

# 疫学に関する調査研究班（Ⅱ）

分担・各個研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
疫学に関する調査研究班（Ⅱ）分担研究報告書

「腎疾患ネットワーク・データベース活用による疫学研究」

分担研究者	山田研一	国立千葉東病院臨床研究部
研究協力者	西村元伸	国立千葉東病院内科
	菅原 照	国立京都病院内科
	吉村光弘	国立金沢病院内科
	剣持 敬	国立千葉東病院外科
	寺脇博之	国立千葉東病院内科
	島 正之	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学

研究要旨

国立病院・療養所腎疾患ネットワークのデータベース〔慢性腎炎患者、糖尿病（性腎症）患者、（多発性嚢胞腎患者）、腎透析患者、腎移植患者〕が構築されつつある。このデータベースを活用した糖尿病性腎症、IgA腎に関する治療指針の概要ができつつある。安定した移植腎機能を有する、慢性腎移植患者の慢性移植腎症への予後予測・危険因子が抽出され、今後の治療上考慮されるべき点が明らかになった。今後、他の分科会との整合性を保ちつつ、腎ネットワークが丸となって、EBM確立に向けた対応がなされた。

A. 研究目的

国立病院・療養所腎疾患ネットワーク（腎ネット）のデータベースは、糖尿病（性腎症）、慢性腎炎、（多発性嚢胞腎）、透析更に腎移植の患者を包括する、多施設全国規模ネットワークによる患者登録と長期経過観察可能なコンピューター・ネットワークシステムにより構築されている。腎不全・透析医療は QOL 低下、医学的・社会的・経済的困難性のため、疾患の発症予防・進展防止が急務である。構築された腎疾患ネットワークとデータベースの活用は罹病率、

ハイリスク評価、腎死の実態、将来予測等の疫学的臨床研究や、個人情報を生かし個人の特性に合った腎疾患の予防・進展防止対策と治療指針作成が可能となる。特に、腎疾患進展の病態には、患者個人の環境と特性・資質（環境因子と遺伝因子）が強く関与し、治療反応性に大きく影響する。21 世紀は個人特性を活かした対策と指針が是非必要である。構築された全国規模データベースによる疾病構造・病態特性の解明とともに、治療薬剤感受性を、背景因子である環境因子と関連遺伝因子の両面

から検討し、現在まで糖尿病性腎症や IgA 腎症、急速進行性腎炎などの難治性腎疾患の治療方針・予後を、腎生検による組織像解析や臨床症状のみで決定していたものが、より多面的に対応できる可能性があり、EBM 確立とそれによる疾病の発症・進展の阻止につながると考えられる。このような目的で腎ネットワークによるデータベース構築を試みている。

## B. 研究方法 (図 1 参照)

### ① 施設構成

「腎ネット」は、高度専門医療施設として佐倉病院 (病) と千葉東病院 (療) の新統合病院:「国立千葉東病院」が担い、西札幌病院 (療)、仙台病院 (病)、東京医療センター (病)、金沢病院 (病)、京都病院 (病)、大阪医療センター (病)、米子医療センター (病)、岡山医療センター (病)、高知病院 (病)、九州医療センター (病)、長崎医療センター (病) の 11 専門医療施設から構成されている。

### ② 腎疾患患者データベース

腎疾患患者の病理診断、検査データ、使用薬剤、合併症、経過・予後などの診療情報を登録し、各患者について時系列で可視化し、病名・病期・性別・年齢・治療などの条件で検索し、統計解析可能な診療支援環境を構築した。データ項目は、患者基本情報・一般的な初診時情報等から構成される患者基本情報ファイル、臨床医が診療時に処方された薬剤の推移、検査値の推移等を把握し、治

療方針/効果の分析を可能とする環境を提供する経過情報ファイル、経過情報に含まれない腎疾患に関する詳細情報を含む固有情報で構成されている。

プログラムはファイルメーカー Pro5 を用いて開発され、基本仕様は①スタンドアローン型、データの集約はサーバーにて全データを保管、②経過情報は診察毎に入力することを基本、③蓄積されたデータを患者サービスのためのグラフ作成用として csv 出力、エクセルを起動可能としグラフなどの細部設定はユーザーが行い、④蓄積されたデータを研究用として分野指定して個人名は出力しないでファイルメーカー Pro5 で見ることの出来る形式で出力、などである (図 2)。

2002.9 月現在で、腎炎 1,154、糖尿病性腎症 277、(多発性嚢胞腎 67)、透析 98、腎移植 425 など、合計 2,035 症例が登録され、経過情報としては 60498 シートとなっている (図 3)。

### (倫理面への配慮)

当研究のデータベース構築の基本はすでに候補遺伝子解析を含めて、国立佐倉病院及び関連施設の倫理審査委員会で承認された研究である。遺伝子を含む患者データベースは、すべて符号化 (匿名化) され、管理責任者のもとに管理されている。又、腎ネットデータベース登録も含め、本研究はすべて患者に対して、研究内容の文書による説明と文書による

同意書を得ることとし、データベース（遺伝子及びその情報も含めて）を当院施設長の責任のもと管理し、患者の人権保護を十分に図っている。尚、国立病院・療養所コンピューターネットワーク(HOSPnet)は intranet であり、セキュリティー等は十分確保されている。

### C. 結果

全国国立病院・療養所腎疾患ネットワーク・データベース活用による糖尿病性腎症、慢性腎炎、腎透析、腎移植症例の疫学的病態特性の解析を試みた。【1】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、肥満、dyslipidemia、高血圧、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た。CXC ケモカイン排泄が、腎機能・フィブロネクチン排泄とよく相関し、腎生検組織でそれら受容体の亢進を認めた。野菜、抗酸化ビタミンの摂取減少による栄養摂取不均衡も病態に関与していた。DM 腎症として、①HbA1c $\geq$ 8.0%が 3.9 倍、②高血圧が 9.9 倍、③dyslipidemia が 4 倍、④凝固系異常が 5.9 倍相対的リスクが高かった。3 年間の経過観察で、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 $>$ 2.0mg/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 $\mu$ g/gCr) は 1 年目で 22.6%が高値排泄 ( $>$ 7.6 $\mu$ 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 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。

【2】今年度は更に高齢者糖尿病性腎障害患者の治療指針作成に向けての調査開始及び、肥満と糖尿病性腎症との関連性について調査した。本データベース上で、高齢者糖尿病腎障害者は、(1) 管理が困難な症例の存在、(2) DM 性糸球体症に加え、加齢、動脈硬化による腎障害を受ける、(3) 糖尿病合併症に対し抵抗力がある症例も存在し、(4) 薬剤の副作用がしやすいことがあげられる。更に BMI は血圧、脂質、PAI-1 と有意な関係を認めた。今後アディポネクチン・アディポサイトカインとの関連性を検討する。【3】IgA 腎症では、進展予測因子として、蛋白尿出現が考慮されたが、IgA 腎症 905 例の 8 年以上の経過観察の結果、治療上の point of no return は血清 Cr 値 2.0mg/dl 前後であった。これは今後の治療上の指標

になると考えられる。また、肥満関連腎症の検討がなされ、BMI > 25 の症例で、FSGS 様所見（腎生検）を呈した。症例は、体重減少とともに蛋白尿改善を認め、腎機能の悪化を呈さなかった。今後更に症例を増やし、多因子との関連性を検討する予定である。【4】尿 TGFβ1 とレニン・アンジオテンシン系（RAS）の評価から、慢性移植腎症（CAN）の発症を予測できるかどうかを 4 年間の追跡調査より検討し、CAN の病態に RAS 及び TGFβ が進展予測因子である可能性を見いだした。【5】腎ネット施設は、透析導入拠点施設であり、透析導入患者の社会復帰に関する調査を、各維持透析施設との関連のもと調査を計画した。

#### D. 考察・結論

国立病院・療養所腎疾患ネットワークのデータベース活用による、糖尿病性腎症、IgA 腎症等の診断・治療指針の概要が出来つつある。その他の慢性腎炎・腎症、腎移植、あるいは腎透析に関するデータの構築と成果もできつつある。今後は、本腎ネットワークをあげて進行性腎障害研究班の分科会への全面協力とともに、進行性腎障害班のテーマとの整合性を保ちつつ、腎疾患 EBM 確立に向けて一丸となって協力・努力していきたいと考える。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 知的所有権の出現登録状況

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Involvement of platelet-derived growth factor and histocompatibility of DRB 1 in chronic renal allograft nephropathy: K. Yamada, E. Hatakeyama, T. Sakamaki, M. Nishimura, S. Arita, K. Sakamoto, K. Hamaguchi, K. Nakajima, M. Otsuka, K. Tanabe. Transplantation (2001); 71(7): 936-941

2) Long-term assessment of post-transplant renal prognosis with <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy: K. Seto, H. Ikehara, T. Obata, K. Sakamoto, K. Yamada, H. Kashiwabara, T. Yokoyama, S. Tanada. Transplantation (2001); 72(4): 627-630

3) Long-Term Outcomes of Immunosuppressed Renal Transplant Recipients with Malignancies: Y. Gunji, K. Sakamoto, K. Kamura, K. Yamada, H. Kashiwabara, H. Shimada, S. Hori, T. Suzuki, T. Ochiai. Surgery Today (2001); 31:492-496

4) Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus: H. Okonogi, M. Mishimura,

Y. Utsunomiya, K. Hamaguchi, H. Tsuchida, Y. Miura, S. Suzuki, T. Kawamura, T. Hosoya, K. Yamada. *Clinical Nephrology* (2001); 55(5):357-364

5) 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. *International Congress Series* 1245 (2002); 183-191

6) Left Ventricular Hypertrophy was Infrequent in Patients Starting Dialysis after Undergoing a Strict Blood Pressure Control in the Pre-dialytic Period: T. Nakazato, T. Kawada, T. Shigematsu, K. Yamada. *Internal Medicine* (2002); 41(11): 925-930

7) Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure: M. Nishimura, H. Terawaki, Y. Hoshiyama, K. Joh, K. Hamaguchi, K. Yamada. *Clinical Nephrology* (2003); 59(3) 174-179

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

9) Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor

antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study: Y. Iino, M. Hayashi, T. Kawamura, T. Shiigai, Y. Tomino, K. Yamada, T. Kitajima, T. Ideura, A. Koyama, T. Sugisaki, H. Suzuki, S. Umemura, Y. Kawaguchi, S. Uchida, M. Kuwahara, T. Yamazaki. *Clin Exp Nephrol* (2003); 7:221-230

10) Renoprotective Effect of Losartan in Comparison to Amlodipine in Patients with Chronic Kidney Disease and Hypertension—a Report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study: Y. Iino, M. Hayashi, T. Kawamura, T. Shigai, Y. Tomino, K. Yamada, T. Kitajima, T. Ideura, A. Koyama, T. Sugaki, H. Suzuki, S. Umehara, Y. Kawaguchi, S. Uchida, M. Kuwahara, T. Yamazaki. *Hypertens Res* (2004); 27(1)

## 2. 学会発表

1) Prediction of chronic renal allograft dysfunction from evaluations of TGF  $\beta$  1 and the renin-angiotensin system: K. Yamada, E. Hatakeyama, S. Arita, K. Sakamoto, H. Kashiwabara, K. Hamaguchi. ASN36<sup>th</sup> Annual Meeting & Scientific Exposition Submission Program : San Diego, 2003

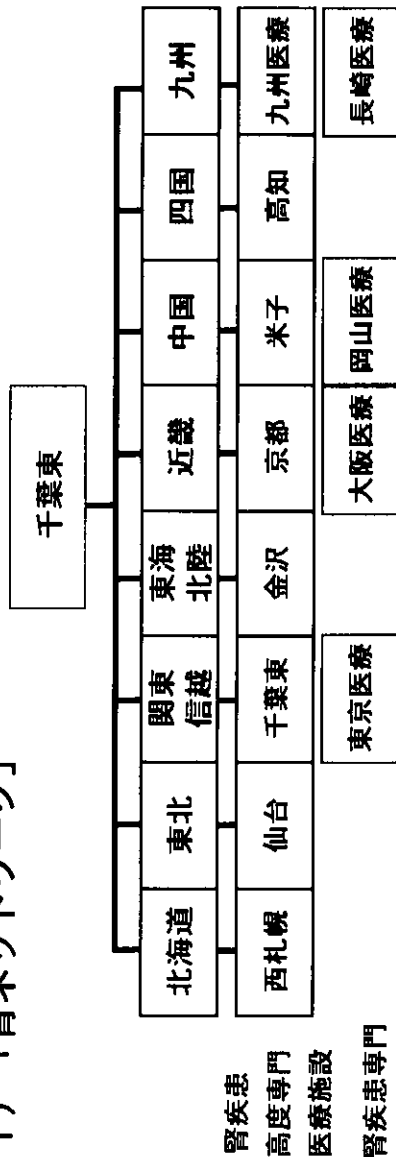
2) Involvement of CXC chemokines in the development of diabetic nephropathy: M.Higurashi, M.Nishimura, K.Yagi, N. Hashimoto, Y.Saitou, M.Muraguchi, Y. Ohya, K.Joh, K.Hamaguchi, K.Yamada. ASN36<sup>th</sup> Annual Meeting & Scientific Exposition Submission Program : San Diego, 2003

3) The expression of NADPH oxidase mRNA in human cells and Ang II responsiveness: Y.Wu, K.Kita, M.Nishimura, N.Koide, R.Matsuda, N.Suzuki, K.Yamada. ASN36<sup>th</sup> Annual Meeting & Scientific Exposition Submission Program : San Diego, 2003

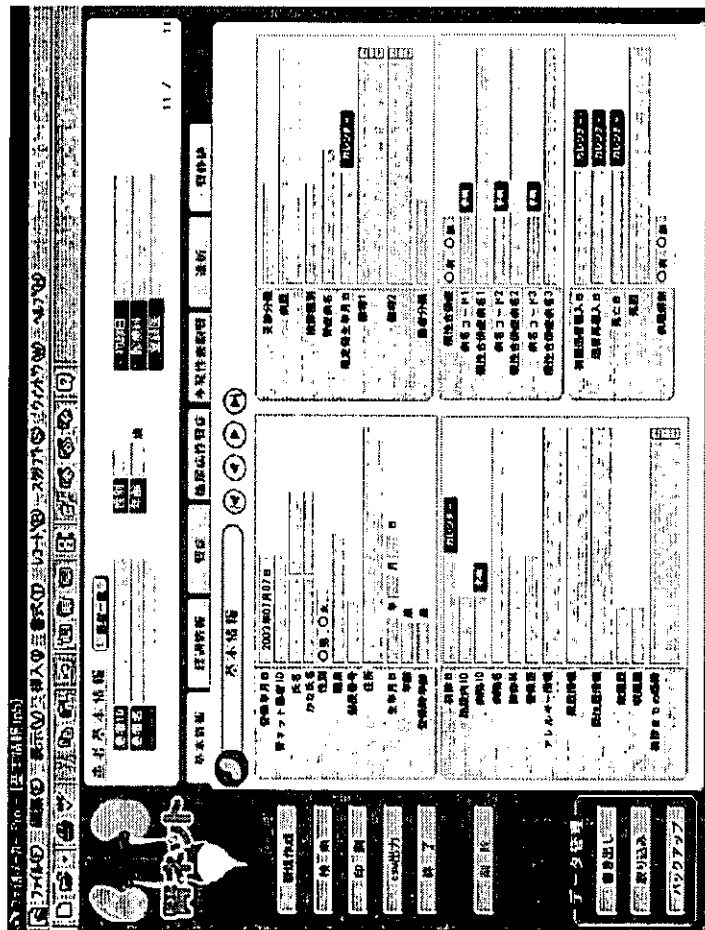
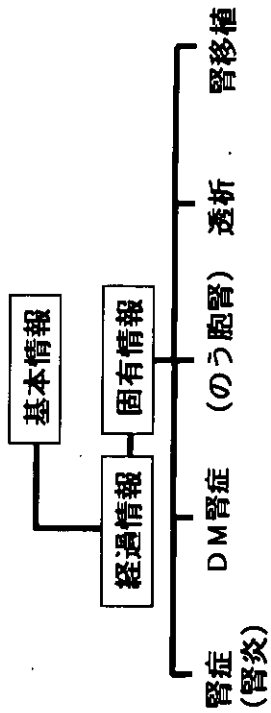
4) Home blood pressure and renal size can predict the effect of Candesartan on urinary albumin excretion in type 2 diabetics: M.Nishimura, N.Koide, K.Yamada. ASN36<sup>th</sup> Annual Meeting & Scientific Exposition Submission Program : San Diego, 2003

《図1》

(I) 「腎ネットワーク」



(II) 「腎ネットデータベース」





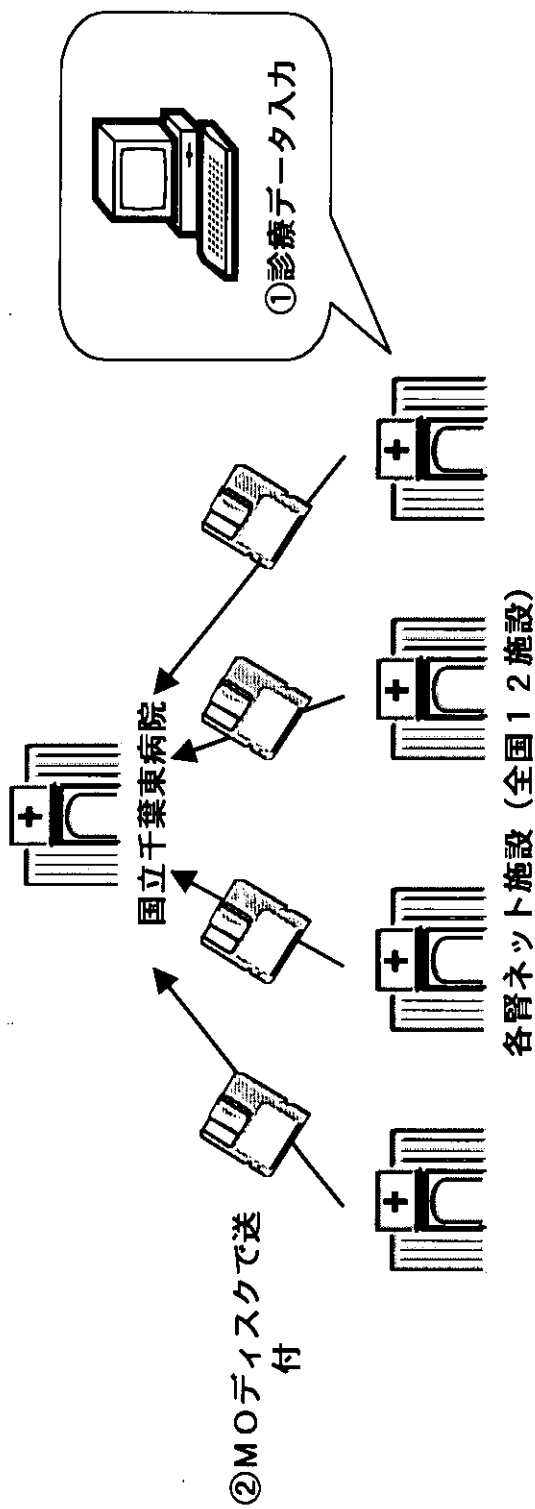
腎ネット：データベース集計 2002.9現在

施設	基本情報							経過情報
	腎炎	DM腎症	PCK	透析	移植	不明	計	
西札幌	3	3	0	0	0	0	6	103
仙台	0	0	0	0	0	0	0	0
(佐倉)	1,007	175	41	32	207	0	1,462	58,857
(千葉東)	30	0	0	0	0	0	30	20
東京医療C	35	0	13	0	0	0	48	42
金沢	0	0	2	19	2	0	23	9
京都	0	0	0	0	0	0	0	0
大阪医療C	28	2	5	3	0	0	38	9
米子	40	91	3	1	10	10	155	1,367
岡山医療C	0	0	0	0	130	0	130	7
高知	0	0	0	0	0	0	0	0
九州医療C	11	3	2	0	0	4	20	27
長崎医療C	0	3	1	43	76	0	123	57
計	1,154	277	67	98	425	14	2,035	60,498

### 《図3》

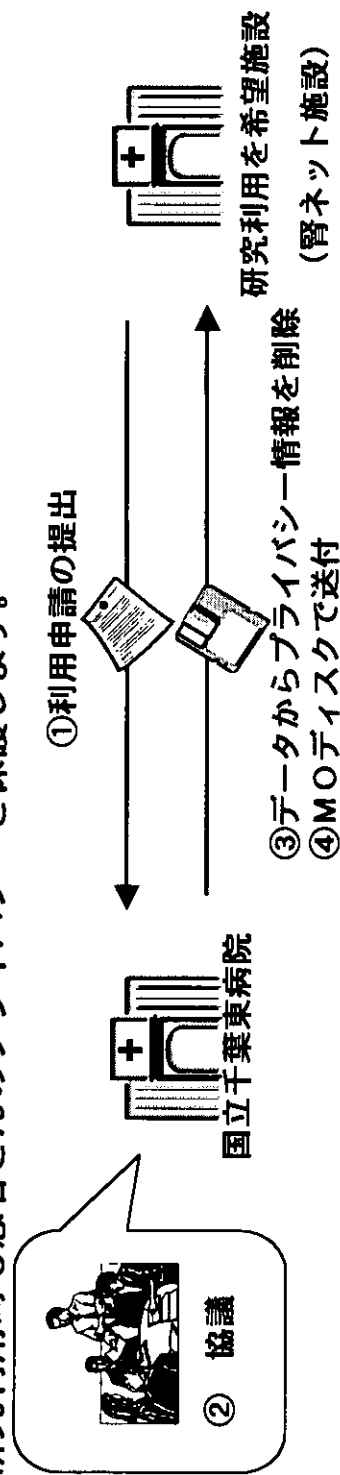
#### ■ データ集約により全国規模のデータベースを構築

- ・ 各ユーザーはデータをMOディスクに書き出し、千葉東病院に集約します。これにより、全国規模の腎疾患データベースが作成されます。



#### ■ 集約したデータを臨床研究に活用可能

- ・ 集約したデータは、利用申請・承認を経て、研究利用することが可能です。
- ・ 研究用データからは患者さんの氏名や住所等の情報をすべて削除することで、研究利用時も患者さんのプライバシーを保護します。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「慢性移植腎障害の進展因子としての  
レニン・アンギオテンシン系とTGF $\beta$ 1」

研究協力者 剣持 敬  
国立佐倉病院外科

研究要旨

長期に安定した移植腎機能を持つ腎移植患者の、尿TGF $\beta$ 1とレニン・アンギオテンシンシステム（RAS）の評価により、その後の慢性移植腎症の発症を予測できるかどうかを、長期経過観察（4年間）により検討した。長期に安定した移植腎機能を有する腎移植患者でも、尿TGF $\beta$ 1高排泄とRAS亢進を示す症例があった。4年間の経過観察から、上記症例群は慢性移植腎症を有意に発症していた。このように尿TGF $\beta$ 1排泄とRASの評価は、安定した移植腎機能を有する腎移植患者でも、その後の慢性移植腎症の発症を予測できる可能性がある。

A. 研究目的

長期に安定した移植腎機能を有する腎移植患者の尿 TGF $\beta$ 1 と RAS の評価から、慢性移植腎症の発症を予測できるかどうかを、4年間の追跡・経過観察により検討した。

B. 研究方法

移植後1年以上経過し、安定した慢性腎移植患者（n=16）の尿 TGF $\beta$ 1 排泄とカプトプリル試験（ACE-I テスト）による RAS 反応性の評価を行い、その後4年間の腎機能変化を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立佐倉病院倫理委員

会の承認のもと、患者への文書による説明と同意を得て行われた。

C. 結果

①評価4年後に腎生検検証の慢性移植腎症（CAN）を発症した患者（n=7）の、評価時の尿 TGF $\beta$ 1 排泄と RAS 反応性は、非発症群（n=9）に比較し、有意に亢進していた。②尿 TGF $\beta$ 1 排泄及び ACE-I、60分後の PRA 値の cut-off 値を、それぞれ 250pg/min 及び 4.0ng/ml/hr とすると陽性予測値は、それぞれ 83%（特異度：88%）及び 71%（特異度：75%）であり、高排泄群及び高 RAS 反応群は有意に CAN の発症が高かった。

**D. 考察・結論**

尿 TGF $\beta$  1 排泄と RAS の評価は、安定した移植腎機能を有する腎移植患者でも、その後の慢性移植腎症の発症を予測できる可能性があり、有用な手段となると考えられた。

**E. 健康危険情報**

なし

**F. 知的所有権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「FSGS（巣状糸球体硬化症）のわ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研究」

研究協力者 菅原 照  
国立京都病院内科

研究要旨

FSGF（巣状糸球体硬化症）は難治性ネフローゼ症候群を呈する代表的な糸球体疾患であるがわが国におけるその実態成因については詳細不明である。今回国立病院・関連病院における過去2年間の腎生検250症例につき検討し、ネフローゼ症候群の7.3%（150例中11例）にFSGFを認めた。そのうち肥満症例において13.6%（6例）、非肥満症例において2.4%（5例）に認めた。肥満関連腎症（Obesity Related Glomerulopathy）の報告がされているがその中にFSGF所見を伴うものがありその予後発症機序が特発性のFSGFと異なる可能性がある。国立病院腎ネットワークを活用しデータを集積検討することによりわが国のFSGSの実態、治療に関する検討を進めることにより、適切な治療指針の作成に貢献するものと考えられる。

A. 研究目的

巣状糸球体硬化症FSGSは難治性ネフローゼ症候群を呈する代表的な糸球体疾患で、わが国における一次性ネフローゼ症候群の10数%を占め、難治例の出現率は約1/3と最も多いと言われているが、その実態、成因に関しては不明の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。また、わが国において肥満患者に伴うFSGSの報告が増え、一次性、二次性のFSGSが近年増加しつつあると考えられる。国立京都病院腎ネットにおいてその実態を把握すべくデータベースを構築し、わが国のFSGS

の実態、発症予防、進展抑制、適切な治療選択に関する検討を目的とする。

B. 研究方法

国立京都病院・関連病院における過去2年間の連続腎生検症例（250症例）を対象とし、腎生検組織について複数の病理医・日本腎臓学会専門医により検討しFSGSと診断されるものを登録。肥満との関連につき検討。さらに治療効果につき検討を加えた。

（倫理面への配慮）

医学研究及び医療行為の対象とな

る個人の人権擁護：対象者個人のプライバシーの保護、得られる研究成果の医学的貢献度などについて十分に説明し、同意を得ること、データの台帳には実名を記さずコード化する事など国立病院の倫理委員会にて承認を得た。

### C. 結果

国立京都病院・関連病院における過去 2 年間の連続腎生検 250 例（肥満 44 例、非肥満 206 例）を検討したところ、ネフローゼ症候群を呈する症例のうち FSGS 所見を呈するものは 7.3%（150 例中 11 例）認めた。BMI 25 未満の非肥満症例において 5 例（2.4%）、BMI 25 以上の肥満症例において 6 例（13.6%）に FSGS 所見を認めた。非肥満症例においては種々の治療（ステロイド、免疫抑制、抗凝固療法、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、受容体拮抗薬など）に抵抗性でいずれの症例においても蛋白尿、腎機能の悪化を認めた。一方、肥満 FSGS の 6 例中 1 例を除いて、体重の減少とともに蛋白尿の改善を認め、腎機能の悪化も認めなかった。

### D. 考察・結論

最近肥満関連腎症（Obesity Related Glomerulopathy）の報告が増えてきておりその中に FSGS 所見を伴う事が報告されている。腎予後に関して、肥満関連腎症は良好で FSGS を伴う肥満関連腎症、特発性 FSGS の順に腎予後が悪くなり、FSGS 所見を呈す

る腎障害においてその発症機序が異なるものと推察される。今回の検討においても FSGS は今後も国立病院腎ネットワークを活用し、FSGS の実態を明らかにする目的で、広く過去にさかのぼって症例のデータを収集し、各省令に病理組織、臨床経過を継続検討しわが国における FSGS の病態、発症予防、進展抑制、適切な治療選択に関する検討を進める。それらのデータベースを元に適切な治療選択を目指して、prospective な治療効果の検討を提言する。

### E 研究発表

1. 論文発表：無
2. 学会発表

八幡兼成、菅原照他「網膜症を認めない 2 型糖尿病症例の腎病変に関する臨床的及び組織学的検討

第 38 回日本糖尿病学会近畿地方会ミニワークショップ 2001 年

菅原照「肥満関連腎症」

第 33 回日本腎臓学会西部学術大会ケーススタディ「腎疾患」2003 年

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「肥満の糖尿病性腎症の発症・進展に対する影響に関する検討」

研究協力者 西村元伸、小出信澄

国立千葉東病院内科

研究要旨

【目的】肥満およびアディポサイトカインの糖尿病性腎症の発症・進展に対する影響に関する検討する。【方法】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登録されている 244 人（糖尿病性腎症第 1 期～3 期）の登録時のデータを用いて横断調査を行った。【結果】(1)糖尿病性腎症病期間の比較：血糖、血圧、脂質コントロール状態は病期の進展と共に有意に悪化したが、BMI、PAI-1、アディポネクチンは、病期間で有意差を認めなかった。(2)BMI と各因子の相関関係：BMI と血圧、脂質、PAI-1 の間には有意な相関関係を認めた。BMI とアディポネクチン間には有意ではないが負の相関傾向を認めた。(3)アディポサイトカインと各種危険因子の関係：血漿アディポネクチン濃度は、HbA1c( $p=0.038$ ,  $r=-0.156$ ), TG( $p=0.0077$ ,  $r=-0.200$ ), HDL-C( $p=0.0028$ ,  $r=0.225$ )と、血漿 PAI-1 は TG( $p=0.031$ ,  $r=0.161$ ), HDL-C( $p=0.018$ ,  $r=-0.176$ )間と有意な相関を認めた。【結論】肥満、アディポネクチン、PAI-1 が独立因子として腎症発症進展に関与することは確認できなかったが、血糖、血圧、脂質代謝を介して間接的に腎症発症進展に関与する可能性が示唆された。今後、長期の追跡調査で肥満、アディポサイトカインの糖尿病性腎症発症進展に対する影響につき検討する必要がある。

A. 研究目的

糖尿病性腎症発症進展には肥満が独立因子として、あるいは他の危険因子を介して間接的に関与する可能性がある。我々、国立病院・療養所ネットワーク（HOSPnet）は、糖尿病性腎症の病態解明のため全国規模のデータベースを構築している。本データベースでは、血糖、血圧、脂質代謝、腎障害に関するデータとともに、肥満の指標として body mass index(BMI)を、更にアディポサイトカインのうち血漿アディポネクチン、血漿 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)濃度を測定している。今回我々は本デー

タベースを用いて、糖尿病性腎症発症進展における肥満の関与につき検討した。

B. 研究方法

登録基準は以下のとおりである。(1)65歳以下の2型DM患者、(2)推定罹病期間8年以上、(3)厚生労働省DN病期分類第1～3期、(4)糖尿病性網膜症を有する。現在、全国47施設から計244人が登録されている。今回は、登録時のデータをもとに横断調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは倫理委員会で

承認されている。データベース登録は本人の文書承諾を得た上でやっている。

### C. 研究結果

#1: 腎症病期による、各種危険因子、BMI、PAI-1、アディポネクチンの比較 (表1) 血糖、血圧、脂質コントロール状態は病期の進展と共に有意に悪化した。BMI、PAI-1、アディポネクチンは、病期間で有意差を認めなかった。

#2: BMI と各因子の相関 (Pearson の相関係数)

項目	相 関 係 数 (r)	p 値
HbA1c	r=-0.004	p=0.953
血圧	r=0.214	p=0.0035
TG	r=0.210	p=0.0043
T-cho	r=0.212	p=0.0040
HDL-C	r=-0.168	p=0.023
PAI-1	r=0.293	p=0.00005
アディポネクチン	r=-0.139	p=0.066

BMI と血圧、脂質、PAI-1 の間には有意な相関関係を認めた。BMI とアディポネクチン間には有意ではないが負の相関傾向を認めた。

#3: アディポサイトカインと各種危険因子の検討

血漿アディポネクチン濃度は、HbA1c (p=0.038, r=-0.156), TG (p=0.0077, r=-0.200), HDL-C (p=0.0028, r=0.225) と、血漿 PAI-1 は TG (p=0.031, r=0.161), HDL-C (p=0.018, r=-0.176) 間と有意な相関を認めた。

### D. 考察

#1: 糖尿病性腎症第1期から3期の比較では、BMI、アディポネクチン、PAI-

1 は病期間で有意差を認めなかった。血糖、血圧、脂質代謝は病期の進展と共に悪化した。

#2: BMI と血圧、脂質代謝間には有意な相関関係を認めた。BMI と PAI-1 間には有意な正相関、BMI とアディポネクチン間には有意ではないが負の相関傾向が認められた。

#3: アディポネクチンは血糖、脂質代謝と有意な相関を、PAI-1 は脂質代謝と有意な相関を認めた。

以上、肥満、アディポネクチン、PAI-1 が独立因子として腎症発症進展に関与することは確認できなかったが、血糖、血圧、脂質代謝を介して間接的に腎症発症進展に関与する可能性が示唆された。

今後、長期の追跡調査で肥満、アディポサイトカインの糖尿病性腎症発症進展に対する影響につき検討する必要がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 知的所有権の出現登録状況

なし

### H. 研究発表

1. 論文発表: なし

2. 学会発表: H15 年日本糖尿病性腎症研究会で発表した



	1期(n=76)	2期(n=50)	3期(n=58)
性別(男/女)	27/49	21/29	26/32
年齢	55.3	56.1	56.0
BMI	22.5	23.5	23.8
HbA1c	7.48	8.15 p<0.05	8.20 p<0.05
収縮期血圧	128.4	135.2	140.5 p<0.001
拡張期血圧	74.9	78.1	79.2
T-chol	199	201	213
TG	88	128	161 p<0.001
HDL-C	64	57	49 p<0.001
血漿PAI-1	29.6	35.6	36.1
血漿アディポネクチン	17.52	13.19	16.72

ANOVA、第1期との比較

表 1 :  
登録時の腎症病期による、各種危険因子、肥満関連因子の比較

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「IgA 腎症の point of no return」

研究協力者 吉村 光弘  
国立金沢病院内科

研究要旨

ステロイド療法により寛解に持ち込めても、破壊を免れた残存糸球体に過る過が生じて非免疫学的に腎機能が低下する。つまり、いかなる治療を行っても進行を食い止められなくなる血清クレアチニン (Cr) 値 (point of no return) が存在する。透析療法に至る本邦でのもっとも多いIgA腎症の905例を8年以上にわたり追跡しえた結果、血清Crが2.0mg/dl以上となった症例はいずれも0.1mg/dl/年以上の速度で末期腎不全へと進行し続けたことが判明した。つまり、IgA腎症のpoint of no returnは血清Crで2.0mg/dlであった。ただし、ACE阻害薬を投与すると進行速度を約1/2倍にできた。

A. 研究目的

透析療法を受けている患者数は現在23万人を超え、一人あたりの透析に関する医療費は年間500万円、全体としては1兆円を超えるまでに増大している。なかでも、IgA腎症は本邦でもっとも頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、毎年およそ5000人が新規に透析に導入されている。本症の自然経過では20代前半に発症し、働き盛りの40～50代で透析に導入されることが多い。ある程度の腎不全への進行阻止効果が確認された治療法としては、ステロイドやアンギオテンシン変換酵素阻害薬（以下、ACEi）、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、ARB）が報告されているが、たとえ疾患活動性を完全に消失させるこ

とができたとしても、破壊を免れた糸球体に過る過状態が生じて非免疫学的に引き続き腎機能が低下すると考えられている。つまり、血清クレアチニンの上昇をどの程度で食い止められればその後腎機能が低下せず、安定した経過をたどるのかという疑問が生ずる。

この研究では、IgA腎症の経過においていかなる治療を行っても腎機能低下を食い止めることができなくなる血清クレアチニンの値、すなわちpoint of no returnが存在するかについて検討した。

B. 研究方法

8年以上の経過を観察しえた905例のIgA腎症例の血清クレアチニンの動

きを3つの群に分けて検討した(図1)。全経過を通じて血清クレアチニンが正常範囲にある732例(89%)の症例をstable-form、血清クレアチニンが1.3を超えるまで進行性の経過をたどったにもかかわらずその後血清クレアチニンの上昇が年あたり0.05mg/dl未満となってほぼ停止したと考えられた22例(2%)をburn-out-form、血清クレアチニンが1.3mg/dlを超えて上昇し続けているかあるいは末期腎不全に至った151例(17%)をprogressive-formとした。Point of no returnはburn-out-formの症例の最も高い値で安定した血清クレアチニンのすぐ上の値ということになる。

### C. 結果

血清クレアチニンの上昇が停止した22例のburn-out-formの血清クレアチニンの動きを図2に示す。

血清クレアチニンが1.3 mg/dlを超えた後、多くの症例で上昇速度が鈍くなり最後には1.3~1.9の間で、5年から15年横ばいとなり、血清クレアチニンの上昇が年あたり0.05mg/dl以下となっていた。血清クレアチニンが2.0mg/dl以上になった症例は、全例とも末期腎不全へ向かって年あたり0.1mg/dl以上の上昇を続けていたことより、IgA腎症の経過におけるpoint of no returnは血清クレアチニンで2.0mg/dlであった。

これら22例の治療内容は、抗血小板薬が9例(41%)、これにACE阻害薬を加えたものが8例(36%)であり、

ACE阻害薬自体に直接疾患活動性を消失させるまでの効果がないとすると、17例(77%)の症例は自然経過で活動性が燃え尽いた。これに対し、残り5例(23%)は、ステロイドパルス療法後に平均5年間のステロイド内服治療を行ったことで活動性が消失した。

このようなburn-out-formの22例の臨床病理像をまとめると、発症から約16年後に活動性がほぼなくなり、尿タンパクが1.1gから0.6gに減少し、血清クレアチニンが1.5mg/dlの腎機能障害を残していた。全例で尿中赤血球が1視野4個以下のごく軽微な血尿となり、このうち17例では尿潜血が陰性化していた。また、再生検を行えた14例をみると、半月体や糸球体の細胞浸潤といった活動性病変がなくなり、分節状硬化性病変や硝子化、間質線維化といった癒痕性病変が増加していた。血清クレアチニンの上昇が停止すること以外に、IgA腎症の燃え尽き状態を簡単に判別する方法は、血尿が消失するであった。

ところで、血清クレアチニンが進行性に上昇して末期腎不全に至ったprogressive-formの中にも、経過中に尿潜血が陰性化し、再生検所見からも燃え尽きたのではないかと推測される症例が12例みられた。これらの血清クレアチニンの動きをしてみると、point of no returnの血清クレアチニン2.0mg/dlより前に尿潜血が消失した症例があるにもかかわらず、血清クレアチニンは停止するこ

となく上昇し続けていた。

そこで血清クレアチニンの上昇が停止したburn-out-formの22例と、同じく燃え尽きたと考えられたにもかかわらず血清クレアチニンが上昇し続けたburn-out-typeのprogressorを比較してみると、燃え尽き年齢や罹病期間に関しては差がないが、燃え尽き時の血清クレアチニンがやや高い傾向にあることと、尿タンパク量が前者の0.4gに比べて後者では1.7gと有意に多かった( $p < 0.05$ )。

また、両群の高血圧の治療内容を比べると、高血圧の頻度は同じだが、burn-out-formでは、ACE阻害薬の使用頻度が高く、カルシウム拮抗薬の頻度が有意に低いという傾向があった。さらに、燃え尽きた後も進行したburn-out-typeのprogressorの血清クレアチニンの逆数の傾きをみると、血清クレアチニンが2.0mg/dlを超えてから6.0 mg/dlに達するまで最も早いもので2年6カ月、もっとも遅いもので4年11カ月かかっていた。このうち、実線で示す進行速度のもっとも遅い4例がいずれもACE阻害薬の使用例で、未使用例の進行速度のおよそ1/2の速度であった。

#### D. 考察

これまでのpoint of no returnに関する報告をみると、D'Amicoら(1993年)が、10カ月以上安定した経過をたどっていた7例が血清クレアチニンで2.5~3.0 mg/dlを超えると全例とも末期腎不全へと急速に進行したこ

とを記載している。Schollら(1999年)も同様の結果から、クレアチニンで3.0mg/dlがpoint of no returnであり、これには高血圧やACE阻害薬は影響していなかったと述べている。しかし、観察期間がわれわれの研究よりも短く、血清クレアチニンが2.0~3.0mg/dlの間にあって比較的ゆっくりと進行している症例を非進行例として扱っているために、point of no returnが高めに算定されるものと考えられた。

#### E. 結論

IgA腎症の腎機能のpoint of no returnはこれまでの報告よりもっと低い血清クレアチニン2.0mg/dlと考えられた。この血清クレアチニン値を超えると、末期腎不全への進行は現在の薬物治療では避けられないものと推測される。これまでの報告では観察期間が短いために、この点を明らかにできなかったものと考えられる。ただし、疾患活動性が燃え尽きていれば、この点を超えてもACE阻害薬を服用することで、血清クレアチニン2.0mg/dlから6.0mg/dlまで進行する期間を約2倍に遅らせることができるのではないかと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yoshimura M, Hara A, Ise T, Kida H, Sasaki H, Wada T, Yokoyama H, Yamada K. Nephrology A104-6, 8, 2003