに、ARB 投与 (少なくとも 6 ヶ月まで) で有意に低下し、病態への関与が推察される尿 Fbn、尿 Mig 排泄、酸化ストレス指標の NADPHoxidase p22phox、gp91 mRNA 遺伝子発現は、低下傾向又は低下を認めた。蛋白尿減少率 30%で Responder、non-Responder に分別すると、約 60%が Responder であった。その反応性に ACE、AT1R、及び TGF β 1 遺伝子多型の偏位の関与の可能性があり、更なる検討が必要である。

〔III〕 腎ネット腎疾患オープンスタディ : ①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。尿蛋白 ($\geq 1.0\text{g/日}$) と両 Index (CI <5 , AI ≥ 5.0) 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。905 例の 8 年以上の経過観察により、IgA 腎症の進展・悪化の point of no-return は、血清 Cr 値 2.0mg/dl 前後であり、持続的蛋白尿の出現が重要な危険因子であることを報告した。②移植腎慢性拒絶の病態解明に向けて : (i) 病理組織学的検討より、尿細管基底膜周囲の α SMA 陽性領域並びに線維化領域に TGF β 1 と HSP47 が陽性を示し、尿細管上皮に vimentin 陽性を示すパターンが慢性移植腎症 (CAN) に特徴的であった。(ii) 慢性拒絶時、末梢リンパ球遺伝子のクラスター解析より、7 種のパターンに分類し、そのうち、82 候補遺伝子のうち 43% (ケモカイン等を含め) が 2 倍以上の発現増加を認めた。(iii) TGF β 1 と Renin-Angiotensin 系 (RAS) の評価と 4 年間の経過観察による CAN の発症予測を検討した。高 TGF β 1 排泄群及び高 RAS 反応群は有意に CAN の発症が高く、安定した移植腎患者でも、CAN の発症を予測出来る可能性がある。

〔IV〕 家庭血圧導入研究 : 降圧治療中の本態性高血圧患者のうち、外来随時並びに家庭血圧ともにコントロールされているものは 20%に過ぎず、高血圧治療の不十分さが明らかになり、腎疾患進展抑制に家庭血圧測定による血圧管理の必要性が認識された。

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 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

(現:国立千葉東病院)

城 謙輔

国立佐倉病院検査科長

(現:国立千葉東病院)

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

(現:国立千葉東病院)

松田 利恵子

国立佐倉病院 リサーチレジデント

(現:国立千葉東病院)

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

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。最終年度にあたり、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、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（案）を提案する。

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、〔III〕成人IgA腎症を含め腎ネット腎疾患に対するオープンスタディ、更に〔IV〕家庭血圧測定導入研究よりなる。

〔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の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、更に慢性炎症、栄養不均衡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：対象は2型糖尿病患者48名、原発性腎疾患患者42名、健常人22名。原発性腎疾患でステロイド治療を行っているものは除外した。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。腎生検組織を用いて、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-1 α 、CXCケモカイン：IL₈、Mig、ENA78）とその受容体及びFbnの染色性をヒト腎生検標本を用いて検討した。

(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・栄養摂取変化量とその時の腎機能障害関連因子や脂質因子の変化値との関連性を検討した。
2) 3年間の経過観察：登録症例218例のうち、1年目175例、2年目123例、3年目102例（平成15年11月集計時）が経過観察された。

〔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22例、IgA腎症25例（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共培養更に高糖濃度培養下での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。更に、上記Prospective Studyでの糖尿病性腎症患者へのARB長期投与前後(6ヶ月後)での末梢リンパ球でのNADPH oxidase mRNA発現の変動と尿蛋白の変動を比較検討した。

〔Ⅲ〕腎ネット腎疾患オープンスタディ：

1) 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、ステロイド有効性の検討に追えて、スコア化により腎組織病変の臨床予後への予測値を算定可能とした。ヒト半月体形成性進行性腎炎の病態解明とともに、半月体形成腎炎モデル動物を用いた半月体形成抑制に関する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、Mφ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=48)、非糖尿病性原発性腎疾患 (n=42) 及び健康者 (n=22) を腎機能別に層別し、尿 IL8、Monokine induced by IFN γ (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。

a) 尿中 IL-8、Mig、フィブロネクチンは糖尿病患者群、原発性腎疾患患者群共 Cre1.5mg/dl 以上の群でそれぞれ 1.5mg/dl 未満の群と健康成人群より有意に高値であった。尿中 ENA-78 は糖尿病患者の Cre1.5mg/dl 以上の群が糖尿病の Cre1.5mg/dl 未満の群および原発性腎疾患患者の両群、健康成人群に対して有意に高値であった。

b) 糖尿病患者群では一日尿蛋白排泄量が増加するに従い尿中 IL-8、Mig、ENA-78、フィブロネクチン値は増加したが、原発性腎疾患患者群では尿蛋白量との間にそのような有意な関係は認めなかった。

c) 糖尿病患者群の尿中 IL-8、Mig、ENA-78、フィブロネクチンは 1/s-Cre と逆相関を認め、尿中 Mig、ENA-78 は尿中フィブロネクチンと相関を認めた。

d) 糖尿病患者の生検腎における免疫組織学的染色の結果、IL-8、Mig、ENA-78 およびこれらケモカインのレセプター (CXCR1、CXCR2、CXCR3) の染色域はコントロール群と比べて有意に増加していた。また、これらケモカインの標的となる好中球、リンパ球、マクロファージ等の炎症細胞の染色の結果、糖尿病患者群ではコントロール群と比べて有意に染色細胞数が増加していることが認められた。(分担研究者: 斎藤、山田、城)

(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。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。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、腎細胞外基質代謝と腎機能との相関性が示唆された。更に淡色野菜摂取変化量と血漿 RLP・コレステロール、vWF の各変化値に有意な負の相関関係がみられた。また、果実類摂取変化量と血漿 PA-I 変化値にも有意な負の相関関係がみられ、淡色野菜、果

実類の摂取は、血管内皮細胞障害、脂質代謝異常の予防に効果が期待された (山田、松田 (リサーチレジデント))。

以上、横断的検討により、図 1 のように 2 型糖尿病性腎障害の病態特性を、前回までの候補遺伝子多型研究も含めて総括できる。

2) Case-Control Study の 3 年間の経過観察: (分担研究者: 島と班長: 山田との共同研究) 3 年間の経過観察: 登録症例 218 例のうち、1 年目 176 例、2 年目 123 例、3 年目 102 例 (平成 15 年 11 月集計時) が経過観察された。1 年目で正常アルブミン尿群 15.5% が微量アルブミン尿に、また、微量アルブミン尿群 19.6% が顕性腎症に、顕性腎症群 ($S-Cr < 2.0 \text{ mg/dl}$) 13.6% が、透析導入を含め $S-Cr > 2.0 \text{ mg/dl}$ 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 22.6% が高値排泄 ($> 7.6 \mu \text{ g/gCr}$) になり、登録時高値群のうち 12.5% 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 14.6% が微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿群のうち 25.8% が顕性腎症に、顕性腎症群のうち 11.4% が悪化した (図 2)。顕性腎症群の進展では、1 年目の収縮期高血圧 (高血圧の持続)、高脂血症の存在、尿 Fbn 高排泄、尿 Mig 高排泄、尿 IV 型コラーゲン排泄高値、vWF (Hph I) 遺伝子多型偏位が、有意の独立した危険因子となった (図 3)。

〔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した。平成 15 年 12 月現在、糖尿病性腎症 22 例、IgA 腎症 25 例が登録され、経過観察中である。確かに、両対象疾患とも、症例全体では、尿蛋白、尿アルブミン排泄、尿Ⅳ型コラーゲン排泄ともに、ARB 投与（少なくとも 6 ヶ月まで）で有意に低下し、病態への関与が推察される尿 Fbn、尿 Mig 排泄、酸化ストレス指標の NADPHoxidase p22phox、gp91 mRNA 遺伝子発現は、低下傾向又は低下を認めた。蛋白尿減少率 30% で Responder、non-Responder に分別すると、約 60% が Responder であった。その反応性に ACE、AT1R、及び TGF β 1 遺伝子多型の偏位の関与の可能性があり、更なる検討が必要である。

分担研究者の吉村は、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の影響を解析した。第一に ARB により平均 28%尿蛋白が減少し、この効果はステロイド治療によって疾患活動性を抑制するほど大きくなった。第2に、新たに開発した高感度 ELISA キットによって、尿 MCP-1 が糸球体硬化や線維化のみならず、半月体形成に代表される疾患活動性の指標となる可能性を示し、ARBとステロイドの併用効果があることと、尿 MCP-1 が IgA 腎症の進行性を判断する非侵襲的な指標として有用性が高いことを明らかにした。(分担研究：吉村)。

分担研究者の西村は、糖尿病性腎症に ARB として candesartan(CA)を投与する多施設前向き研究で家庭 BP 測定意義と CA の降圧

効果への遺伝因子の影響を検討した。(1) 観察期外来 Ps が家全 Ps より 5mmHg 以上低い者 13 人、5mmHg 以上高い者 10 人と両者の関係は多様であった。(2)朝夜 Ps 差は 3.7mmHg。朝 Ps と朝夜 Ps 差に正相関を認め、朝夜較差に早朝高血圧が影響した。(3) CA の降圧効果は家庭夜 BP で最強であった。6 ヶ月の Ps 変化は、外来-0.8, 朝-3.5, 夜-7.5mmHg($p<0.05$ vs 観察期)であった。(4)ACE の ID+DD 群は、II 群より家夜 Ps 低下効果が強く、12 ヶ月で有意差を認めた。ATR、TGF- β 多型は CA 降圧効果に影響を認めなかった(分担研究：西村)。

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(HUVEC)、ヒトメサンギウム細胞(NHMC)、健常者リンパ球(LC)における NADPH oxidase の component である p22phox、gp91phox、NOX4 mRNA の発現と AngII 及び高糖濃度の影響について検討した。HUVEC と NHMC では、AngII による NADPH oxidase mRNA 発現量と活性の増加が見られ、HUVEC と LC では高糖濃度による NADPH oxidase mRNA 発現量と活性の増加が見られた。ヒト細胞で AngII と高糖濃度による NADPH oxidase 遺伝子発現の増加が酸化ストレスの亢進による組織傷害に関わる可能性が示唆された。更に、健常者と糖尿病性腎症(DN)患者末梢血リンパ球(LC)での p22phox と gp91phox mRNA の発現量を比較し、同患者(DN)への ARB(8mg/日 6 ヶ月)の治療効果を NADPH oxidase mRNA レベルと臨床データから検討した。DN 患者の LC における NADPH oxidase mRNA ベーサルレベル発現量は、健

常者のそれと比較し、高値であるも、有意差を認めなかった。6ヶ月間のARB (8mg/日) 投与後、蛋白尿、尿アルブミン排泄の低下を認め、同時にDN患者LCのNADPH oxidase mRNA ベーサルレベル発現量は、投与前のそれに比較し、有意に下がった。この間、ARB投与前後での血圧値、HbA1c値の変化を認めなかった。LC NADPH oxidase 遺伝子発現変化の、病態への関与は、更なる検討が必要である。

〔Ⅲ〕腎ネット腎疾患オープンスタディ：

1) 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。尿蛋白と両Indexを考慮した場合、CI<5.0+ (尿蛋白 \geq 1.0g/日 or AI \geq 5.0) の場合、ステロイド治療が必要でありその有効性が明らかになった (分担研究：城、吉村、鈴木理志 (協力者))。更に分担研究者の城は、症例の光顕病理データベースをどのように定量化し、それをどのように臨床研究に役立てていくかの試案をIgA腎症において呈示した。組織病変を各要素に分けて定量化し統計処理をした結果、尿蛋白増悪に関して、活動性管内病変AGi、細胞性半月体AGe、間質内炎症細胞浸潤Ai、線維性半月体CGeがステロイド (ST) に反応する病変として選ばれた。腎機能悪化に関しては、同様な手法で細胞性半月体AGeと間質内炎症細胞浸潤AiがSTに反応する病変として選ばれた。さらに、多変量解析による各組織病変の回帰係数を利用して、蛋白尿増悪と腎機能悪

化に関するST使用、ST非使用のそれぞれの予後予測方程式を作製した。個々のIgA腎症患者について、双方の場合の予後予測値を比較して、ST適用の判断材料にすることができた。このようにIgA腎症の組織病変を各要素に分けて定量化することが、臨床予後を予測し、ST適応の判断に有効であった (分担研究：城)。また、905例の8年以上の経過観察により、IgA腎症の進展・悪化のpoint of no-returnは、血清Cr値2.0mg/dl前後であり、持続的蛋白尿の出現が重要な危険因子であることを報告した (分担：吉村)。更に分担研究者の木田は、①急速進行性糸球体腎炎症候 (RPGN) 群において、治療前尿中ケモカインであるMCP-1値は、非RPGN群および健常者群に比し有意に高値であり、急性型、潜行型ならびに病因による治療前尿中MCP-1値に有意差はなかった。②尿中MCP-1値は、線維細胞性・線維性半月体形成率および間質CD68陽性細胞数と正相関を認めた。③MCP-1発現が尿細管上皮細胞、尿細管周囲毛細血管内皮細胞および間質内浸潤単核細胞において確認された。④ステロイド治療にて、RPGN群の尿中MCP-1値は有意に低下し、MCP-1は病因、病型にかかわらず間質病変を中心に、RPGNの発症・進展の共通因子として重要な役割をはたしていることを示した (分担研究：木田、吉村)。

2) 移植腎慢性拒絶の病態解明に向けて：

(i) 病理組織学的検討より、尿細管基底膜周囲の α SMA陽性領域並びに線維化領域にTGF β 1とHSP47が陽性を示し、尿細管上皮にvimentin陽性を示すパターンが慢性移植腎症 (CAN) に特徴的であった (分担研究：城)。(ii) 慢性拒絶時、末梢リンパ

球遺伝子のクラスター解析より、7種のパターンに分類し、そのうち、82候補遺伝子のうち43%（ケモカイン等を含め）が2倍以上の発現増加を認めた。（iii）TGF β 1とRenin-Angiotensin系（RAS）の評価と4年間の経過観察によるCANの発症予測を検討した。高TGF β 1排泄群及び高RAS反応群は有意にCANの発症が高く、安定した移植腎患者でも、CANの発症を予測出来る可能性がある（分担研究：班長 山田）。

〔IV〕家庭血圧導入研究：分担研究者の今井の研究では、降圧剤服用中の本態性高血圧患者1,533人中、正常血圧群は320人（21%）しかおらず、外来高血圧群は228人（15%）、早朝家庭高血圧群は322人（21%）、高血圧群は663人（43%）も存在した。985人（全対象者の64%）において、早朝家庭収縮期血圧は135mmHg以上と高値であり、家庭血圧測定による介入により、将来の腎不全発症増加の抑制につながる可能性を報告した（分担研究：今井）。

D. 考察・総論

本研究の成果から、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、腎・血管内皮障害、細胞外基質増生が有意に認められ、更に、炎症性ケモカイン（CC/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の活性化や酸化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3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%が腎症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（腎系球体透過性の指標）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、CCケモカイン、CXCケモカイン、特にMig排泄、フィブロネクチン排泄、IV型コラーゲン排泄の高値、更にvWF（Hph I）遺伝子多型の偏位が顕性腎症患者の悪化・進展の予測因子となること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（図1）、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、ARB 個体反応性の相違には、やはり、環境因子（塩類や各栄養素摂取量の違い等）と遺伝因子の違いが相互に関連している可能性が強く考えられた。家庭血圧測定的重要性が、腎疾患進展抑制の面も含めて、反応性評価の面からも示唆された。

成人 IgA 腎症オープンスタディでは、その進展・悪化の point of no-return が血清 Cr 値=2.0mg/dl であることが示唆された。従って、血清 Cr 値<2.0mg/dl の症例に対して、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。更に、腎生検組織像のスコア化と臨床像との対比より、予後予測の可能性を見出した。今後の評価を待ちたいと考える。最後に、現在までの解析により、尿IV型コラーゲン排泄も、糖尿病性腎症の病期進展の指標として、尿アルブミン排泄と同様に有用であることが判明した。更に、以下のような指針概要 (案) を提案する。

(I) 糖尿病性腎症に対する治療指針 (案) として:

- ① 厳格な血糖管理 (HbA1c<7.0% に; HbA1c>8.0% の場合、有意に腎症発症の危険度が高い)
- ② 厳格な血圧管理 (<135/85mmHg) (高血圧の存在は有意に腎症発症の危険度が高い)
- ③ Dyslipidemia の是正; 高中性脂肪血症、高コレステロール血症、低 HDL 血症及び変性・小分子 LDL 血症の是正
- ④ 凝固系亢進の是正
- ⑤ 抗酸化効果を有する栄養素 (VE、VC、

カロテン) 摂取推奨

これにオーダーメイド医療の成績を加味していく予定である。

(II) 成人 IgA 腎症のステロイド治療指針 (案) :

- ・血清・Cr<2.0mg/dl の症例であり、
- ・少なくとも 8 個以上の糸球体を有する腎生検標本の糸球体病変と尿細管・間質病変より、AI と CI を半定量的にスコア一化し、ステロイド治療の適応性に対する指針 (案) を提案する。

{	CI ≥ 5.0 ステロイド治療不适当
	CI < 5.0 + 尿蛋白 (UP) < 1.0g/日 + AI < 5.0 不要
	CI < 5.0 + (UP ≥ 1.0g/日 or AI ≥ 5.0) 必要

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, E. Hatakeyama, S. Arita, K. Sakamoto, H. Kashiwabara, K. Hamaguchi: Prediction of chronic renal allograft dysfunction from evaluations of TGF β 1 and the renin-angiotensin system. *Clin Exp Nephrol.* (2003);7:238-242

- 2) M. Nishimura, H. Terawaki, Y. Hoshiyama, K. Joh, K. Hamaguchi, K. Yamada: Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol* (2003);59:174-179
- 3) K. Yoshimura, M. Mishimura, T. Hasegawa, H. Terawaki, T. Nakazato, K. Sakamoto, S. Arita, K. Nakajima, H. Kashiwabara, K. Hamaguchi, R. Nagai, K. Horiuchi, K. Yamada: Effect of successful renal transplantation on coronary AGE accumulation of uremic heart. *Excerpta Medica International Congress Series* (2002);1245:183-191
- 4) 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* (2002); 41(11):925-930
- 5) K. Yamada, E. Hatakeyama, T. Sakamaki, M. Nishimura, S. Arita, K. Sakamoto, K. Hamaguchi, K. Nakajima, M. Otsuka, K. Tanabe: Involvement of platelet-derived growth transplantation factor and histocompatibility of DRB1 in chronic renal allograft nephropathy. *Transplantation*(2001); 71(7):936-941
- 6) K. Seto, H. Ikehara, T. Obata, K. Sakamoto, K. Yamada, H. Kashiwabara, T. Yokoyama, S. Tanada: Long-Term Assessment of posttransplant Transplantation Renal Prognosis with 31P Magnetic Resonance Spectroscopy. *Transplantation*(2001);72(4):627-630
- 7) H. Okonogi, M. Nishimura, Y. Utsunomiya, K. Hamaguchi, H. Tsuchida, Y. Miura, S. Suzuki, T. Kawamura, T. Hosoya, K. Yamada: Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Nephrology*(2001);55(5):357-364
- 8) M. Nishimura, T. Sasaki, A. Ohishi, M. Ohishi, S. Kono, Y. Totani, Y. Kato, Y. Noto, S. Misaki, K. Higashi, F. Shimada, H. Wakasugi, K. Inoue, Y. Hoshiyama, K. Yamada (HOSPnet Intervention Study for Diabetic Nephropathy, organized by K. Yamada): Angiotensin converting enzyme inhibitor and probucol suppress time-dependent increase in urinary type IV collagen excretion of type 2 diabetes mellitus patients with early diabetic nephropathy. *Clinical Nephropathy* (2001); 56(2):96-103
- 9) Y. Gunji, K. Sakamoto, K. Kamura, K. Yamada, H. Kashiwabara, H. Shimada, S. Hori, T. Suzuki, T. ochiai: Long-Term Outcomes of Immunosuppressed Renal Transplant Recipients with Malignancies. *Surgery Today*(2001);31:492-496
- 10) Bao YC, Tsuruga H, Hirai M, Yasuda K,

- Yokoi N, Kitamura T, Kumagai H: Identification of a human cDNA sequence which encodes a novel membrane-associated protein containing a zinc metalloprotease motif. *DNA Res.* (2003);10(3):123-128
- 11) Kaburagi Y, Satoh S, Yamamoto-Honda R, Ito Y, Akanuma Y, Sekihara H, Yasuda K, Sasazuki T, Kadowaki T, Yazaki Y: Protection of insulin receptor substrate-3 from staurosporine-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* (2003); 300: 371-377
- 12) Yokoi N, Komeda K, Wang H-W, Yano H, Kitada K, Saitoh Y, Seino Y, Yasuda K, Serikawa T, Seino S: *Cblb* is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus. *Nature Genet.* (2002);31:391-394
- 13) Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecoeur C, Vatin V, Durand E, Hara K, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T, Froguel P: Genome-wide search for type 2 diabetes in the Japanese affected sibpairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* (2002);51:1247-1255
- 14) Okawa T, Konno A, Yamakoshi T, Numata T, Terada N, Shima M: Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2003) ;131; :39-45.
- 15) Shima M, Nitta Y, Ando M, Adachi M: Effect of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Arch. Environ. Health.* (2002);57:529-535
- 16) Fuji Y, Shima M, Ando M, Adachi M, Tsunetoshi Y: Effect of air pollution and environmental tobacco smoke on serum hyaluronate levels in school children. (2002);59:124-128
- 17) M Nishimura, H Terawaki, Y Hoshiyama, K Joh, K Hamaguchi, K Yamada: Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol* (2003); 59: 174-179
- 18) H Okonogi, M Nishimura, Y Utsunomiya, K Hamaguchi, H Tsuchida, Y Miura, S Suzuki, T Kawamura, T Hosoya, K Yamada: Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Nephrol.* (2001);55(5): 357-364
- 19) M. Yoshimura, A.Hara, T.Ise, H. Kida, H.Sasaki, T.Wada, H.Yokoyama, K.Yamada: The point of no return during the course of IgA nephropathy. *Nephrology* (2003); 8: A104-A106
- 20) Ise T, Nakaya I, Yoshimura M, Kida H: Glomerular filtration of sodium determines salt sensitivity and affects diurnal blood pressure variation in essential

hypertensives. *J Hypertens.* (2002);
20(Suppl 4): S194-S195

21) Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu M, Takeda S, Takasawa K, Yoshimura M, Kida H, Kobayashi K, Mukaida N, Naito T, Matsushima K, Yokoyama H: Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* (2000)58:1492-1499

22) Suzuki S, Joh K: Applicability of steroid therapy for 275 adult IgA nephropathy patients using a histological scoring system and degree of proteinuria. *Clin Exp Nephrol.* (2004) in press

23) Joh K, Nakazato T, Suzuki S, Hamaguchi K: Histological lesions as predictors for the effectiveness of steroid therapy in adult IgA nephropathy; Uni- and multivariate analysis. *Nephrology* (2003);8 (Suppl.) : A110-114

24) Kurosaka D, Yoshida K, Yasuda J, Yokoyama T, Kingetsu I, Yamaguchi N, Joh K, Matsushima M, Saito S, Yamada A: Inhibition of arthritis by systemic administration of endostatin in passive murine collagen induced arthritis. *Ann Rheum Dis* (2003); 62:677-679

25) Kawamura H, Yokote K, Asaumi S, Kobayashi K, Fujimoto M, Maezawa Y, Saito Y, Mori S: High glucose-induced upregulation of

osteopontin is mediated via a Rho/Rho Kinase pathway in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* in press.

26) Yokote K, Yokote K, Take A, Nakaseko C, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Maezawa Y, Nishimura M, Mori S, Saito Y: Bone marrow-derived vascular cells in response to injury. *J Atheroscler Thromb.* (2003);10:205-210

27) Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, Joh K, Kobayashi K, Kawamura H, Nishimura M, Roberts AB, Saito Y, Mori S: Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* (2003);305: 1002-1007

28) Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, Tsuji I, Matsubara M, Araki T, Chonan K, Kikuya M, Satoh H, Hisamichi S, Nagai K: Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J Hypertens* (2001) 19:179-185

29) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-hour blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* (2002) 20:1-7

30) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K, on behalf of the Japanese Society of Hypertension: Japanese Society of Hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertension Res* (2003) 26:771-782

31) Matsubara M, Sato T, Nishimura T, Suzuki M, Kikuya M, Metoki H, Michimata M, Tsuji I, Ogihara T, Imai Y: CYP11B2 polymorphisms and home blood pressure in a population-based cohort in Japanese: the Ohasama Study. *Hypertens Res.* (2004);27: 1-6

厚生労働科学 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

Case control group

病 院 名	担 当 医 師	担 当 栄 養 士
国立函館病院	石井 徹	水野 洋一
国立弘前病院	小沢 一浩	工藤 真明
国立仙台病院	清野 仁	西野 雄三
国立栃木病院	影山 洋	武川 明弘
国立高崎病院	内山 俊正	中島 俊孝
国立沼田病院	桑原 英真	大日方 暢
国立西埼玉中央病院	成宮 学	小林 繁
国立千葉病院	島田 典生	杉山 昌
国立佐倉病院	西村 元伸	桑原 節子
国立病院東京医療センター	小林 みゆき	大沢 繁男
国立横浜東病院	五月女 直樹	宮内 真弓
松本中川病院	中川 道夫	
国立東静病院	小嶋 俊一	田中 耕生
国立名古屋病院	加藤 泰久	寺田 英春
国立三重中央病院	田中 剛史	増田 昭二
国立金沢病院	能登 裕	板倉 則生
国立滋賀病院	岡嶋 泰	藤田 清治
国立病院大阪医療センター	東堂 龍平	三島 喜久子
国立大阪南病院	大星 隆司	堀部 貴志雄
国立奈良病院	松島 明彦	野坂 雄治
国立米子病院	関川 孝司	
国立病院岡山医療センター	尾山 秀樹	早瀬 和子
	太田 康介	
国立福山病院	友田 純	小林 房子
国立病院呉医療センター	野間 興二	伊藤 栄子
国立岩国病院	山崎 弘子	岡 寄 豊子
国立善通寺病院	福田 信夫	細川 優
国立病院九州がんセンター	澄井 俊彦	平川 久美子
国立病院九州医療センター	吉住 秀之	芳賀 紀美子
国立佐賀病院	島 正義	釈迦堂 益子
国立嬉野病院	河部 庸次郎	宮島 寿美子
国立病院長崎医療センター	古巢 朗	姫野 孝子
国立熊本病院	東 輝一朗	西山 憲子
国立大分病院	横山 直方	城戸 美津子
国立療養所札幌南病院	斉藤 濟美	粥川 光一
国立療養所西札幌病院	加藤 雅彦	木谷 信子
国立療養所盛岡病院	見坊 隆	寺崎 洋子
	深澤 洋	
国立療養所福島病院	石川 秀雅	大槻 正茂
国立療養所中部病院	徳田 治彦	神成 直彦
国立療養所兵庫中央病院	富永 洋一	辻野 佳秀
国立療養所東徳島病院	長瀬 教夫	岩田 清美
国立療養所高松病院	藤岡 譲	石川 秀一
国立療養所東佐賀病院	市川 史	那須 百合子
国立療養所恵那病院	日榮 康樹	
国立療養所道北病院	寺澤 憲一	旭 勝
国立療養所北潟病院		平野 和保

DM腎症-ARB Study

氏名	施設名
山田 研一	国立佐倉病院
齋藤 康	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学
太枝 徹	国保松戸市立病院
伴 俊明	国保国吉病院
島田 典生	国立千葉病院
寺野 隆	千葉市立病院
西村 元伸	国立佐倉病院
橋本 尚武	千葉大学大学院医学研究院 治療探索研究講座
山本 恭平	国保直営総合病院 君津中央病院
松尾 哲	成田赤十字病院
三村 正裕	千葉労災病院
江本 直也	日本医科大学千葉北総病院
岡崎 亮	帝京大学市原病院
家里 憲二	千葉社会保険病院
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院 医薬品情報学
大橋 弘文	成田赤十字病院
葉山 修陽	日本医科大学千葉北総病院
望月 隆弘	鉄蕉会亀田総合病院
松崎 健三	望星会木更津クリニック
守尾 一昭	帝京大学市原病院
川島 礒	千葉県救急医療センター
江尻 喜三郎	国保直営総合病院 君津中央病院
宮内 真弓	国立佐倉病院

施設名	担当医師
国立佐倉病院	山田 研一
国立療養所札幌南病院	齋藤 濟美
国立仙台病院	清野 仁
国立栃木病院	影山 洋
国立千葉病院	島田 典生
国立佐倉病院	西村 元伸
国立金沢病院	能登 裕
国立名古屋病院	加藤 泰久
国立大分病院	横山 直方
国立病院大阪医療センター	東堂 龍平
国立療養所兵庫中央病院	富永 洋一
国立岡山医療センター	尾山 秀樹
国立岩国病院	山崎 弘子
国立療養所東徳島病院	長瀬 教夫
国立病院長崎医療センター	古巢 朗
国立病院九州医療センター	吉住 秀之
国立熊本病院	東輝 一朗
国立療養所西札幌病院	加藤 雅彦
国立佐倉病院	酒巻 建夫
国立佐倉病院	宮内 真弓

IgA 腎症—ARB Study

氏 名	施 設 名
山 田 研 一	国立佐倉病院
吉 村 光 弘	国立金沢病院
木 田 寛	国立金沢病院
河 田 哲 也	国立療養所西札幌病院
猪 芳 亮	国立病院東京医療センター
鈴 木 理 志	国立佐倉病院
池 口 宏	国立名古屋病院
菅 原 照	国立京都病院
和 田 晃	国立病院大阪医療センター
小 田 弘 明	国立病院呉医療センター
丸 山 啓 輔 関 川 孝 司	国立米子病院
平 野 直 史	国立病院九州医療センター
古 巢 朗	国立病院長崎医療センター
富 田 正 郎	国立熊本病院
竹 田 慎 一	黒部市民病院
池 田 謙 三	厚生連高岡病院
太 田 康 介	国立病院岡山医療センター