



表7 尿中アルブミン量の経年変化による脂質代謝状況の比較

|                 | 登録時尿中アルブミン $\leq 30\text{mg/gCr}$ |      |          |      | 登録時尿中アルブミン $30\sim 300\text{mg/gCr}$ |      |           |       | 登録時尿中アルブミン $> 300\text{mg/gCr}$ |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
|-----------------|-----------------------------------|------|----------|------|--------------------------------------|------|-----------|-------|---------------------------------|------|-----------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                 | 不変群(n=32)                         |      | 悪化群(n=6) |      | 不変群(n=6)                             |      | 悪化群(n=20) |       | 不変群(n=4)                        |      | 悪化群(n=28) |       |      |       |       |       |       |       |
|                 | 平均                                | 標準偏差 | 平均       | 標準偏差 | 平均                                   | 標準偏差 | 平均        | 標準偏差  | 平均                              | 標準偏差 | 平均        | 標準偏差  |      |       |       |       |       |       |
| T-OHO (mg/dl)   |                                   |      |          |      |                                      |      |           |       |                                 |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
| 登録時             | 198.4                             | 23.1 | 183.8    | 56.2 | 176.5                                | 44.7 | 215.4     | 53.3  | 200.8                           | 27.3 | 0.234     | 141.0 | 27.6 | 226.8 | 54.4  | 225.7 | 54.9  | 0.014 |
| 1年目             | 197.2                             | 22.4 | 195.3    | 55.5 | 187.8                                | 37.9 | 203.9     | 46.5  | 207.0                           | 37.7 | 0.692     | 154.3 | 31.1 | 228.2 | 43.1  | 247.3 | 52.8  | 0.005 |
| 2年目             | 202.6                             | 27.4 | 1973.3   | 36.8 | 192.2                                | 48.6 | 198.3     | 41.0  | 190.0                           | 43.8 | 0.896     | 157.8 | 25.6 | 234.0 | 44.2  | 206.3 | 46.5  | 0.007 |
| 3年目             | 202.3                             | 31.8 | 188.6    | 49.7 | 174.2                                | 37.0 | 200.4     | 48.8  | 217.8                           | 30.8 | 0.217     | 162.3 | 38.2 | 220.4 | 40.2  | 186.3 | 38.1  | 0.022 |
| TG (mg/dl)      |                                   |      |          |      |                                      |      |           |       |                                 |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
| 登録時             | 83.5                              | 28.3 | 77.2     | 29.4 | 97.7                                 | 44.4 | 159.8     | 172.1 | 111.3                           | 40.8 | 0.563     | 81.8  | 23.5 | 152.4 | 101.0 | 202.8 | 156.0 | 0.167 |
| 1年目             | 88.8                              | 37.3 | 102.3    | 50.3 | 94.3                                 | 29.0 | 161.3     | 137.3 | 136.2                           | 92.6 | 0.484     | 101.5 | 52.8 | 139.4 | 84.4  | 211.0 | 124.6 | 0.071 |
| 2年目             | 87.3                              | 31.0 | 98.7     | 58.1 | 71.8                                 | 24.2 | 169.0     | 206.8 | 106.7                           | 61.6 | 0.421     | 91.5  | 50.3 | 209.3 | 133.1 | 147.1 | 94.6  | 0.150 |
| 3年目             | 90.2                              | 67.7 | 87.8     | 53.0 | 78.2                                 | 28.2 | 141.0     | 92.8  | 130.3                           | 68.0 | 0.265     | 135.0 | 62.9 | 153.5 | 83.9  | 111.5 | 67.4  | 0.607 |
| HDL-C (mg/dl)   |                                   |      |          |      |                                      |      |           |       |                                 |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
| 登録時             | 61.7                              | 18.2 | 55.0     | 7.5  | 50.6                                 | 10.7 | 55.2      | 15.5  | 73.0                            | 31.6 | 0.090     | 37.8  | 14.3 | 52.7  | 15.8  | 47.5  | 15.9  | 0.184 |
| 1年目             | 60.5                              | 17.8 | 58.9     | 12.2 | 57.1                                 | 11.1 | 53.1      | 17.7  | 71.2                            | 22.6 | 0.114     | 43.3  | 12.3 | 58.8  | 36.1  | 53.0  | 20.3  | 0.622 |
| 2年目             | 66.9                              | 17.6 | 57.2     | 11.1 | 52.3                                 | 14.5 | 56.4      | 13.5  | 73.3                            | 24.8 | 0.061     | 44.3  | 13.5 | 51.3  | 16.2  | 53.0  | 16.7  | 0.674 |
| 3年目             | 63.5                              | 15.7 | 54.4     | 9.5  | 55.4                                 | 18.3 | 60.2      | 14.5  | 83.1                            | 42.0 | 0.081     | 44.7  | 17.3 | 53.9  | 15.0  | 96.5  | 114.3 | 0.132 |
| Lp(a) (mg/dl)   |                                   |      |          |      |                                      |      |           |       |                                 |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
| 登録時             | 22.0                              | 26.3 | 23.3     | 17.7 | 16.6                                 | 13.8 | 22.2      | 18.9  | 13.2                            | 9.3  | 0.479     | 32.0  | 40.7 | 29.3  | 21.6  | 41.4  | 36.7  | 0.445 |
| 1年目             | 21.2                              | 26.0 | 24.8     | 20.1 | 18.8                                 | 12.6 | 20.2      | 18.5  | 10.4                            | 7.9  | 0.575     | 40.3  | 45.6 | 25.8  | 17.7  | 55.9  | 38.8  | 0.044 |
| 2年目             | 18.9                              | 15.9 | 37.0     | 25.1 | 19.7                                 | 13.2 | 21.5      | 15.4  | 9.5                             | 12.1 | 0.577     | 43.7  | 58.4 | 28.8  | 28.7  | 44.7  | 22.7  | 0.486 |
| 3年目             | 19.9                              | 20.3 | 21.2     | 16.7 | 14.8                                 | 9.3  | 22.2      | 18.2  | 14.0                            | 8.7  | 0.413     | 32.3  | 40.1 | 27.0  | 22.2  | 30.5  | 23.3  | 0.914 |
| リポ蛋白分画電気泳動度比(%) |                                   |      |          |      |                                      |      |           |       |                                 |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
| 登録時             | 42.1                              | 3.6  | 41.6     | 2.9  | 51.5                                 | 3.6  | 45.0      | 4.6   | 40.6                            | 3.5  | 0.060     | 42.1  | 3.2  | 44.3  | 5.0   | 45.2  | 3.5   | 0.505 |
| 1年目             | 42.1                              | 3.1  | 43.0     | 2.6  | 42.1                                 | 3.7  | 43.5      | 4.3   | 40.5                            | 3.2  | 0.389     | 42.2  | 2.5  | 45.1  | 3.5   | 45.1  | 4.5   | 0.445 |
| 2年目             | 42.2                              | 3.3  | 44.7     | 0.7  | 42.3                                 | 0.4  | 45.2      | 3.4   | 37.1                            | 3.6  | 0.012     | 42.9  | 2.4  | 44.6  | 4.4   | 43.4  | 4.8   | 0.734 |
| 3年目             | 39.8                              | 2.7  | 41.5     | 1.4  | 39.1                                 | 1.5  | 42.8      | 3.7   | 39.0                            | 2.6  | 0.016     | 40.8  | 3.8  | 56.7  | 71.6  | 42.4  | 2.9   | 0.879 |
| RLPC(mg/dl)     |                                   |      |          |      |                                      |      |           |       |                                 |      |           |       |      |       |       |       |       |       |
| 登録時             | 4.38                              | 2.42 | 4.38     | 2.84 | 3.70                                 | 1.26 | 9.53      | 12.20 | 8.35                            | 5.60 | 0.536     | 2.48  | 0.52 | 6.69  | 5.43  | 9.93  | 11.53 | 0.203 |
| 1年目             | 3.96                              | 2.39 | 4.70     | 2.79 | 3.88                                 | 0.86 | 9.51      | 16.32 | 7.08                            | 2.85 | 0.716     | 2.57  | 0.61 | 6.63  | 3.96  | 10.36 | 5.71  | 0.033 |
| 2年目             | 3.66                              | 2.48 | 4.13     | 1.95 | 3.57                                 | 1.31 | 5.71      | 3.32  | 4.20                            | 1.41 | 0.500     | 2.50  | 1.00 | 10.00 | 12.10 | 12.20 | 14.20 | 0.520 |
| 3年目             | 4.71                              | 3.28 | 4.78     | 2.37 | 3.80                                 | 1.61 | 6.63      | 5.35  | 6.33                            | 2.63 | 0.407     | 3.48  | 0.78 | 8.03  | 9.30  | 6.30  | 0.86  | 0.614 |

表8 尿中アルブミン量の経年変化による凝固系機能の比較

|                      | 登録時尿中アルブミン $\leq 30\text{mg/gCr}$ |                  |       | 登録時尿中アルブミン $30\sim 300\text{mg/gCr}$ |                   |       | 登録時尿中アルブミン $> 300\text{mg/gCr}$ |                   |      |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
|----------------------|-----------------------------------|------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------------|-------------------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|--------|--|
|                      | 不変群(n=32)<br>平均                   | 悪化群(n=6)<br>標準偏差 | p     | 改善群(n=6)<br>平均                       | 不変群(n=20)<br>標準偏差 | p     | 改善群(n=4)<br>平均                  | 不変群(n=26)<br>標準偏差 | p    |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
| 血漿tPA(ng/ml)         |                                   |                  |       |                                      |                   |       |                                 |                   |      |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
| 登録時                  | 9.01                              | 4.07             | 9.67  | 6.37                                 | 0.744             | 10.35 | 3.91                            | 9.57              | 3.30 | 8.88  | 3.18 | 0.757 | 4.50  | 1.24 | 9.75  | 3.69 | 9.28  | 3.63  | 0.086  |  |
| 1年目                  | 8.54                              | 3.67             | 8.47  | 4.08                                 | 0.966             | 8.67  | 3.52                            | 9.66              | 4.54 | 7.77  | 2.24 | 0.586 | 5.70  | 1.47 | 9.20  | 3.52 | 7.56  | 2.62  | 0.086  |  |
| 2年目                  | 7.10                              | 2.42             | 7.90  | 3.67                                 | 0.614             | 9.08  | 3.27                            | 9.68              | 4.57 | 7.74  | 2.63 | 0.644 | 6.17  | 0.57 | 9.00  | 3.18 | 6.67  | 4.05  | 0.177  |  |
| 3年目                  | 8.25                              | 4.27             | 10.18 | 5.93                                 | 0.344             | 9.08  | 3.27                            | 9.68              | 4.57 | 7.74  | 2.63 | 0.644 | 5.70  | 1.73 | 9.24  | 3.02 | 10.15 | 1.06  | 0.132  |  |
| 血漿PAI-1(ng/ml)       |                                   |                  |       |                                      |                   |       |                                 |                   |      |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
| 登録時                  | 29.1                              | 19.4             | 48.2  | 39.7                                 | 0.075             | 29.0  | 16.7                            | 44.0              | 29.6 | 32.7  | 17.7 | 0.385 | 14.5  | 5.3  | 34.2  | 25.2 | 45.1  | 63.3  | 0.403  |  |
| 1年目                  | 29.6                              | 20.8             | 20.8  | 12.1                                 | 0.329             | 20.2  | 8.3                             | 31.8              | 23.0 | 15.8  | 3.3  | 0.146 | 13.8  | 6.4  | 27.4  | 18.4 | 26.8  | 17.5  | 0.350  |  |
| 2年目                  | 29.7                              | 23.9             | 20.0  | 7.2                                  | 0.500             | 28.0  | 11.8                            | 33.9              | 17.4 | 15.0  | 8.5  | 0.317 | 11.3  | 2.1  | 32.8  | 25.3 | 35.8  | 21.5  | 0.311  |  |
| 3年目                  | 30.9                              | 29.3             | 29.7  | 13.8                                 | 0.920             | 27.8  | 21.9                            | 31.5              | 24.3 | 19.7  | 8.7  | 0.520 | 18.0  | 10.4 | 29.4  | 26.8 | 24.0  | 8.5   | 0.747  |  |
| PAI-1/tPA            |                                   |                  |       |                                      |                   |       |                                 |                   |      |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
| 登録時                  | 3.33                              | 1.57             | 4.88  | 1.57                                 | 0.033             | 3.09  | 2.11                            | 4.69              | 2.84 | 4.03  | 2.50 | 0.435 | 2.75  | 0.99 | 3.42  | 1.91 | 4.58  | 4.48  | 0.395  |  |
| 1年目                  | 3.80                              | 3.24             | 2.57  | 0.76                                 | 0.369             | 2.51  | 1.01                            | 3.85              | 3.17 | 2.13  | 0.52 | 0.282 | 2.43  | 0.81 | 3.33  | 2.74 | 3.68  | 2.48  | 0.706  |  |
| 2年目                  | 4.41                              | 3.59             | 2.98  | 1.57                                 | 0.508             | 3.61  | 2.67                            | 4.08              | 2.09 | 1.50  | 0.38 | 0.283 | 1.85  | 0.40 | 3.47  | 1.84 | 8.47  | 7.99  | 0.019  |  |
| 3年目                  | 4.00                              | 3.57             | 31.60 | 1.09                                 | 0.577             | 2.93  | 1.88                            | 3.30              | 1.68 | 2.34  | 0.66 | 0.488 | 3.17  | 1.34 | 3.19  | 2.43 | 2.33  | 0.59  | 0.881  |  |
| 血漿vWF (%)            |                                   |                  |       |                                      |                   |       |                                 |                   |      |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
| 登録時                  | 155.3                             | 48.6             | 161.3 | 51.5                                 | 0.782             | 183.7 | 37.8                            | 168.5             | 66.6 | 150.2 | 32.5 | 0.607 | 175.0 | 43.7 | 194.7 | 79.0 | 235.5 | 89.3  | 0.224  |  |
| 1年目                  | 157.2                             | 50.2             | 137.8 | 40.8                                 | 0.383             | 181.7 | 64.3                            | 183.5             | 79.7 | 134.8 | 39.3 | 0.345 | 192.0 | 57.2 | 189.6 | 92.2 | 222.0 | 75.6  | 0.576  |  |
| 2年目                  | 150.1                             | 37.4             | 134.7 | 48.2                                 | 0.519             | 169.3 | 74.3                            | 165.4             | 71.0 | 157.5 | 50.2 | 0.982 | 143.7 | 22.5 | 181.3 | 79.6 | 190.8 | 58.6  | 0.649  |  |
| 3年目                  | 140.9                             | 37.2             | 141.3 | 35.8                                 | 0.978             | 170.0 | 69.6                            | 173.5             | 64.3 | 130.5 | 35.8 | 0.330 | 155.3 | 37.8 | 182.9 | 63.1 | 226.0 | 42.4  | 0.456  |  |
| 血漿Fibrinogen (mg/dl) |                                   |                  |       |                                      |                   |       |                                 |                   |      |       |      |       |       |      |       |      |       |       |        |  |
| 登録時                  | 277.9                             | 54.1             | 289.3 | 46.4                                 | 0.632             | 289.3 | 130.6                           | 297.1             | 74.7 | 321.8 | 60.0 | 0.775 | 283.5 | 47.4 | 310.9 | 53.7 | 384.9 | 142.4 | 0.035  |  |
| 1年目                  | 298.9                             | 73.5             | 262.5 | 28.0                                 | 0.246             | 279.2 | 55.2                            | 289.6             | 54.5 | 289.5 | 73.1 | 0.874 | 264.0 | 42.2 | 305.8 | 54.5 | 428.3 | 128.1 | <0.001 |  |
| 2年目                  | 282.3                             | 65.2             | 304.7 | 65.1                                 | 0.582             | 257.7 | 74.3                            | 321.1             | 72.7 | 238.5 | 4.9  | 0.181 | 259.7 | 28.7 | 323.9 | 68.3 | 401.8 | 59.3  | 0.010  |  |
| 3年目                  | 278.4                             | 48.0             | 278.7 | 23.3                                 | 0.989             | 302.0 | 49.5                            | 301.5             | 82.7 | 294.8 | 69.1 | 0.980 | 260.3 | 53.5 | 342.0 | 86.2 | 389.0 | 18.4  | 0.209  |  |

表9 尿中アルブミン量の経年変化による腎機能の比較(記載のないものは登録時の値)

|  | 登録時尿中アルブミン $\leq 30\text{mg/gCr}$ |      |      | 登録時尿中アルブミン $30 \sim 300\text{mg/gCr}$ |       |       | 登録時尿中アルブミン $> 300\text{mg/gCr}$ |      |      |          |      |       |           |       |      |           |       |       |        |  |
|--|-----------------------------------|------|------|---------------------------------------|-------|-------|---------------------------------|------|------|----------|------|-------|-----------|-------|------|-----------|-------|-------|--------|--|
|  | 不変群(n=32)                         |      | P    | 改善群(n=6)                              |       | P     | 不変群(n=20)                       |      | P    | 改善群(n=4) |      | P     | 不変群(n=26) |       | P    | 悪化群(n=15) |       |       |        |  |
|  | 平均                                | 標準偏差 |      | 平均                                    | 標準偏差  |       | 平均                              | 標準偏差 |      | 平均       | 標準偏差 |       | 平均        | 標準偏差  |      | 平均        | 標準偏差  |       |        |  |
| 血清クレアチニン(mg/dl)                        |                                   |      |      |                                       |       |       |                                 |      |      |          |      |       |           |       |      |           |       |       |        |  |
| 登録時                                    | 0.71                              | 0.17 | 0.62 | 0.17                                  | 0.221 | 0.84  | 0.13                            | 0.72 | 0.20 | 0.75     | 0.17 | 0.560 | 0.86      | 0.27  | 0.76 | 0.18      | 1.30  | 0.45  | <0.001 |  |
| 1年目                                    | 0.71                              | 0.16 | 0.67 | 0.18                                  | 0.531 | 0.69  | 0.13                            | 0.76 | 0.28 | 0.80     | 0.18 | 0.723 | 0.93      | 0.36  | 0.83 | 0.18      | 2.01  | 0.78  | <0.001 |  |
| 2年目                                    | 0.71                              | 0.16 | 0.62 | 0.17                                  | 0.198 | 0.74  | 0.11                            | 0.76 | 0.06 | 0.84     | 0.11 | 0.773 | 0.96      | 0.23  | 0.80 | 0.19      | 3.33  | 2.12  | <0.001 |  |
| 3年目                                    | 0.73                              | 0.15 | 0.69 | 0.18                                  | 0.632 | 0.71  | 0.22                            | 0.79 | 0.34 | 0.89     | 0.19 | 0.573 | 0.96      | 0.29  | 0.91 | 0.25      | 4.05  | 1.89  | <0.001 |  |
| 血清尿酸窒素(mg/dl)                          |                                   |      |      |                                       |       |       |                                 |      |      |          |      |       |           |       |      |           |       |       |        |  |
| 登録時                                    | 15.5                              | 3.9  | 15.9 | 3.8                                   | 0.833 | 17.3  | 4.3                             | 16.4 | 4.5  | 114.9    | 5.9  | 0.668 | 17.0      | 4.5   | 17.8 | 4.9       | 26.0  | 8.5   | <0.001 |  |
| 1年目                                    | 15.4                              | 4.5  | 15.3 | 6.2                                   | 0.965 | 17.2  | 6.2                             | 14.8 | 4.7  | 13.7     | 3.6  | 0.438 | 23.0      | 7.3   | 17.0 | 5.3       | 30.1  | 10.8  | <0.001 |  |
| 2年目                                    | 14.4                              | 2.8  | 13.4 | 2.9                                   | 0.431 | 18.3  | 6.6                             | 16.3 | 4.3  | 15.9     | 3.7  | 0.615 | 21.4      | 3.9   | 17.4 | 6.0       | 37.5  | 20.4  | <0.001 |  |
| 3年目                                    | 14.9                              | 4.1  | 14.6 | 3.3                                   | 0.895 | 18.7  | 4.6                             | 18.9 | 5.2  | 17.5     | 3.5  | 0.824 | 22.8      | 6.5   | 18.2 | 5.9       | 51.3  | 11.6  | <0.001 |  |
| 血漿NOx ( $\times 10^{-6}\text{mol/l}$ ) |                                   |      |      |                                       |       |       |                                 |      |      |          |      |       |           |       |      |           |       |       |        |  |
| 登録時                                    | 56.6                              | 42.6 | 56.0 | 41.0                                  | 0.976 | 40.6  | 17.0                            | 71.6 | 59.8 | 47.1     | 38.7 | 0.344 | 87.6      | 99.9  | 68.8 | 54.3      | 92.6  | 36.0  | 0.380  |  |
| 1年目                                    | 66.2                              | 69.6 | 28.7 | 9.9                                   | 0.202 | 65.7  | 29.1                            | 69.6 | 59.2 | 33.6     | 14.2 | 0.317 | 135.1     | 133.1 | 79.7 | 71.9      | 157.9 | 102.1 | 0.048  |  |
| 2年目                                    | 51.7                              | 25.9 | 30.2 | 12.5                                  | 0.175 | 184.4 | 269.5                           | 73.0 | 45.0 | 33.5     | 21.2 | 0.231 | 63.6      | 43.4  | 92.7 | 46.9      | 131.0 | 98.4  | 0.248  |  |
| 3年目                                    | 50.9                              | 32.3 | 34.0 | 14.8                                  | 0.263 | 74.7  | 57.5                            | 52.6 | 24.8 | 26.1     | 10.5 | 0.075 | 51.8      | 37.2  | 83.4 | 89.2      | 35.6  | 15.9  | 0.649  |  |

表10 尿中アルブミン量の経年変化による尿NOx

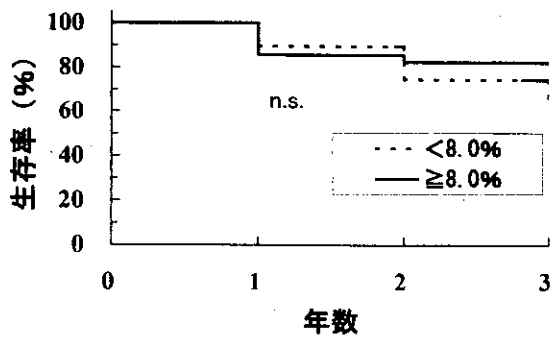
| 尿NOx ( $\times 10^{-3}$ mol/l) | 登録時尿中アルブミン $\leq 30$ mg/gCr |                  |                  |     | 登録時尿中アルブミン $30 \sim 300$ mg/gCr |                  |                  |      | 登録時尿中アルブミン $> 300$ mg/gCr |                  |                  |      |      |      |      |      |        |      |     |       |      |     |      |     |     |      |       |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|-----|---------------------------------|------------------|------------------|------|---------------------------|------------------|------------------|------|------|------|------|------|--------|------|-----|-------|------|-----|------|-----|-----|------|-------|
|                                | 不変群(n=32)                   | 悪化群(n=6)         | 改善群(n=6)         | p   | 不変群(n=20)                       | 悪化群(n=6)         | 改善群(n=4)         | p    | 不変群(n=26)                 | 悪化群(n=15)        | 改善群(n=4)         | p    |      |      |      |      |        |      |     |       |      |     |      |     |     |      |       |
|                                | 平均 $\pm$ 95%信頼区間            | 平均 $\pm$ 95%信頼区間 | 平均 $\pm$ 95%信頼区間 |     | 平均 $\pm$ 95%信頼区間                | 平均 $\pm$ 95%信頼区間 | 平均 $\pm$ 95%信頼区間 |      | 平均 $\pm$ 95%信頼区間          | 平均 $\pm$ 95%信頼区間 | 平均 $\pm$ 95%信頼区間 |      |      |      |      |      |        |      |     |       |      |     |      |     |     |      |       |
| 登録時                            | 10.6                        | 7.9              | 14.3             | 8.9 | 5.1                             | 15.5             | 0.615            | 11.5 | 6.7                       | 19.6             | 13.5             | 9.4  | 19.4 | 19.8 | 13.3 | 29.5 | 0.355  | 12.5 | 6.3 | 24.7  | 11.3 | 8.5 | 15.0 | 7.3 | 4.9 | 10.7 | 0.123 |
| 1年目                            | 12.2                        | 9.2              | 16.2             | 6.9 | 3.3                             | 14.5             | 0.103            | 13.8 | 2.6                       | 72.5             | 14.1             | 10.5 | 19.1 | 8.9  | 2.5  | 31.4 | 0.540  | 12.8 | 2.7 | 61.4  | 12.7 | 8.2 | 18.5 | 7.9 | 4.2 | 14.7 | 0.438 |
| 2年目                            | 10.3                        | 7.2              | 14.8             | 9.9 | 6.0                             | 16.5             | 0.934            | 21.6 | 6.6                       | 70.2             | 12.7             | 7.2  | 22.4 | 16.7 | 3.9  | 70.9 | 0.676  | 10.7 | 0.2 | 718.0 | 14.3 | 9.4 | 21.6 | 3.8 | 1.2 | 11.6 | 0.029 |
| 3年目                            | 15.0                        | 9.4              | 23.9             | 6.6 | 3.7                             | 11.6             | 0.119            | 17.2 | 7.6                       | 38.6             | 14.2             | 11.9 | 16.9 | 4.8  | 1.7  | 13.3 | <0.001 | 6.7  | 0.9 | 52.1  | 11.1 | 7.6 | 16.1 | 1.1 | 0.0 | 25.2 | 0.008 |

表11 尿中アルブミン量の経年変化による遺伝子多型の分布

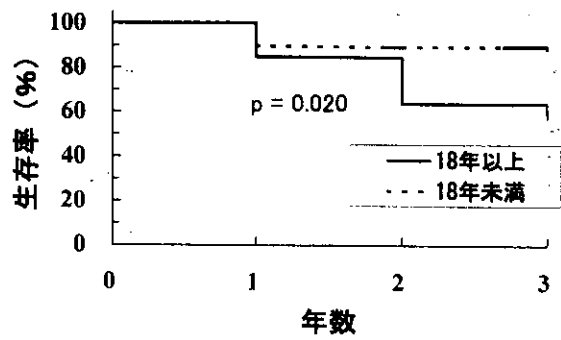
|                               | 登録時尿中アルブミン $\leq 30\text{mg/gCr}$ |    |          |   |       |       | 登録時尿中アルブミン $30\sim 300\text{mg/gCr}$ |       |           |       |          |       | 登録時尿中アルブミン $> 300\text{mg/gCr}$ |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
|-------------------------------|-----------------------------------|----|----------|---|-------|-------|--------------------------------------|-------|-----------|-------|----------|-------|---------------------------------|---|-----------|----|-----------|----|-------|---|---|--|
|                               | 不変群(n=32)                         |    | 悪化群(n=6) |   | P     |       | 改善群(n=6)                             |       | 不変群(n=20) |       | 悪化群(n=6) |       | 改善群(n=4)                        |   | 不変群(n=26) |    | 悪化群(n=15) |    | P     |   |   |  |
|                               | %                                 | N  | %        | N | %     | N     | %                                    | N     | %         | N     | %        | N     | %                               | N | %         | N  | %         | N  | %     | N | P |  |
| ACE (Intron 16)               |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| II                            | 35.5                              | 11 | 33.3     | 2 | 0.439 | 33.3  | 2                                    | 21.1  | 4         | 33.3  | 2        | 0.744 | 50.0                            | 2 | 46.2      | 12 | 33.3      | 5  | 0.151 |   |   |  |
| DI                            | 45.2                              | 14 | 66.7     | 4 |       | 50.0  | 3                                    | 63.2  | 12        | 33.3  | 2        |       | 25.0                            | 1 | 23.1      | 6  | 60.0      | 9  |       |   |   |  |
| DD                            | 19.4                              | 6  | 0.0      | 0 |       | 16.7  | 1                                    | 15.8  | 3         | 33.3  | 2        |       | 25.0                            | 1 | 30.8      | 8  | 6.7       | 1  |       |   |   |  |
| ATIR(A1186→C)                 |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| AA                            | 82.8                              | 24 | 83.3     | 5 | 0.973 | 100.0 | 6                                    | 81.3  | 13        | 100.0 | 6        | 0.283 | 100.0                           | 3 | 88.5      | 23 | 73.3      | 11 | 0.327 |   |   |  |
| AC                            | 17.2                              | 5  | 16.7     | 1 |       | 0.0   | 0                                    | 18.8  | 3         | 0.0   | 0        |       | 0.0                             | 0 | 11.5      | 3  | 26.7      | 4  |       |   |   |  |
| ec-NOS(Glu298Asp, Exon7)      |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| AA                            | 90.3                              | 28 | 100.0    | 6 | 0.427 | 66.7  | 4                                    | 89.5  | 17        | 83.3  | 5        | 0.416 | 100.0                           | 4 | 92.3      | 24 | 93.3      | 14 | 0.848 |   |   |  |
| Aa                            | 9.7                               | 3  | 0.0      | 0 |       | 33.3  | 2                                    | 10.5  | 2         | 16.7  | 1        |       | 0.0                             | 0 | 7.7       | 2  | 6.7       | 1  |       |   |   |  |
| ec-NOS(T-786→C)               |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| TT                            | 88.5                              | 23 | 60.0     | 3 | 0.113 | 100.0 | 6                                    | 100.0 | 14        | 66.7  | 4        | 0.027 | 100.0                           | 3 | 87.0      | 20 | 85.7      | 12 | 0.788 |   |   |  |
| TC/CC                         | 11.5                              | 3  | 40.0     | 2 |       | 0.0   | 0                                    | 0.0   | 0         | 33.3  | 2        |       | 0.0                             | 0 | 13.0      | 3  | 14.3      | 2  |       |   |   |  |
| TGF $\beta$ 1(T→C[Leu10→Pro]) |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| TT                            | 27.6                              | 8  | 50.0     | 3 | 0.430 | 16.7  | 1                                    | 20.0  | 3         | 16.7  | 1        | 0.588 | 33.3                            | 1 | 20.8      | 5  | 26.7      | 4  | 0.565 |   |   |  |
| CT                            | 58.6                              | 17 | 50.0     | 3 |       | 33.3  | 2                                    | 60.0  | 9         | 33.3  | 2        |       | 33.3                            | 1 | 41.7      | 10 | 60.0      | 9  |       |   |   |  |
| CC                            | 13.8                              | 4  | 0.0      | 0 |       | 50.0  | 3                                    | 20.0  | 3         | 50.0  | 3        |       | 33.3                            | 1 | 37.5      | 9  | 13.3      | 2  |       |   |   |  |
| HLA-DR12                      |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| 無し                            | 80.6                              | 25 | 100.0    | 6 | 0.239 | 100.0 | 6                                    | 89.5  | 17        | 83.3  | 5        | 0.608 | 100.0                           | 4 | 100.0     | 26 | 93.3      | 14 | 0.360 |   |   |  |
| 有り                            | 19.4                              | 6  | 0.0      | 0 |       | 0.0   | 0                                    | 10.5  | 2         | 16.7  | 1        |       | 0.0                             | 0 | 0.0       | 0  | 6.7       | 1  |       |   |   |  |
| Mn-SOD                        |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| CC                            | 0.0                               | 0  | 20.0     | 1 | 0.026 | 0.0   | 0                                    | 6.3   | 1         | 0.0   | 0        | 0.945 | 0.0                             | 0 | 3.8       | 1  | 0.0       | 0  | 0.783 |   |   |  |
| CT                            | 23.3                              | 7  | 40.0     | 2 |       | 20.0  | 1                                    | 18.8  | 3         | 16.7  | 1        |       | 0.0                             | 0 | 19.2      | 5  | 20.0      | 3  |       |   |   |  |
| TT                            | 76.7                              | 23 | 40.0     | 2 |       | 80.0  | 4                                    | 75.0  | 12        | 83.3  | 5        |       | 100.0                           | 4 | 76.9      | 20 | 80.0      | 12 |       |   |   |  |
| NADH/NADPH(p22 phox, C242T)   |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| CC                            | 69.0                              | 20 | 100.0    | 5 | 0.146 | 100.0 | 5                                    | 93.8  | 15        | 66.7  | 4        | 0.135 | 75.0                            | 3 | 92.3      | 24 | 86.7      | 13 | 0.559 |   |   |  |
| CT                            | 31.0                              | 9  | 0.0      | 0 |       | 0.0   | 0                                    | 6.3   | 1         | 33.3  | 2        |       | 25.0                            | 1 | 7.7       | 2  | 13.3      | 2  |       |   |   |  |
| vWF(Hph I)                    |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| AA                            | 0.0                               | 0  | 0.0      | 0 | 0.064 | 0.0   | 0                                    | 7.1   | 1         | 0.0   | 0        | 0.913 | 0.0                             | 0 | 0.0       | 0  | 7.7       | 1  | 0.148 |   |   |  |
| AG                            | 34.8                              | 8  | 80.0     | 4 |       | 25.0  | 1                                    | 21.4  | 3         | 33.3  | 2        |       | 0.0                             | 0 | 34.8      | 8  | 61.5      | 8  |       |   |   |  |
| GG                            | 65.2                              | 15 | 20.0     | 1 |       | 75.0  | 3                                    | 71.4  | 10        | 66.7  | 4        |       | 100.0                           | 2 | 65.2      | 15 | 30.8      | 4  |       |   |   |  |
| vWF(-1051)                    |                                   |    |          |   |       |       |                                      |       |           |       |          |       |                                 |   |           |    |           |    |       |   |   |  |
| AA                            | 34.5                              | 10 | 0.0      | 0 | 0.285 | 60.0  | 3                                    | 12.5  | 2         | 16.7  | 1        | 0.095 | 25.0                            | 1 | 30.8      | 8  | 20.0      | 3  | 0.680 |   |   |  |
| AG                            | 55.2                              | 16 | 80.0     | 4 |       | 0.0   | 0                                    | 43.8  | 7         | 66.7  | 4        |       | 25.0                            | 1 | 53.8      | 14 | 53.3      | 8  |       |   |   |  |
| GG                            | 10.3                              | 3  | 20.0     | 1 |       | 40.0  | 2                                    | 43.8  | 7         | 16.7  | 1        |       | 50.0                            | 2 | 15.4      | 4  | 26.7      | 4  |       |   |   |  |

表12 比例ハザードモデルによる解析結果

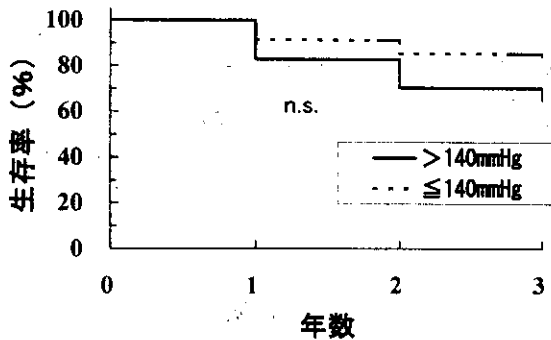
| 因子  | リスク比 | 95%信頼区間 |      | p値    |
|---|------|---------|------|-------|
| 登録時HbA1c( $\geq 8.0\%$ vs $< 8.0\%$ )                   | 0.57 | 0.26    | 1.13 | 0.109 |
| 罹病期間(18年以上 vs 18年未満)                                    | 1.67 | 0.86    | 3.66 | 0.131 |
| 高TG血症(あり vs なし)   | 1.12 | 0.53    | 2.54 | 0.768 |
| 1年目収縮期血圧( $> 140\text{mmHg}$ vs $\leq 140\text{mmHg}$ ) | 1.16 | 0.60    | 2.33 | 0.662 |
| vWF(Hph I)遺伝子多型(AG/AA vs GG)                            | 2.15 | 1.09    | 4.82 | 0.028 |



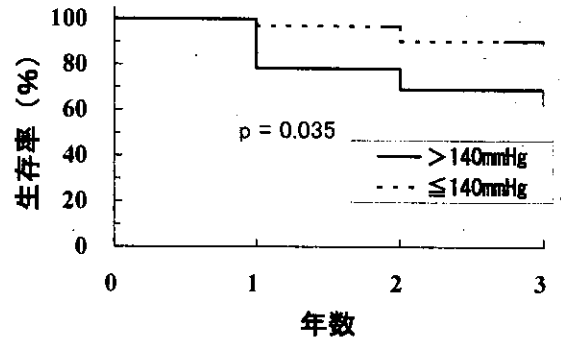
(1) 登録時HbA1c



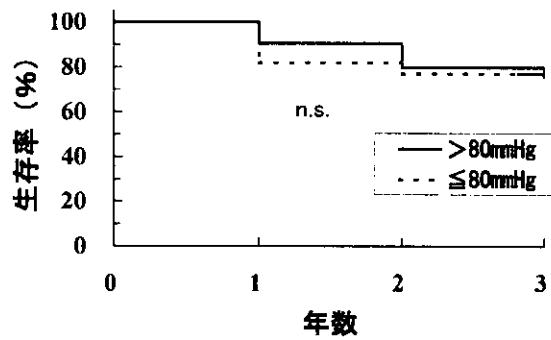
(2) 登録時における罹病期間



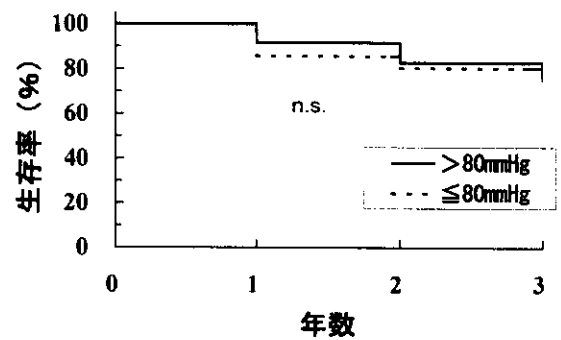
(3) 収縮期血圧(登録時)



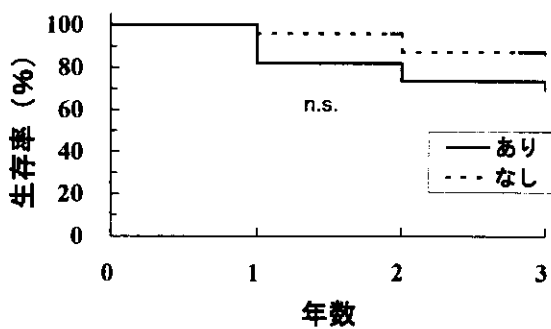
(4) 収縮期血圧(1年目)



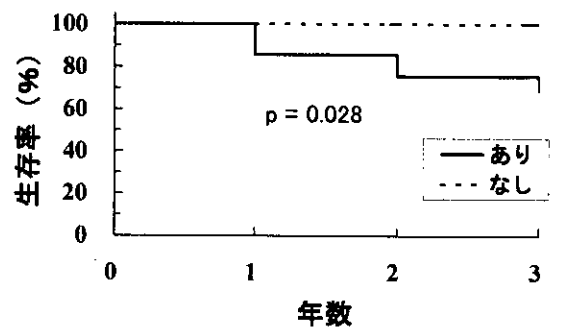
(5) 拡張期血圧(登録時)



(6) 拡張期血圧(1年目)



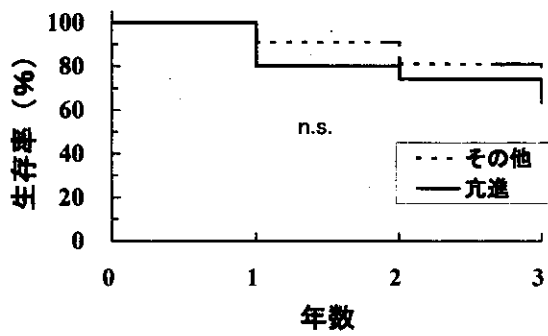
(7) 降圧療法の有無(登録時)



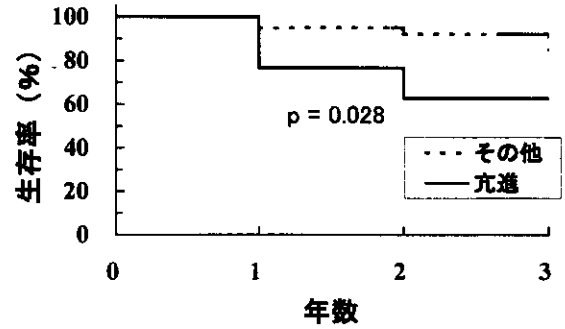
(8) 降圧療法の有無(1年目)

図1-1 登録時に顕性腎症であったものの経年変化(血清クレアチニン $\geq 2.0$ mg/dlをエンドポイント)

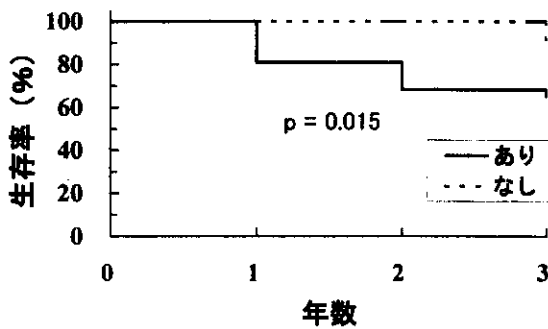




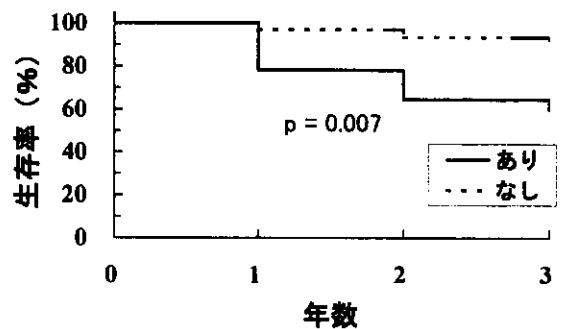
(9) 凝固系亢進の有無(登録時)



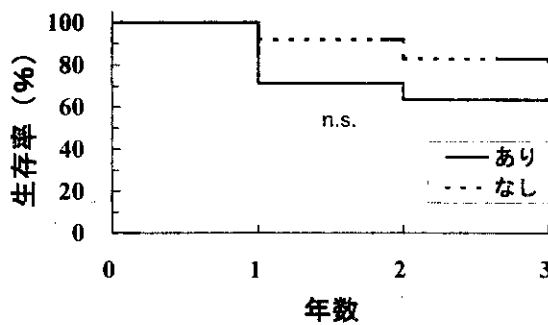
(10) 凝固系亢進の有無(1年目)



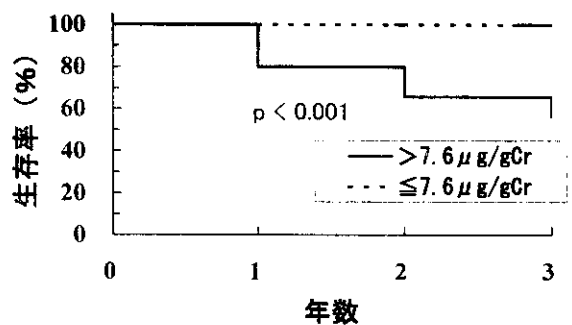
(11) 高総コレステロール血症



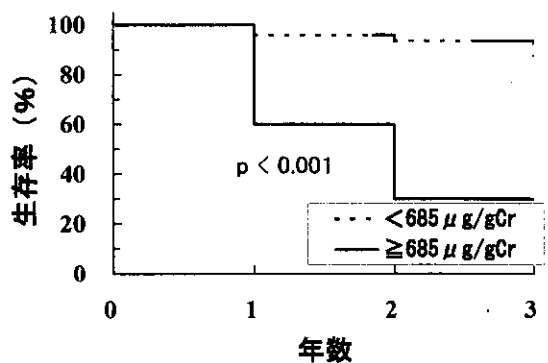
(12) 高TG血症



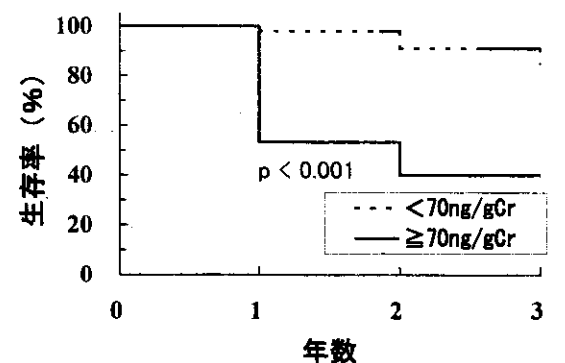
(13) 低HDL-コレステロール血症



(14) 尿中IV型コラーゲン量(登録時)

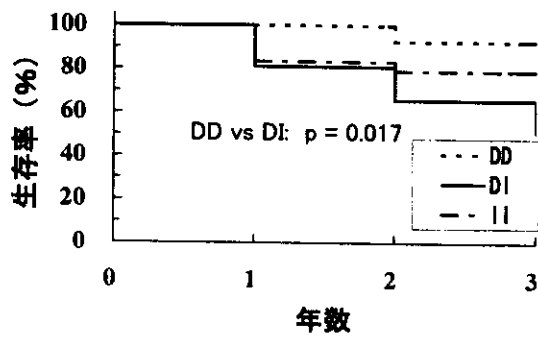


(15) 尿中Fibronectin(登録時)

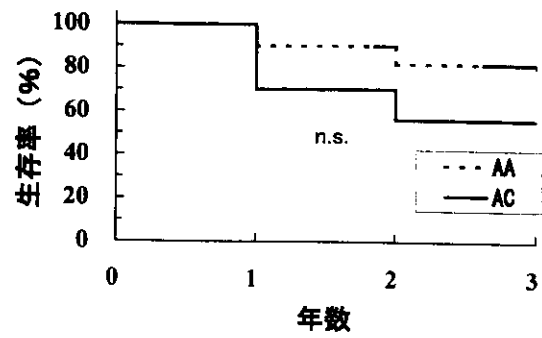


(16) 尿中MIG(登録時)

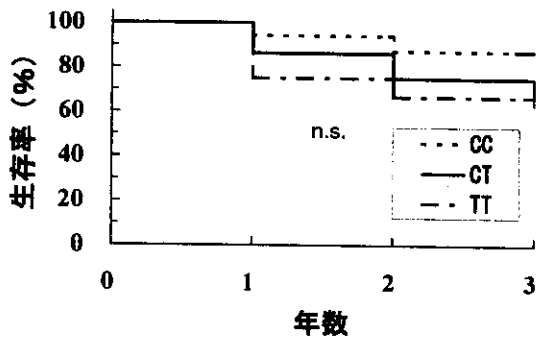
図1-2 登録時に顕性腎症であったものの経年変化(血清クレアチニン $\geq$ 2.0mg/dlをエンドポイント)



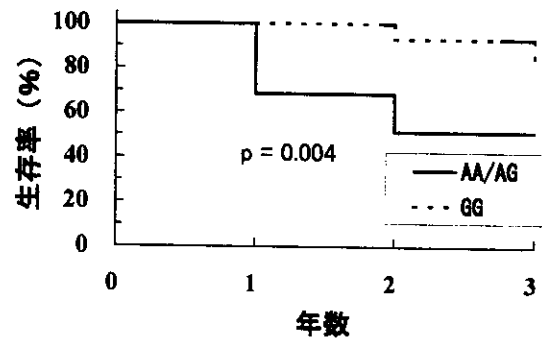
(17) ACE (Intron 16)遺伝子多型



(18) AT1R(A1166→C)遺伝子多型



(19) TGFβ1(T→C[Leu10→Pro])遺伝子多型



(20) vWF(Hph I)遺伝子多型

図1-3 登録時に顕性腎症であったものの経年変化(血清クレアチニン $\geq$ 2.0mg/dlをエンドポイント)

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学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』  
分担研究報告書

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

分担研究者 西村 元伸 国立佐倉病院内科医長

### 研究要旨

【目的】糖尿病性腎症に 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する。【方法】対象 早期(21 人)、顕性腎症(13 人)患者。140/90mmHg 未満の軽症高血圧。CA4-8mg 投与し、朝 BP、夜 BP、全 BP(朝夜の平均)を測定する。遺伝因子としては ACE(I/D)、ATR1(A1166C)、TGF- $\beta$ (C29T)多型の影響を検討する。【結果】(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ヶ月で有意差認めた。ATR、TGF- $\beta$  多型は CA 降圧効果に影響なかった。【結論】家庭 BP は降圧剤効果の評価に有用である。

#### A. 研究目的

国立病院・療養所ネットワーク (HOSPnet) で構築している糖尿病性腎症に関するデータベースによると、高血圧を呈する DM 患者の降圧目標達成率は約 20%と低値である。この一因として家庭及び外来血圧(BP)の較差が考えられる。我々は、糖尿病性腎症に対する Candesartan(CA)の効果を検討するための多施設前向き研究を実施している。今回中間解析として、家庭血圧測定意義と CA の降圧効果に対する遺伝因子の影響の検討をした。

#### B. 研究方法

対象：罹病期間 5 年以上又は網膜症を有する 70 歳以下の 2 型糖尿病の早期または顕性腎症患者。観察期の外来又は家庭 BP が 140/90mmHg 未満の軽症高血圧で、HbA1c9.0%未満。2ヶ月間の観察期間後、CA 4mg を投与開始。副作用と過降圧がないことを確認後 8mg に増量し 18 ヶ月まで観察。1,3,6,12,18 ヶ月目に、外来及び家庭 BP を測

定。家庭 BP は、各期間 1 週間分ずつの朝と夜の BP を記録し、朝 BP、夜 BP、朝夜を平均した全 BP として解析。

遺伝因子として、ACE(I/D)、アンギオテンシン受容体 1(ATR1)(A1166C)、TGF- $\beta$ (C29T)多型の、CA による降圧効果に対する影響を検討した。

#### (倫理面への配慮)

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・経済産業省告示第1号)を遵守し、参加各施設で倫理委員会の承認を得た。

#### C. 研究結果

12ヶ月目までの中間解析結果を示す。

(1)対象：早期腎症 21 人、顕性腎症 13 人。観察期平均 BP は外来 136.0/78.5、家朝 141.3/76.8、家夜 137.5/72.3 であった。

(2)外来・家庭 BP の関係(図1)：観察期外来全収縮期血圧(Ps)と家全 Ps との差は  $-3.5 \pm 15.4$  mmHg と、外来 Ps がやや低値であった。外来の方が 5mmHg 以上低い者 13 人(38.2%)、外

来の方が 5mmHg 以上高い者 10人(29.4%)と両者の関係は様々であった。

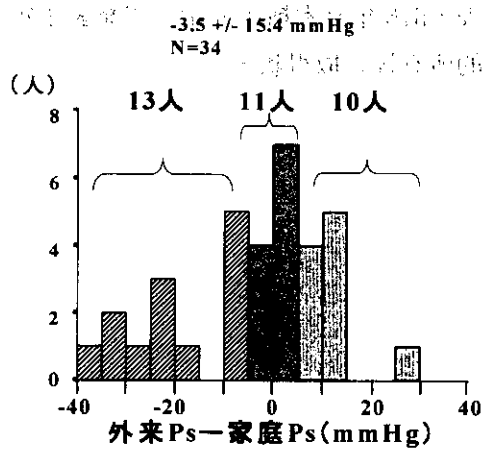


図1: 外来、家庭血圧較差

(3) 血圧日内変動 (図2, 3):

家庭の朝と夜の Ps の較差は  $3.7 \pm 12.9$  mmHg と朝の方が高値であった。朝 Ps と朝夜 Ps 較

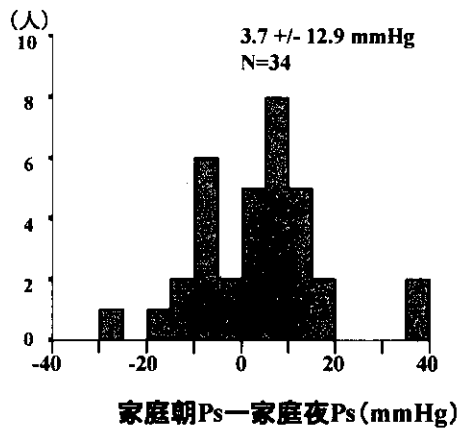


図2: 家庭朝、夜血圧較差の関係

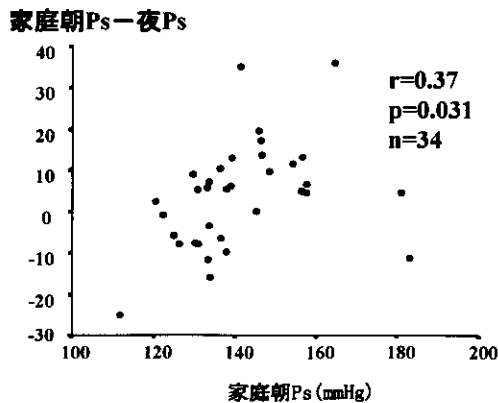


図3: 観察期家庭朝血圧と朝・夜血圧較差の関係

差には正相関 ( $r=0.37$ ,  $p=0.031$ ) を認め、日内変動に早朝高血圧が影響している可能性が示唆された。

(4) CA の降圧効果 (図4-7):

CA の降圧効果は家庭夜 BP で最も強かった。6 ヶ月の平均夜の Ps 変化は、外来  $-0.8 \pm 15.4$  mmHg、朝  $-3.5 \pm 14.6$  mmHg、夜  $-7.5 \pm 13.6$  mmHg であった。夜 Ps のみ観察期と有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

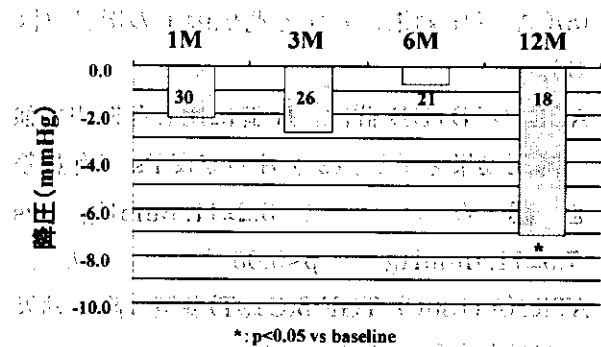


図4: 外来収縮期血圧変化

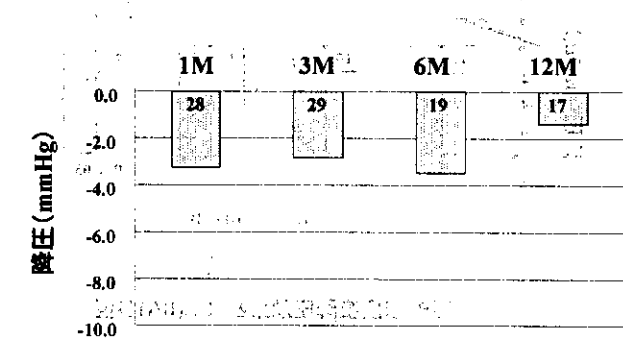


図5: 朝収縮期血圧変化

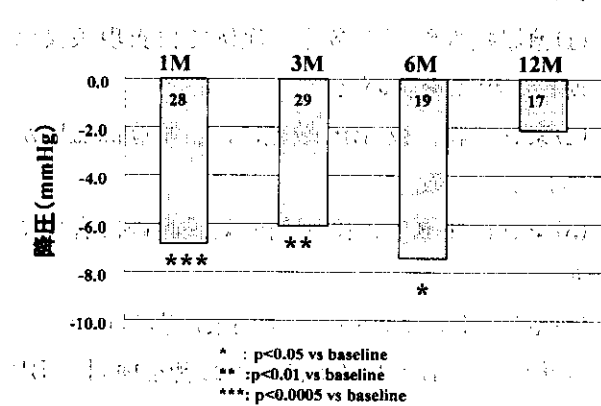


図6: 夜収縮期血圧変化

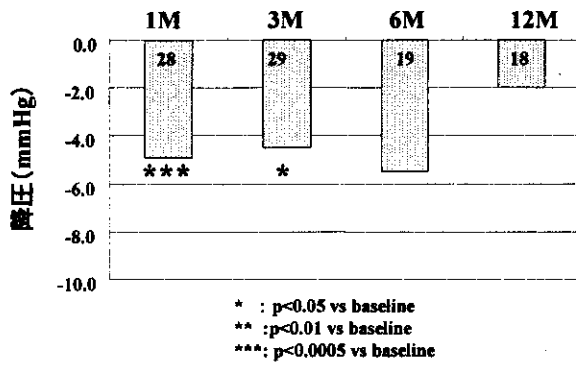


図7: 全家庭収縮期血圧変化

F. 研究発表

論文発表：なし

学会発表：H16年日本糖尿病学会で発表予定

G. 知的所有権の取得状況

なし

(5)CA 降圧効果に対する遺伝因子の影響 (図8)。

ACE の ID+DD 群は、II 群に比し各期間で強い降圧効果を示し、12ヶ月の家夜Psで有意差を認めた。(3.2±11.4mmHg vs -7.9±11.4mmHg、p<0.05)。一方、ATR1(A1166C)、TGF-β(C29T)多型は降圧効果に有意な影響を及ぼさなかった。

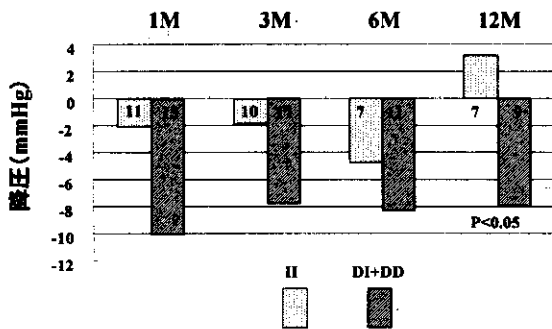


図8: 家庭夜降圧効果とACE(D/I)多型

D. 考察

(1)糖尿病性腎症の多くの症例で白衣現象又は逆白衣現象を認めた。

(2)家庭の朝、夜BP較差には、早朝高血圧が影響している。

(3)家庭血圧測定は降圧剤の効果評価に有用である。

(4)ACE多型はCAの降圧効果に影響した。

今後朝、夜BPの腎予後への影響を検討しBP管理目標設定を目指したい。

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 進行性腎障害に関する調査研究  
平成15年度分担研究報告書  
「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」

分担研究者 城 謙輔

研究協力者 中里 毅、鈴木理志

国立佐倉病院 臨床研究部

研究要旨

腎不全阻止の基本は、早期の適正治療にあり、腎生検は、疾患の診断のみならず、その治療方針の決定、予後の予測、治療効果の判定において大きな役割を果たす。しかし、腎組織病変の臨床予後への影響に関してはこれまで実証的なデータがなかった。本年度は、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腎症において提示する。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。それにより、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。以上、腎生検のスコア化により、腎組織病変の臨床予後への影響に関してのエヴィデンスを得ることができた。

A. 研究目的

IgA腎症を対象とし、腎生検時の活動性あるいは慢性といわれる組織病変の各要素が、自然史においてどのような臨床予後予測因子となるか。そして、ステロイド治療（ST）がその臨床予後予測因子にどのように介在するかを、単変量解析を用いて後方視的に解析する。

さらに、多変量解析を用いて有効な臨床予後予測式を作製し、ST適応の判断に供することを目的とした。

B. 研究方法

腎生検により糸球体数8ヶ以上、生検後2年以上経過観察しえたIgA腎症内科症例275例を対象とした。疾患活

動性を示す形態的要素として、メサンギウム細胞の増殖 (AGm)、活動性管内病変 (AGi)、管外性の細胞性半月体 (AGe)、そして間質内炎症細胞浸潤の程度 (Ai) を、疾患の慢性病変を示す形態的要素として、球状糸球体硬化 (CGs)、メサンギウム基質の増加 (CGi)、線維性半月体 (CGe)、間質中の線維性拡大の程度 (Ci) を定量的にスコア化した。ST の定義として1日 30mg 以上を4週間以上使用した症例を ST 有 (ST)、それ以外を ST 無 (non-ST) とした。臨床予後の指標として、蛋白尿の改善・増悪については、ST 開始12ヶ月後、1日蛋白尿 1g/day 未満あるいは50%以上軽減した症例を有効、それ以外を無効とした。腎機能予後は、血清クレアチニン値 (Cr) 2mg/dl を endpoint として、観察期間中それに達するまでの月数で表示し、達しない症例を腎機能維持群とした。蛋白尿の増悪・改善には Logistic 解析、腎機能維持・増悪には Cox 解析を用いた。

#### (倫理面への配慮)

患者情報および病理診断のデータベースの蓄積と利用に関しては、疫学的手法を用いた研究等の適正な推進の在り方に関する専門委員会の「疫学的手法を用いた研究等に関する倫理指針」に準拠して倫理委員会の承諾を得つつ、腎生検に際して、十分な説明のもとに患者から書面にて同意書を取る。また、同意書の提出後であっても、同意書を撤回することができる様に配慮した。

#### C. 結果

上記の組織病変8要素についての単変量解析において、尿蛋白増悪を予測する組織病変を non-ST 群と ST 群で比較し、

AGi、AGe、Ai、CGe が S、T に反応する病変として選ばれた。腎機能悪化を予測する病変では、同様な手法で AGe と Ai が S、T 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それぞれの予後予測方程式を作製した。尿蛋白増悪に関しては、 $\text{Logit } P(\text{non-ST}) = f\text{AGe}(x) + f\text{Ai}(x) + f\text{CGi}(x) + f\text{CGe}(x)$ ,  $\text{logit } P(\text{ST}) = f\text{AGi}(x) + f\text{CGi}(x) + f\text{CGe}(x)$ 、そして腎機能増悪に関しては、 $\text{logit } P(\text{non-ST}) = f\text{AGe}(x) + f\text{Ai}(x) + f\text{CGs}(x) + f\text{CGi}(x)$ ,  $\text{logit } P(\text{ST}) = f\text{CGs}(x)$ であった。個々の IgA 腎症患者については、non-ST と ST の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。

#### D. 考察

IgA 腎症の各組織病変の臨床予後への影響に関してはこれまで実証的なデータがなかったため、経験上、activity index (AI) と思われる AGm, AGi, AGe, Ai、そして chronicity index と思われる CGs, CGi, CGe, Ci の各スコアの総計をそれぞれ AI スコア、CI スコアとして治療選択の指標としていた。しかし、今回の研究では、activity index (AI) と chronicity index (CI) を構成する各病変の臨床予後 (蛋白尿、腎機能) に対する影響について予測式を算出し、ステロイド非使用群と使用群を比較したところ、臨床予後を予測する最も有効な予測式は、単なる AI と CI という総和の比較とは異なり、各病変間で様でないことがわかった。そのため、各症例の腎生検から各病変をスコア化し、それを S、T (ス

テロイド使用)の場合とnon S T (ステロイドを使用しない)場合の双方の予測式に代入して予測値を比較し、ステロイド適応の判断にすることが最も有効と思われた。

#### E. 結論

腎不全阻止の基本は、早期の適正治療にあり、腎生検は、疾患の診断のみならず、その治療方針の決定、予後の予測、治療効果の判定において大きな役割を果たす。しかし、これまで腎組織病変の臨床予後への影響に関しては実証的なデータがなかった。本年度は、日本で最も多い腎炎であるIgA腎症を対象として、組織病変を各要素に分けて定量化することにより臨床予後を予測し、ステロイド治療適応の判断に有効であることのエビデンスを示すことができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hagiwara M, Suzuki S, Joh K.

The effect of continuance of proteinuria on the decline of renal function in adult IgA nephropathy: A middle term study on 625 patients. *Nephrology* 2002; 7 (Sppl.) A104-105

2. Joh K., Yamaguchi Y, Sakamoto K, Arita S, Iwashita C, Yamada K, Kashiwabara H  
Immunohistochemical analysis of tubulointerstitial changes of chronic allograft nephropathy

*Transplant Proc* 35, 2003 : 213-218.

3. Joh K., Nakasato 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 (Sppl.) : A107-110

4. Sakai K, Muramatsu M, Ogiwara H, Kawamura T, Arai K, Aikawa A, Ohara T, Mizuiri S, Joh K., Naito I, Hasegawa A.  
Living related kidney transplantation in a patient with autosomal-recessive Alport syndrome. *Clin Transpl* 2003;17:4-8.

5. 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.

6. Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, Joh K., Kobayashi K, Kawamura H, Nishimura M, Roberts AB, Saito Y, Moro  
Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. *Biochem Biophysiol Res Com* 2003: 305:1002-1007.

7. Nishimura M, Terawaki H, Hoshiyama Y, Joh K., Hamaguchi K, Yamada K.  
Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 59:174-179.

8. Shiihara T, Kato M, Kimura T, Matsunaga A, Joh K., Hayasaka K:  
Microcephaly, cerebellar atrophy and focal segmental glomerulosclerosis in two brothers: A possible mild form of Galloway-Movat syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18:147-149.

9. 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,

## 2. 学会発表

1. Joh K, Nakasato T, Suzuki S, Hamaguchi, K.

Histological lesions as predictors for effectiveness of steroid therapy in IgA nephropathy; Uni-and multivariate analysis on 275 adult patients. . J Am Soc Nephrol, 14:149A, 2003. 36st Annual Meeting for American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2003年10月

2. Higurashi M, Nishimura M, Yagui K, Hashimoto N, Muraguchi M, Ohya Y, Joh K, Yamada K. Involvement of CXC chemokines in the development of diabetic nephropathy. rol , . J Am Soc Nephrol 14:401A, 2003.

36st Annual Meeting for American Society of Nephrology. San Diego, USA. 2003年10月

厚生労働科学研究補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
平成 15 年度分担研究報告書

『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腎症におけるマクロファージ由来ケモカインの一つである monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1)の尿中濃度の測定意義を検討した。尿クレアチニンで除した尿 MCP-1 値(pg/ml・Cr)は、クレアチニンクリアランス(CCr)が 70ml/分未満の腎機能低下例で高い傾向を示した。腎機能の影響を除くために CCr が 70ml/分以上の症例で検討したところ、半月体形成例では非形成例と比べて尿 MCP-1 が有意に高かった(p=0.0008)。尿 MCP-1 は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ことが示され、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期待できる。

A.研究目的

本研究3年目の本年度は、進行性IgA腎症においてマクロファージ由来ケモカインの一つである monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1)の尿中濃度の測定意義を検討した。

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した。

尿 MCP-1 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℃ 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

IgA 腎症 20 例の 59 検体について尿 MCP-1 を測定した。

尿 MCP-1 は、これまでの報告したようにクレアチニンクリアランス(ml/分)の低下した症例ほど高い傾向を示した(図 1)。ただし、今回の対象例を血清クレアチニン 1.2mg 以下と 1.3mg/dl 以上の 2 群に分けても有意な差はみられなかった(p=0.5)。

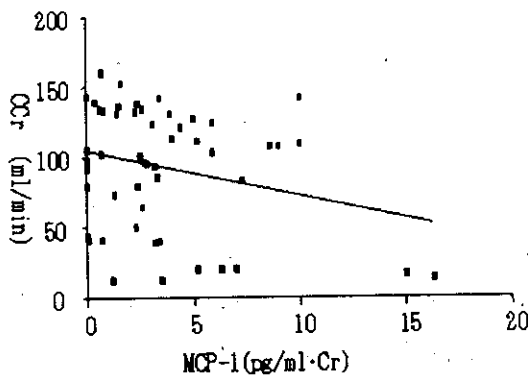


図1 MCP-1とクレアチニンクリアランス(CCr)

半月体形成の有無によって 2 群に分けて尿 MCP-1 濃度(pg/dl·Cr)を比較すると、半月体形成群で  $4.2 \pm 0.4$  pg/dl·Cr と、非形成群の  $0.4 \pm 0.4$  pg/dl·Cr に比べて高い傾向を示した(P=0.056)。上述のように、MCP-1 が腎機能の影響を受けることから、クレアチニンクリアランスが 70ml/min 以上の症例を抽出して同様に比較すると、半月体形成群での尿 MCP-1 濃度は  $3.9 \pm 0.4$  pg/dl·Cr に対して、非形成群では  $0.1 \pm 0.4$  pg/dl·Cr と有意に高いことが明らかとなった(p=0.008)。

### D. 考案

MCP-1 測定に関しては、新たに大塚製薬と共同開発した高感度の ERISA キットを用いた。

これまでの報告では、尿 MCP-1 は腎機能

の影響を受けるといわれている。すなわち、腎機能低下例ほど尿中濃度が高くなる。これは、腎でのクリアランスが低下すると言うよりも、糸球体硬化あるいは腎の線維化といった慢性期の進行メカニズムに關与するマクロファージから autocrine 的に分泌されるものと考えられている(金沢大学の和田ら)。

しかし、疾患活動性とその病変の集積が共存するヒトの IgA 腎症では、進行した段階でも疾患活動性が根強く残っている。そこでは、疾患活動性がほとんど無いにもかかわらず障害された糸球体から漏れ出ている、いわば inactive は蛋白尿と、進行性の経過をたどり活動性病変から各種のサイトカインと共に排泄される active な蛋白尿とがあると推測され、これらを尿 MCP-1 で区別して評価できないかが最大の研究課題であった。

この点を明らかにするために、尿 MCP-1 濃度と尿蛋白量との関連を散布図にし、ここに疾患活動性のもっとも鋭敏な病理学的指標である半月体形成例を 95%等確率楕円で囲ってみた(図 2)。

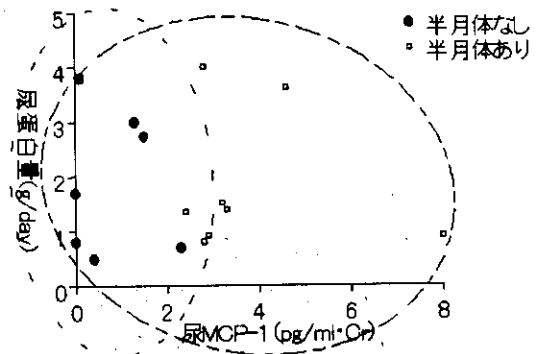


図2 尿MCP-1と尿蛋白量と半月体形成の関連 (半月体によって分類した95%等確率楕円)

その結果、半月体形成群は非形成群と比べて、尿蛋白量に差がないにもかかわらず、尿 MCP-1 濃度が高いことがわかった。ただし、クレアチニンクリアランス 70ml/min 以上

の症例で検討すると、半月体形成群の尿蛋白量は  $2.0 \pm 0.4 \text{g/day}$  であったのに対して、非形成群では  $1.3 \pm 0.3 \text{g/day}$  ( $p < 0.005$ )であった。

以上より、尿 MCP-1 は病変の単なる集積度の評価のみならず、半月体形成といった疾患活動性の指標ともなる可能性が示された。

#### E. 結論

IgA 腎症において、尿 MCP-1 は腎の線維化や糸球体硬化ばかりではなく、半月体形成に代表される疾患活動性の指標となることが示唆された。これまで、尿蛋白量以外の非浸襲的な疾患活動性の鋭敏な指標を見出せていないが、治療戦略を立てる上で尿 MCP-1 は有用性が期待できる。今後さらに症例を増やしてこの点を明らかにしていきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有用性について

吉村光弘, 原 章規, 伊勢拓之, 木田 寛  
46 回日本腎臓学会学術総会, 東京 5, 24, 2003

##### 2. 論文

The point of no return during the course of IgA nephropathy

Mitsuhiro Yoshimura, Akinori Hara, Takuyuki Ise, Hiroshi Kida, Hisao Sasaki,

Takashi Wada, Hitoshi Yokoyama, Ken-ichi

Yamada Nephrology A104-6, 8, 2003