

と蛋白制限食（蛋白摂取量 0.8 g/kg/day）の 2 群に振り分けを行う。観察期の 5 年間に、主要解析項目として、Ccr の低下速度、及び 1/Cr の傾き、血清 Cr が前値の倍になる症例の頻度と倍加に至る日数、SF-36 日本語版を用いた QOL を評価する。さらに、副解析項目として、GFR の低下速度、AER あるいは尿蛋白量、及び Ccr の絶対値あるいは変化率を両群で比較検討する。

C. 研究結果

1) 観察期登録患者

仮登録症例 133 例のうち、上記の-2 および-1 ヶ月を終了した全観察期 116 症例を、データ・センターにて、通常蛋白食 A 群 (1.2 g/kg/day) と蛋白制限食 B 群 (0.8 g/kg/day) の 2 群に振り分け観察期に入った。本登録後、転院、合併症の悪化、同意撤回、未受診、ACE 阻害薬あるいは ARB 投与例のため中止症例が 19 症例、観察期間 1 年未満かつデータ欠損のある 9 例を除き、観察期終了症例は 88 例 (A 群 ; 47 例、B 群 41 例) であった。

3) 患者 QOL

QOL 評価を観察期 0 ヶ月および、以後 1 年毎に評価を行い、観察開始時 92 症例、1 年後 56 症例、2 年後 46 症例、3 年後 45 症例、4 年後 26 症例、5 年後 29 症例の回収を行った。

4) 観察期の臨床的特徴

観察期に入った蛋白制限食群および通常蛋白食群の性別、高血圧の頻度など臨床的特徴に両群間で差はなかった (表 1)。また、年齢、身長、体重 (表 2)、腎機能 (表 3)、尿蛋白量および HbA1c (表 4) に関しても、両群間で差はなかった。

5) 観察期における食事蛋白摂取量

食事調査からの蛋白摂取量は両群間で明らかな有意差を認めた (図 1)。尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量にも差が認められたが、統計学的には差を認めなかった (図 2)。

6) 解析結果

観察開始後、かつ、Ccr の低下速度、1/Cr の傾き、尿中 UN から算出した蛋白摂取量を算出できる症例を対象とした。

①患者背景

性別、高血圧の頻度、年齢、身長、体重、血清 Cr、Ccr、尿蛋白量、HbA1c に蛋白制限食群と通常蛋白食群間には差はなかった (表 1-4)。

②指示蛋白量の遵守状況

食事調査からの蛋白摂取量は、 $P < 0.001$ にてすべての観察期間で蛋白制限食群と通常蛋白食群間で差がみられた。観察期間の尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量には、両群間で差がみられなかった (図 1 下段、図 2 下段)。

③解析項目

Ccr の傾き、1/血清 Cr の傾き、蛋白制限食群と通常蛋白食群間に。全観察期間においても、1 年以降の観察期間においても差はなかった (表 5、表 6)。また、血清 Cr の倍加症例および倍加にいたる日数 (図 3)、尿アルブミン排泄量 (図 4)、尿蛋白排泄量 (図 5) にも差はみられなかった。

④達成された蛋白摂取量と腎機能の推移
さらに、本研究において達成された UN から算出した蛋白摂取量と Ccr の傾き、1/Cr の傾きの相関はみられなかった (図 6、7)

⑤両群間における QOL に差はなかった。

D. 考察

解析の結果、Ccr の低下速度、及び 1/Cr の傾き、血清 Cr が前値の倍になる症例の頻度、倍加にいたる日数、には両群間に差がみられていない。さらに、達成された蛋白摂取量と Ccr の低下速度および 1/Cr の傾きからみた腎機能低下速度には相関が見られず、0.6-0.8 の蛋白制限群の糖尿病腎症に対する保護効果はないものと推察でした。最近の出浦らの報告によると(第 10 回日本病態栄養学会学術集会平成 19 年 1 月 13 日)、0.3-0.5g/kg/日および 35Kcal/kg/日のエネルギー摂取、アミノ酸価 90 以上の食事療法によって、透析導入の回避または遅延が認められている。つまり、0.6-0.8 g/kg/日の蛋白制限食によっては、われわれの成績と同様であり腎保護効果がない可能性が示唆された。また、尿中尿素窒素排泄量から算出した蛋白摂取量に関しても両群間に少ないながら差がみられたが、有意差はなく、現行の食事療法における問題点があることが見出された。

E. 結論

「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同研究は終了した。その結果、食事療法として推奨されている 0.6-0.8g/kg/日の蛋白制限食は糖尿病腎症に対して有効性がないことが明らかとなった。

F. 研究発表

古家大祐、羽田勝計、楨野博史、四方賢一、吉川隆一。「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の効果」に関する多施設共同介入研究. 第 10 回日本病態栄養学会年次学

術集会

表 1. 臨床的特徴 (性別、高血圧の頻度)

項目		A群	B群	合計(全群)	χ ² 検定
解析対象例数		47	41	88	
性別	男	29 (61.70)	24 (58.54)	53 (60.23)	p= 0.762
	女	18 (38.30)	17 (41.46)	35 (39.77)	
高血圧の有無	有	30 (63.83)	29 (70.73)	59 (67.05)	p= 0.492
	無	17 (36.17)	12 (29.27)	29 (32.95)	

(): %

表 2. 臨床的特徴 年齢、身長、体重

項目	要約統計量	A群	B群	合計(全群)	Wilcoxon 順位検定
年齢 (歳)	症例数	47	41	88	p= 0.303
	欠測数	0	0	0	
	平均値	57.5	56.0	56.8	
	標準偏差	8.1	8.2	8.1	
	最小値	34	38	34	
	中央値	60.0	59.0	59.0	
	最大値	68	69	69	
身長 (cm)	症例数	47	41	88	p= 0.967
	欠測数	0	0	0	
	平均値	160.40	160.40	160.40	
	標準偏差	8.22	7.22	7.72	
	最小値	145.5	145.0	145.0	
	中央値	161.00	162.00	161.75	
	最大値	177.0	172.0	177.0	
体重 (kg)	症例数	47	41	88	p= 0.940
	欠測数	0	0	0	
	平均値	63.70	62.40	63.10	
	標準偏差	10.64	10.18	10.39	
	最小値	43.9	43.8	43.8	
	中央値	61.00	63.00	61.25	
	最大値	87.0	91.0	91.0	

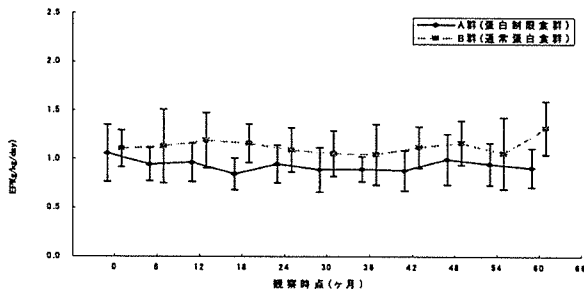
表 3. 臨床的特徴 Cr、Ccr

項目	要約統計量	A群	B群	合計(全群)	Wilcoxon 順位検定
血清Cr (mg/dl)	症例数	47	41	88	p= 0.480
	欠測数	0	0	0	
	平均値	0.969	1.033	0.999	
	標準偏差	0.437	0.437	0.436	
	最小値	0.37	0.39	0.37	
	中央値	0.800	0.900	0.830	
	最大値	2.19	2.25	2.25	
Ccr (ml/分/1.73m ²)	症例数	47	41	88	p= 0.342
	欠測数	0	0	0	
	平均値	93.30	84.51	89.20	
	標準偏差	37.95	38.08	38.05	
	最小値	24.0	20.3	20.3	
	中央値	90.10	76.80	81.85	
	最大値	201.2	161.2	201.2	

表 4. 臨床的特徴 尿蛋白量、HbA1c

項目	要約統計量	A群	B群	合計(全群)	Wilcoxon 順位検定
尿蛋白量 (g/日)	症例数	47	41	88	p= 0.679
	欠測数	0	0	0	
	平均値	2.172	1.867	2.030	
	標準偏差	2.732	1.658	2.288	
	最小値	0.02	0.33	0.02	
	中央値	1.007	1.190	1.143	
	最大値	15.49	6.33	15.49	
HbA1c (%)	症例数	47	41	88	p= 0.225
	欠測数	0	0	0	
	平均値	7.97	7.73	7.85	
	標準偏差	1.51	1.79	1.64	
	最小値	5.1	5.2	5.1	
	中央値	7.60	7.10	7.40	
	最大値	12.5	13.2	13.2	

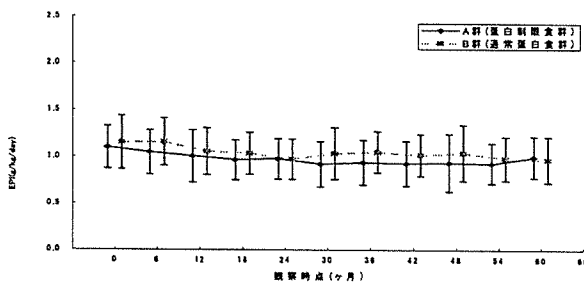
図 1. 食事調査からのA, B群の経過



反変数	説明変数	NF	DF	F値	P値
食事調査からの蛋白摂取量(EPI)/体重	群	1	65.5	19.90	P=0.000
	時点	18	564.7	1.30	P=0.179

※全時点 (6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60ヶ月) のデータを使用

図 2. 尿中UNから算出したA, B群の経過



反変数	説明変数	NF	DF	F値	P値
UNからの蛋白摂取量(EPI)/体重	群	1	83.3	2.24	P=0.138
	時点	18	971.9	6.17	P=0.000

※時点 (6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60ヶ月) のデータを使用

表 5. GFR の傾き

[全観察期間]			
項目	A群	B群	Wilcoxon 順位検定
測定回数	47	41	Z= 0.157
平均値±標準偏差	-9.8476±9.5126	-9.3953±7.4703	P= 0.867
25%点 75%点(中央値)	-15.752, -4.3706(-8.1822)	-11.162, -5.5901(-8.3475)	
最小値 最大値	-35.257, 18.1402	-30.976, 9.9801	

[6ヶ月以降の全観察期間]			
項目	A群	B群	Wilcoxon 順位検定
測定回数	45	40	Z= 1.149
平均値±標準偏差	-11.225±12.470	-8.7545±8.3361	P= 0.251
25%点 75%点(中央値)	-14.833, -5.5158(-9.4075)	-11.100, -4.0861(-7.4540)	
最小値 最大値	-56.537, 19.3285	-35.887, 3.5946	

※6ヶ月以降の全観察期間のみで、3時点以上の測定がある症例を対象として集計

単位: ml/分/1.73m²/year

表 6. 1/Cr の傾き

[全観察期間]			
項目	A群	B群	Wilcoxon 順位検定
測定回数	47	41	Z= 0.042
平均値±標準偏差	-0.107539±0.114335	-0.103411±0.103728	P= 0.957
25%点 75%点(中央値)	-0.145640, -0.040288(-0.072128)	-0.161014, -0.035437(-0.036119)	
最小値 最大値	-0.454694, 0.194304	-0.455405, 0.137403	

[6ヶ月以降の全観察期間]			
項目	A群	B群	Wilcoxon 順位検定
測定回数	45	40	Z= -0.339
平均値±標準偏差	-0.110301±0.122654	-0.112811±0.121351	P= 0.735
25%点 75%点(中央値)	-0.123652, -0.045571(-0.057119)	-0.152635, -0.043443(-0.05465)	
最小値 最大値	-0.422770, 0.228305	-0.634151, 0.129355	

※6ヶ月以降の全観察期間のみで、3時点以上の測定がある症例を対象として集計

単位: dl/mg/year

図 3. Cr 倍加および倍加にいたる日数

群	Total	Failed	Censored
A群	47	16	31
B群	41	15	26

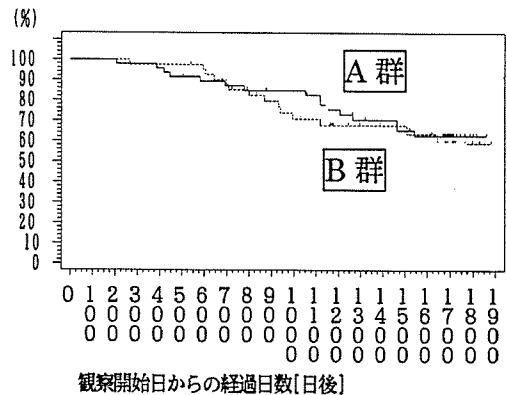


図 4. 尿アルブミン排泄量の推移

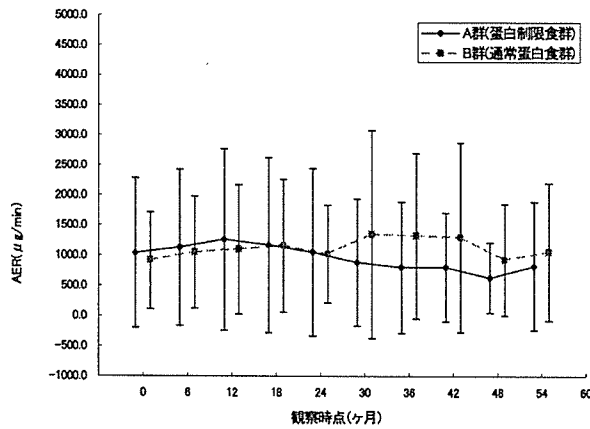


図 5. 尿蛋白排泄量の推移

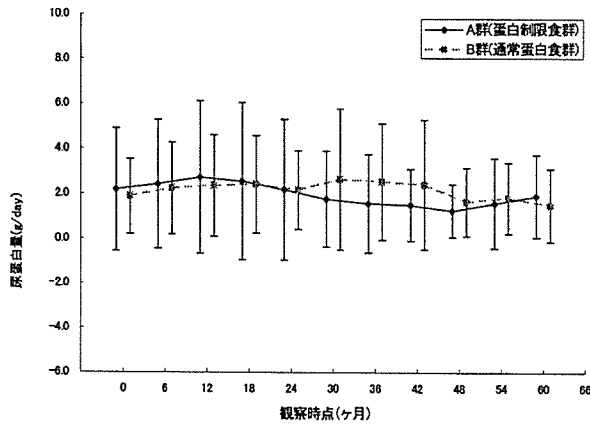
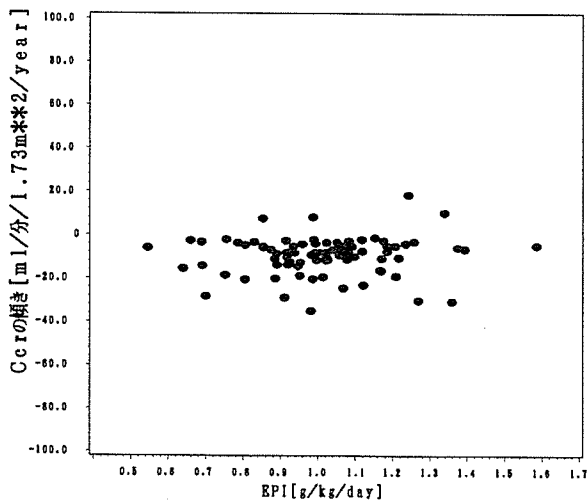


図 6. 達成された UN からの蛋白摂取量と Ccr の年間低下率

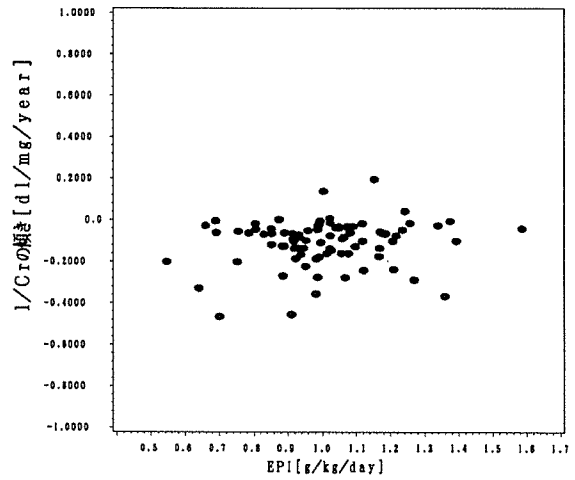
観察期のEPIとCcrの傾きの散布図



Spearmanの順位相関係数: 0.084 P値= 0.438
 Pearsonの相関係数: 0.082 P値= 0.447

図 7. 達成された UN からの蛋白摂取量と 1/Cr の傾き

観察期のEPIと1/Crの傾きの散布図



Spearmanの順位相関係数: 0.131 P値= 0.224
 Pearsonの相関係数: 0.150 P値= 0.163

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

糖尿病腎症患者の病期進行における血中 AGE の関連性の検討
分担研究者 富野 康己 順天堂大学 腎臓内科教授

研究要旨 2 型糖尿病腎症患者(血液透析患者を含む)の血中における AGE、可溶性 Receptor for AGE(esRAGE)を定量した。その結果、透析患者における esRAGE、AGE の濃度は、透析をしていない糖尿病患者と比較し有意に高値であった。単回帰解析では esRAGE は BMI、糖尿病の罹病期間、血清クレアチニン(sCr)、HDL コレステロール(HDL-C)、AGE と相関を認めた。さらに、ステップワイズ重回帰分析では、sCr と糖尿病の罹病期間が esRAGE を規定する独立した因子であった。esRAGE は 2 型糖尿病患者において、腎機能の重症度と糖尿病の罹病期間に関連を認めることが明らかになった。

A. 研究目的

AGE とその受容体である RAGE の結合が、糖尿病腎症の発症に重要な役割を果たしていると考えられている。最近、RAGE のスプライシングバリエーションである可溶性 receptor for AGE (esRAGE)が発見され、2 型糖尿病モデルマウスの動脈硬化の進展に関与していることが報告されている。これらより、esRAGE が糖尿病腎症の発症・進展に関与している可能性が示唆される。本研究では、種々のステージにおける血中 esRAGE、AGE を測定し、腎症との関係について検討する。

B. 研究方法

順天堂医院に通院している 107 人の 2 型糖尿病患者を(A 群)腎症なし(正常アルブミン尿)、(B 群)腎症あり(蛋白尿あり)、(C 群)血液透析の 3 群に分けた。血清 AGE と esRAGE は ELISA(AGE は SRL、esRAGE は B-Bridge ELISA Kit)で測定した。

C. 研究成果

血液透析をしている糖尿病患者(C 群)は、腎症のない患者(A 群)あるいは透析をしていない腎症患者(B 群)と比較し sCr、AGE は、有意に高値であった。血清 esRAGE は、A 群 (n = 39) 185.6 ± 101.6 pg/mL, B 群 (n = 47) 333.1 ± 217.7 pg/mL, Group C 群 (n = 21) 801.4 ± 666.0 pg/mL であった。C 群は、A 群あるいは B 群と比較し明らかに高値であった。単回帰解析では esRAGE は BMI、糖尿病の罹病期間、血清クレアチニン(sCr)、HDL コレステロール(HDL-C)、AGE と相関を認めた。さらに、ステップワイズ重回帰分析では、sCr と糖尿病の罹病期間が esRAGE を規定する独立した因子であった。esRAGE は 2 型糖尿病患者において、腎機能の重症度と糖尿病の罹病期間に関連を認めることが明らかになった。

D. 考察

血清 esRAGE に関しては、腎症の病期が進行するに従い上昇する傾向が認められた。

動脈硬化症やメタボリック症候群、糖尿病を有する患者では esRAGE は低下するとの報告があることより、動脈硬化症を合併することが多い糖尿病腎症患者でも esRAGE は、低下することが予測されたが、興味深いことに結果は腎症の進行とともに上昇を認めた。esRAGE の上昇が単に腎機能低下に起因するものなのか、あるいは、AGE の毒性に対して生体が防御するために上昇しているかは区別することはできなかった。今後、前向きな検討が必要と考えられた。

E. 結論

2 型糖尿病患者において、血清 esRAGE は腎症の重症度と糖尿病罹病歴の間において相関が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Gohda T, Tanimoto M, Kaneko S, Shibata T, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y: Minor gene effect of leptin receptor variant on the body weight in KK/Ta mice. *Diabetes Obes Metab* 8:581-584, 2006
2. Ito T, Tanimoto M, Yamada K, Kaneko S, Matsumoto M, Obayashi K, Hagiwara S, Murakoshi M, Aoki T, Wakabayashi M, Gohda T, Funabiki K, Maeda K, Horikoshi S, Tomino Y: Glomerular changes in the KK-A/Ta mouse: A possible model for human type 2 diabetic nephropathy. *Nephrology* 11: 29-35, 2006
3. Hagiwara S, Makita Y, Gu L, Tanimoto M, Zhang M, Nakamura S, Kaneko S, Itoh T, Gohda T, Horikoshi S, Tomino Y: Eicosapentaenoic acid ameliorates diabetic

nephropathy of type 2 diabetic KKAY/Ta mice: Involvement of MCP-1 suppression and decreased ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Nephrol Dial Transplant* 21: 605-615, 2006

4. Gu L, Hagiwara S, Fan Q, Tanimoto M, Kobata M, Yamashita M, Nishitani T, Gohda T, Ni Z, Qian J, Horikoshi S, Tomino Y: Role of receptor for advanced glycation end-products and signalling events in advanced glycation end-product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in differentiated mouse podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 21: 299-313, 2006

2. 学会発表

平成 18 年 12 月 糖尿病腎症研究会にて発表予定

1. 自然発症 2 型糖尿病モデルマウスにおけるピリドキサミン投与による腎症抑制効果の検討
2. KKAY/Ta マウスの腎系球体病変の検討 -2 型糖尿病モデルマウスとしての有用性-
3. 2 型糖尿病モデルマウスを用いた糖尿病腎症疾患感受性遺伝子座の同定
4. 自然発症 2 型糖尿病モデルマウスにおけるピタバスタチン投与による腎症抑制効果の検討
5. 自然発症 2 型糖尿病モデルマウスにおけるエイコサペンタエノイック酸投与による腎症抑制効果の検討

分担研究報告書

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療

—血圧測定の指導と評価に関する研究—

分担研究者 鈴木芳樹 新潟大学保健管理センター教授

研究要旨

本研究の集約的治療群では、外来血圧（CBP）と家庭血圧（HBP）を測定し、血圧目標値の良好な達成率を目的にするとともに、両者および糖尿病性腎症との関係を検討する。既報のように、平均値としてCBPはHBPより高いが、CBP測定の際の精神的緊張などの要素を考慮する必要がある。すなわち、CBPは高値でHBPは正常である白衣高血圧の診断が重要であるが、その基準と頻度は必ずしも明確ではない。

未治療軽症高血圧患者でCBPとHBPとの関係を検討し、幾つかの報告と比較したところ、白衣高血圧の厳密な基準は、収縮期血圧においてCBPで140mmHg以上かつHBPで125mmHg未満が適当で、その頻度は年齢で異なり若年者で高いと考えられる。

A. 研究目的

未治療軽症高血圧患者において、外来血圧（CBP）と家庭血圧（HBP）を測定し、CBPが高値でHBPが正常である白衣高血圧の頻度を算出し、幾つかの報告と比較する。

B. 研究方法

水銀血圧計あるいは自動血圧計による複数回のCBPの平均値から、軽症高血圧と診断した42例（男性39例、女性3例）を対象とした。HBPはOMRON HEM-770Aを用いてJSH-2004に準拠して測定し、7日間の早朝起床時HBPの平均値を算出した。なお、降圧薬は全例で使用していない。

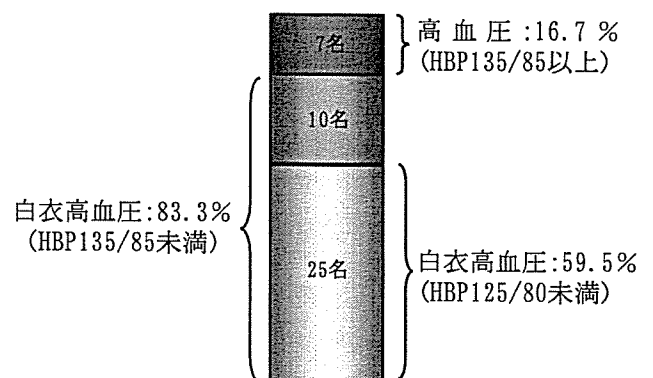
C. 研究結果

収縮期血圧においては、早朝起床時HBPはCBPより有意に低値であった（ $p < 0.001$ ）。また、拡張期血圧においても同様の結果であった（ $p < 0.001$ ）。なお、HBPには、有意な日間

変動はなかった。

42名のうち、HBPもその高血圧基準である135/85mmHg以上を示す確実な高血圧は7名（16.7%）であった。一方、白衣高血圧については、HBPを高血圧ではない135/85未満とした場合は35名（83.3%）と多く、正常血圧である125/80mmHg未満とした場合は25名（59.5%）であった（図）。

図. 軽症高血圧（CBP140/90以上）の分類 n=42



糖尿病性腎症の進展にかかわる病態の解明に関する研究
—CXC ケモカインと白血球浸潤の関与の可能性について—

分担研究者 山田研一 ちば生活習慣病内科クリニック院長

研究要旨：糖尿病性腎症進展に対する炎症関連物質 CXC ケモカイン(CXCL5,CXCL8,CXCL9)の関与を検討した。糖尿病では、腎機能障害の進展、尿アルブミン排泄の増加に伴い、CXC ケモカイン尿排泄増加を認めた。またそれらの物質及びそれらの受容体の発現の亢進を糖尿病性腎症で認めた。これらの CXC ケモカインは、腎組織への白血球の浸潤増加を通じて、ヒト糖尿病性腎症の進展に関与しており、このことは糖尿病性腎症の基本病態の一つに「炎症」が関与している考えを支持するものである。

A:研究目的

CXC ケモカインは、炎症性疾患における白血球浸潤に対して特に重要な役割を演じている。最近炎症という現象が糖尿病性腎症の病態に基本的要因として関わっていることが報告されてきている。しかし、2型糖尿病性腎症において、炎症関連物質としてのCXC ケモカインの関与についての報告は、まだ十分とは言えず、今回の研究テーマとした。

B:研究方法

2型糖尿病(48名)、原発性腎疾患(42名)及び正常対照例(22名)を対象に、CXCL5(epithelial-derived neutrophil activating factor-78(ENA78))、CXCL8(IL)-8、CXCL9(monokine induced by interferon γ (Mig)のそれぞれの血中と尿中レベルをenzyme-linked immunosorbent assay法にて測定した。また糖尿病患者腎生検標本(20腎)に対して、免疫組織学的検討を加えた。

C:結果

CXCL5(ENA-78)、CXCL8(IL-8)及びCXCL9(Mig)の尿中排泄レベルは、腎機能悪化糖尿病($S\text{-Cr} \geq 13 \mu\text{mol/L}$)で、腎機能非悪化糖尿病($s\text{-Cr} < 132 \mu\text{mol/L}$)や正常対照群に比較して、高値だった。それらはまた糖尿病群において、尿アルブミン排泄増加

と一致しており、 $1/s\text{-Cr}$ 、尿アルブミン排泄、尿フィブロネクチン排泄と相関していた。一方、原発性腎疾患群では、CXCL8(IL-8)及びCXCL9(Mig)排泄は、腎機能障害と一致して増加するも、CXCL5(ENA-78)排泄は、有意の増加を示さなかった。更に免疫組織学的検討では、糖尿病腎でCXCL5,CXCL8,CXCL9,更にそれらケモカインのそれぞれの受容体の発現を認めた。また腎間質への好中球、Tリンパ球、M Φ の浸潤の増加を認めた。

D:E:考察・結論

これらのCXC ケモカインは、腎組織への白血球の浸潤増加を通じて、ヒト糖尿病性腎症の進展に関与しており、このことは糖尿病性腎症の基本病態の一つに「炎症」が関与している考えを支持するものである。

F:健康機器情報

なし

G:研究発表

なし

H:知的財産権の出願・登録状況

なし

治療の効果評価に必要な生物統計解析手法について：
ノンコンプライアンスと欠損値の考慮

川上憲人（東京大学大学院医学系研究科・教授）

要旨：本年度は、治療効果解析のための生物統計学的方法論について、昨年まで検討できていなかった①ノンコンプライアンスの影響の考慮、②欠損値（欠測）の影響の考慮をしながら治療効果分析を行う統計学的手法について整理した。

ノンコンプライアンスの割合がそれほど高くない場合には、ITT法による解析がバイアスのない効果評価において第一選択である。しかしノンコンプライアンスが増加した場合には、ITT法では効果を過小評価してしまう可能性がある。近年は、G推定法、IS法などの新しいノンコンプライアンスの調整手法が登場しており、こうした手法を応用することも考慮する必要がある。

欠損値の処理については、欠損値発生メカニズムによって手法が異なっていた。欠損値の頻度が低い場合には、欠測があるデータは取り除き完全データとして分析(Complete Case Analysis)が第一選択であるが、欠損値が高頻度である場合にはこの方法では効果を過小評価してしまう可能性がある。この他の欠損値対策として、平均値の代入、Hotdeck法、回帰による推定、EM法による推定などさまざまな方法があるが、いずれも欠損値の発生がデータに依存する場合には（nonignorableな場合には）適応に問題がある。臨床試験におけるデータの欠損は、患者のそれまでやその時点での臨床状態と密接に関係して発生するため、こうした手法では推定に偏りが生じる懸念がある。欠損値の発生がデータに依存する場合には、近年発達してきたMixed modelやGEEといった解析モデルによる欠損値の考慮をすることが適切を考える。

A. はじめに

本研究班では、糖尿病性腎症例を対象に、医師と糖尿病療養指導士が参加するチーム医療により強力に厳格な治療介入（集約的治療）を行うことにより、腎症の進行を阻止し、さらに寛解させる治療法の確立を目指し、多施設において、顕性腎症例を対象として、集約的治療群と従来療法群に無作為に割り付け、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入（腎死）および死亡を1次エンドポイント、心血管イベントの発生、網膜症・神経障害の進行を2次エンドポイントとして観察期間は5年間の前向き臨床試験を行う予定である（附録）。本研究では、特に生物統計解析責任者として症例の割り付け・解析等についての技術的支援を行い、適切な研究デザインの設定およ

び適切で感度の高い統計学的手法による結果の解析を行う。

初年度の平成16年度はまず集約治療のエンドポイントに対する治療効果評価に必要な症例数について算定した。また血圧、血糖値、血清コレステロール値、蛋白摂取量などのどの中間指標が患者のエンドポイント改善に寄与したかという疑問に対する適切な統計学的手法について検討し、Brennerら(2001)の使用した時間依存変数を用いたCox比例ハザード分析が適切と考えた。平成17年度は、介入研究における治療効果評価に必要な生物統計解析手法についてさらに検討を進めるため、介入プロトコルに沿って具体的な生物統計解析手法の選択および応用について検討した。平成18年度の本年度は、治療効果

解析のための生物統計学的方法論について、昨年まで検討できていなかった①ノンコンプライアンスの影響の考慮、②欠損値（欠測）の影響の考慮をしながら治療効果分析を行う統計学的手法について整理した。

B. 対象と方法

1. コンプライアンスを考慮した解析

臨床試験の場合、最初に割り付けられた治療を全ての対象者が追跡終了時点まで必ずしも遵守し続けるとは限らない。極端な場合には、事情によっては逆の治療を受けることになる場合もある。このようにコンプライアンスが良くない対象者が存在する場合、最終解析時の対象者の取り扱いについて現在使用されている主要な4つの方法を取り上げ、比較した。

2. 欠損値の対処法

欠損値は欠測（値）とも言われる。実験や調査では欠測はつきものである。欠測の生じるパターンには大きく分けて3種類ある。①Missing Completely At Random(MCAR)：どの値が欠測するかは完全にランダムに発生する。②Missing At Random(MAR)：どの値が欠測するかはデータに依存してもよいが、欠測した値には依存しない。③Nonignorable Missing：どの値が欠測するかは欠測した値に依存する。 x_1 と x_2 の2変量データで x_2 が欠損した場合を考えると、MCARでは、 x_1 および x_2 の両方の変数の値に依存しない。MARでは、 x_1 の値のみに依存し、 x_2 の値には依存しない。Nonignorableでは、 x_2 （および x_1 ）の値に依存する。欠測値データの分析では、欠測が分析において無視できる ignorable か無視できないか nonignorable の区別が重要となる。Test of MCAR (Little & Rubin, 1987)では、①欠測のない個体の第 j 変量の値 Y_j の周辺分布、②欠測のある個体の Y_j の周辺分布を比較し、2つに有意差があれば、MCARの仮定は棄却される。この欠測のタイプ（メカニズム）によって欠測への対処方法が異なってくる。現在使用されている主要な方法を取り上げ、比較した。

C. 結果

1. コンプライアンスを考慮した解析

1) Per protocol法(PP法)

PP法は、割り付けられた治療法ではなく、実際に対象者が受けた治療法に基づいて治療効果を比較する。“As treated”法(AT法)と呼ばれることもある。ノンコンプライアンスの発生が対象者の状態とは独立、かつ完全にランダムにおきている場合において、PP法は「治療効果が存在しない」といふ帰無仮説に対する検定が適応できる。またランダムなノンコンプライアンスが試験開始当初から発生しているとすれば、推定される治療効果は、ある集団が全員試験治療を受けた時の平均的な結果と、同じ集団が全員対照治療を受けたときの平均的な結果との対比である「因果治療効果」となる。しかしながら、実際の臨床試験で生じるノンコンプライアンスはランダムではないことがほとんどである。ランダムでないノンコンプライアンスが存在する場合、PP法により推定される治療効果は、因果治療効果に一致しないことになる。

2) Intention-to-treat法(ITT法)

PP法にくらべて臨床試験ではIntention-to-treat法(ITT法)がより一般的に使用されている。ITT法の原則は「ランダム後の治療状況がどうであれ、割り付けられた全ての対象者を割り付け群通りに解析する」ということである。ランダムでないノンコンプライアンスが存在する場合でもITT法は、割り付け群間の比較可能性を保ち、帰無仮説に対する妥当な検定結果を与える。推定される治療効果は、因果治療効果とは異なるが、実際の臨床場面におけるノンコンプライアンスの割合が臨床試験の場合と同等であるとしたときに、実際の臨床場面で観察されるであろう治療効果に等しくなる。しかしITT法ではノンコンプライアンスの割合が増加すると、たいていの場合帰無仮説の方向、つまり治療効果がないとする方向に結果が偏ってしまう。また実際の臨床場面におけるノンコンプライアンスの割合は、臨床試験

におけるそれと等しくない場合もあり、臨床場面における治療効果ともかけ離れた推定値となる可能性もある。

3) G 推定法

ランダムでないノンコンプライアンスが存在する状況で真の治療効果をである因果治療効果をバイアス少なく推定できる方法として G 推定法が提案されている(1)。G 推定法は、エンドポイントが連続変数や 2 値変数の場合だけでなく、イベント発生までの生存時間の場合においても利用が可能である。この方法は、帰無仮説の下では ITT 法と同じ結果を与え、バイアスのない治療効果を推定できる。しかし生存時間に対して G 推定法を使用した場合には、信頼区間に対する解が存在しなかったり、信頼区間が非常に広くなったりすることが知られている。また打ち切りデータの扱いについてもなお議論のあるところである。また G 推定法では、時間を通して治療効果が常に一定という単純なモデルを前提としているため、治療を受ける期間の長さや治療効果の関係に関する情報を得ることはできない。

4) Intensity score (IS)法

ランダムでないノンコンプライアンスが存在する場合の因果治療効果を推定する方法としては、G 推定法以外に、2004 年になって Intensity score (IS)法が新たに提案されている(2)。IS 法とは、各個人の属性や治療歴に基づいてノンコンプライアンスのおきやすさを調整したスコアである IS を全ての対象者に対して求め、結果変数を IS の上に回帰する方法である。IS 法は、そのモデルが通常の回帰モデルと同じであるため、G 推定法とくらべて理解しやすい。治療を受ける期間の長さや治療効果の関係に関するモデルの拡張も容易である。通常の回帰モデルの枠組みで使用する事が可能であるため、打ち切りデータの存在に対しても安定していると考えられる(3)。ただし IS 法では観察時点ごとに傾向スコア（治療を受ける確率）を求める必要があるため、手順が複雑である。また IS 法を用いて治療効果を推定するためには「測定されていない交絡要因はない」

との仮定をおくことが必要であり、この仮定をデータから検証することは不可能である。

2. 欠損値の対処法

1) 欠測があるデータは取り除き完全データとして分析(Complete-Case Analysis)

Complete-Case Analysis では、一箇所でも欠測のある個体は無視する。最も簡単で説得力がある。しかし分析に使える対象者数が減少する。また欠測のメカニズムが MCAR でないと結論に偏りが生じる。

2) 得られたデータを使って分析(Available-Case Analysis)

Available-Case Analysis では、利用できる最大限の情報をつかう。Complete-Case Analysis と同様に、欠測のメカニズムが MCAR でないと結論に偏りが生じる。また相関係数を計算する場合、変数の組み合わせによって対象者が異なってくるため、相関係数の推定に平均や分散を計算しなおす必要があり、相関行列が正定値でなくなる可能性があるという問題点がある。

3) 欠測に値を代入して完全データの手法を適用(Imputation or Fill-in)

欠測箇所に値を代入する方法である。単一値代入法は一つの値を代入する方法であり、多重代入法は、複数個の値を代入し、擬似的な完全データセットを複数個作成する方法である。

(1) 単一値代入法(Single imputation)

①平均値の代入

単一値代入法では、平均値を代入することが一般的である。しかし欠測メカニズムが MCAR でないと平均値は偏りをもつことになる。また平均、分散を過小評価する結果となる。

②Hot Deck 法

背景データの似ている個体を同じデータ内から探し、対応する値を用いる。欠測のメカニズムとは独立に代入が可能であるが、似たデータを探すのは難しいという問題点がある。

③回帰による推定値

観測データから重回帰式を求め欠測値を回帰予測する。欠測のメカニズムが MAR の場合でも

推定が可能である。しかし分散を過小評価するという問題点がある。

④EMによる推定値

EM アルゴリズムにより最尤推定値をもとめる。欠測のメカニズムがMARの場合でも推定が可能である。EM アルゴリズムとは、不完全データの尤度関数を直接最大化する代わりに E ステップ (Expectation step) と M ステップ (Maximization step) とよばれる各ステップの反復により最尤推定値をもとめる方法であり、各ステップを収束するまで交互に繰り返す。

(a) E ステップ

パラメータの初期値は Complete, Available など簡便な方法を用いて適当に定める。アルゴリズムを t 回繰り返し得られたパラメータを与えたもとの、完全なデータの対数尤度関数の期待値を計算する。

(b) M ステップ

E ステップで得られた完全なデータに対する対数尤度関数を最大にする θ をもとめる。ただし、一般に収束が遅く、精度に関する推定量を直接得ることができない。

(2) 多重代入法 (Multiple imputation)

単一値代入法では、代入された値を実際に観測された値であるとみなして分析する。このため推定量のばらつきを過小評価する可能性がある。多重代入法では、ある一つの欠測値に対して複数回の補完を行うことにより、この不確実性を考慮する。

多重代入法の実施は3段階から成る。まず、欠測箇所に M 個の異なる値を代入し、 M 個の擬似的なデータセットを生成する。次に、 M 個の擬似的な完全データセットそれぞれに、完全データセット用の手法を適用して分析する。最後に、 M 種類の分析結果を一つに統合する。統合の方法は、 M 個の擬似的な完全データセットを作成し、各データセットから推測対象であるパラメータ θ の推定値およびそれらの標本分散が得られたとする。このとき θ の点推定値は算術平均で与えられる。このとき、標本分散 T は代入内分散

(within-imputation variance) および代入間分散 (between-imputation variance) を用いてと計算される。

4) 欠測はそのままモデル化して分析 (Direct)

欠測値は欠測のまま扱い、分析モデル化により分析する。欠測が無視可能でない場合にはこの方法が採用されることが多い。繰り返し測定で欠損値を許容する解析方法の代表は混合モデル (mixed model) である。また一般化推定方程式 (Generalized Estimation Equation, GEE) により欠損値のある場合のさまざまな link 関数に基づく混合モデルによる解析が可能である(4)。

D. 考察

本年度は、治療効果解析のための生物統計学的方法論について、昨年まで検討できていなかった①ノンコンプライアンスの影響の考慮、②欠損値 (欠測) の影響の考慮をしながら治療効果分析を行う統計学的手法について整理した。

ノンコンプライアンスの割合がそれほど高くない場合には、ITT 法による解析がバイアスのない効果評価において第一選択である。しかしノンコンプライアンスが増加した場合には、ITT 法では効果を過小評価してしまう可能性がある。近年は、G 推定法、IS 法などの新しいノンコンプライアンスの調整手法が登場しており、こうした手法を応用することも考慮する必要がある。

欠損値の処理については、欠損値発生のメカニズムによって手法が異なっていた。欠損値の頻度が低い場合には、欠測があるデータは取り除き完全データとして分析 (Complete-Case Analysis) が第一選択であるが、欠損値が高頻度である場合にはこの方法では効果を過小評価してしまう可能性がある。この他の欠損値対策として、平均値の代入、Hotdeck 法、回帰による推定、EM 法による推定などさまざまな方法があるが、いずれも欠損値の発生がデータに依存する場合には (nonignorable な場合には) 適応に問題がある。臨床試験におけるデータの欠損は、患者のそれまでやその時点での臨床状態と密接に関係して発

生するため、こうした手法では推定に偏りが生じる懸念がある。欠損値の発生がデータに依存する場合には、近年発達してきた Mixed model や GEE といった解析モデルによる欠損値の考慮をすることが適切を考える。

E. 結論

本年度は、治療効果解析のための生物統計学的方法論について、①ノンコンプライアンスの影響の考慮、②欠損値（欠測）の影響の考慮をしながら治療効果分析を行う統計学的手法について整理し、ノンコンプライアンスが増加した場合に G 推定法、IS 法などの手法を応用すること、欠損値が高頻度である場合には近年発達してきた Mixed model や GEE といった解析モデルを利用することが適切と考えた。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

I. 引用文献

- 1) Robins JM, Blevins D, Ritter G, Wulfsohn M. G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia on the survival of AIDS patients. *Epidemiology*. 1992; 3(4): 319-36.
- 2) Brumback B, Greenland S, Redman M, Kiviat N, Diehr P. The intensity-score approach to adjusting for confounding. *Biometrics*. 2003; 59: 274-85.
- 3) 田中夕香理. Intensity score 法によるコンプライアンスの影響を補正した治療効果の推定－冠動脈イベントに対する大規模一次予防試験(MEGA Study)データへの適用－. 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻平成 17 年度修士論文集 2006, pp. 265-272.
- 4) Horton NJ, Lipsitz SR. Review of software to fit generalized estimating equation regression models. *Am Stat* 1999; 53: 160-169.

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療
-遺伝子解析研究-

（主任又は分担）研究者 前田 士郎 理化学研究所遺伝子多型研究センター

研究要旨 糖尿病性腎症の発症進展には遺伝因子の関与が重要である事から本研究においても、集約的治療あるいは標準的治療反応性に関わる遺伝因子の同定を試みる。本年度は参加施設からのゲノムDNAの収集を開始すると共に昨年度に引き続き解析する候補遺伝子を決定するために糖尿病性腎症関連候補遺伝子の検証を行った。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の発症進展をより効率的に阻止するために、腎症の発症進展、および治療応答性に関わる遺伝因子を同定する。

B. 研究方法

1) アンジオテンシン変換酵素(ACE)、アンジオテンシノーゲン(AGT)、アンジオテンシンII 1型受容体(AGTR1)各遺伝子内のSNPと糖尿病性腎症との関連をカイ2乗検定で、各SNPの相互作用をステップワイズロジスティック回帰解析により検討した。
2) ゲノムワイドな解析で得られた新規糖尿病関連遺伝子ELM01の機能的役割を検討した。

（倫理面への配慮）

DNA試料はインフォームドコンセントを得たのちに提供を受け、匿名化された状態で理化学研究所において解析が行われる。本研究はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省、平成13年3月29日平成16年12月28日全部改正）に準拠し、理化学研究所横浜研究所倫理委員会の承認のもとに行われている。

C. 研究結果

ゲノムDNAの収集状況

2007年2月28日の時点でDNETT関連施設より20症例のDNA試料が収集された。

1) レニン・アンジオテンシン系遺伝子解析
ACE, AGT, AGTR1内の各10, 6, 26SNPsを解析しACE内のI/D多型と完全な連鎖不平衡状態にあるSNPおよび第24イントロンのSNP、AGT内M235T多型、AGTR1内の1SNPと腎症との有意な相関を認め（ $P < 0.05$ ）、さらにこの4SNPsの有為な相互作用を認めた。

（Osawa et al. J Hum Genet）。

2) ELM01遺伝子の機能解析

ELM01遺伝子発現は糖尿病動物のみならず慢性糸球体腎炎モデル動物の腎臓でも増加が認められ、さらにELM01過剰はフィブロネクチン産生増加および細胞接着能の低下を引き起こす事を明らかにした。（Shimazaki et al. Kidney Int）

D. 考察

レニン・アンジオテンシン系遺伝子の解析から個々の遺伝子単独よりも複数の遺伝子の相互作用を考慮する事が重要と考えられた。

E. 結論

現在までに同定した解析候補遺伝子と腎症疾患感受性と治療応答性との関連を検討し、さらにその相互作用をステップワイズロジスティック回帰解析などで評価する事とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimazaki A et al. Kidney Int 70: 1769-1776, 2006
Osawa N et al. J Hum Genet 52:143-151, 2007

2. 学会発表

〈第49回日本糖尿病学会学術集会〉

前田 士郎他、シンポジウム4糖尿病の疾患感受性遺伝子update2006網羅的SNPs解析と2型糖尿病疾患感受性遺伝子研究

前田 士郎他、シンポジウム11糖尿病性血管障害の分子機構、大規模SNP解析により同定された新規糖尿病性腎症関連遺伝子の治療標的としての意義

大澤 紀之他、糖尿病性腎症とレニン・アンジオテンシン系遺伝子多型との関連

神山真澄他、大規模SNP解析による糖尿病腎症関連遺伝子の同定
〈第49回日本腎臓学会学術集会〉

前田 士郎 シンポジウム4高血圧腎疾患の遺伝的要因、大規模SNPs解析による糖尿病性腎症疾患感受性遺伝子の探索
〈第48回日本動脈硬化学会学術集会〉

前田 士郎 シンポジウム11動脈硬化研究におけるバイオインフォマティクスの応用、網羅的遺伝子解析技術の動脈硬化研究への応用

〈Am Diabetes Assoc 66th Scientific Sessions〉

Kamiyama et al. Identification of the novel ……

Osawa et al. Association of the genes for renin…

Kawamura et al. Kruppel-like factor 7 regulates…

〈42nd Ann Meet of Eur Assoc Study Diabetes〉

Maeda et al. Combinational effect of the genes …

〈Am Soc Nephrol, Renal week 2006〉

Maeda et al. The increased expression of the ELM01

「表題」強化インスリン療法の有用性

分担研究者 鈴木 大輔
所属と役職 東海大学医学部腎内分泌代謝内科 助教授

研究要旨

2型糖尿病患者に対する強化インスリン療法の臨床的有用性を検討するため、当院に糖尿病教育目的にて入院し、新規に強化インスリン療法を導入した2型糖尿病患者で、退院後も継続して経過観察できている症例の追跡調査を行った。

ほとんどの症例でHbA1c値を6.5%前後に維持することが出来た。また、強化インスリン療法導入後に体重増加を認めず、1日のインスリン投与量も増加することはなかった。インスリン療法からの離脱群、非離脱群での臨床指標の比較では、離脱群において糖尿病罹病期間が短く、入院時尿中C-peptideが高値である傾向があった。

2型糖尿病患者に対する強化インスリン療法は血糖の厳格なコントロールに優れた方法であり、インスリン離脱を前提とした糖毒性解除などは良い適応と考えられた。

A. 研究目的

2型糖尿病患者に対する強化インスリン療法の臨床的有用性を検討する。

比較検討した。

（研究の倫理面への配慮）

特になし。

B. 研究方法

対象は2005年1月以降に、当院に糖尿病教育目的にて入院し、新規に強化インスリン療法を導入した2型糖尿病患者で、退院後も継続して経過観察できている症例とした。入院時の患者背景や退院後のHbA_{1c}値と体重、1日インスリン投与量などについて検討した。また、インスリン療法よりの離脱群と非離脱群の臨床指標についても

C. 結果

現在進行中であるが、強化インスリン療法施行後はほとんどの症例でHbA_{1c}値を6.5%前後に維持することが出来た。強化インスリン療法導入後に入院時と比べて有意な体重増加を認めず、1日のインスリン投与量も有意に増加することはなかった。10%以上の症例がインスリン療法から離脱出来て

いるが（離脱群）、非離脱群との臨床指標の比較では、離脱群において糖尿病罹病期間が短く、入院時尿中C-peptideが高値である傾向があった。なお、現在も症例の集積中である。

D. 考察

日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイドに因ると、HbA1c値の目標は6.5%未満であり、可能であれば5.8%未満が望ましいとされている。この目標値を達成するためには強化インスリン療法は優れた治療法であると考えられた。

また現在までの検討で、10%以上の症例がインスリン療法から離脱出来ており、その機序としては食後の過血糖の改善を含めた厳格な血糖コントロールにより糖毒性が解除されたためと考えられた。

さらにインスリンを離脱出来た症例では離脱出来ていない症例に比べ、糖尿病罹病期間が短く、入院時尿中C-peptideが高値であったことから、糖尿病発症もしくは発見の早期から強化インスリン療法を導入することが望ましいと思われた。

今後も症例を集積し、検討を続けたい。

E. 結論

2型糖尿病患者に対する強化インスリン療法は血糖の厳格なコントロールには優れた方法と考えられた。また、インスリン離脱を前提とした糖毒性解除などは良い適応と考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 知的所有権の出現登録状況

無し

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki D, Toyoda M, Yamamoto N, Miyauchi M, Katoh M, Kimura M, Maruyama M, Honma M, Umezono T, Yagame M: Relationship between expression of advanced glycation end-products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) mRNA in diabetic nephropathy. Intern Med 45: 435-441, 2006

2. Wu Q, Koike Y, Nishina M, Toyoda M, Suzuki D, Endoh M: A case with membranous lupus nephritis developing after a twenty-year remission of membranoproliferative glomerulonephritis. Intern Med 45: 531-536, 2006

3. Umezono T, Toyoda M, Katoh M, Yamamoto N, Miyauchi M, Kimura M, Maruyama M, Honma M, Yagame M, Suzuki D: Glomerular expression of CTGF, TGF-beta and type IV collagen in diabetic nephropathy. J Nephrol 19: 751-757, 2006

2. 学会発表

1. 梅園朋也、CLAESSEN NIKE、WEENING JAN、鈴木大輔、ATEN JAN : Expression of transcription factors during renal epithelial - to -

mesenchymal phenotype transition (EMT)、日本腎臓学会学術総会、2006

2. 岩野正之、山口通雅、豊田雅夫、木村久仁子、原田幸児、赤井靖宏、吉本宗平、浅井修、中谷公彦、西野俊彦、鈴木大輔、久保篤史、金内雅夫、斉藤能彦：糖尿病腎症の進展における FSP1 陽性ポドサイトの意義、日本腎臓学会学術総会、2006

3. 丸山真弓、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、山本直之、木村守次、本間正史、仁科良、梅園朋也、谷亀光則、遠藤正之、鈴木大輔：ACEI、ARB 投与中の糖尿病性腎症患者における経口吸着剤併用効果—第二報—、日本腎臓学会学術総会、2006

4. 小林恵子、豊田雅夫、加藤麻祐子、宮内雅晃、山本直之、木村守次、丸山真弓、本間正史、仁科良、梅園朋也、谷亀光則、遠藤正之、鈴木大輔：軽度蛋白尿を呈する膜性腎症におけるステロイド療法の有効性の検討、日本腎臓学会学術総会、2006

5. 宮内雅晃、豊田雅夫、加藤麻祐子、小林恵子、山本直之、木村守次、丸山真弓、本間正史、仁科良、梅園朋也、谷亀光則、遠藤正之、鈴木大輔：PR3-ANCA 陽性 Wegener 肉芽腫症における臨床所見と腎病理組織学的検討、日本腎臓学会学術総会、2006

6. 加藤麻祐子、豊田雅夫、小林恵子、宮内雅晃、山本直之、木村守次、丸山真弓、本間正史、仁科良、梅園朋也、谷亀光則、遠

藤正之、鈴木大輔：当院における原発性 AL アミロイドーシス症例の腎組織学的検討、日本腎臓学会学術総会、2006

7. 木村守次、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、山本直之、丸山真弓、本間正史、梅園朋也、鈴木大輔：Alpha-action-4 蛋白のヒト糖尿病性腎症における発現、日本腎臓学会学術総会、2006

8. 山本直之、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、木村守次、丸山真弓、本間正史、梅園朋也、鈴木大輔： $\alpha 3 \beta 1$ integrin 蛋白のヒト糖尿病性腎症における発現変化の検討、日本腎臓学会学術総会、2006

9. 豊田雅夫、山本直之、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、木村守次、丸山真弓、本間正史、梅園朋也、鈴木大輔：ギャップジャンクション蛋白 Connexin 43 の各種腎疾患における発現変化、日本腎臓学会学術総会、2006

10. 小池陽子、大櫛陽一、金大成、鈴木大輔、山田敏雄：20 歳から 39 歳女性の境界型糖尿病診断基準の見直しについて、日本糖尿病学会年次学術集会、2006

11. 金大成、大櫛陽一、山田敏雄、小池陽子、鈴木大輔：血糖異常発症率計算のためのチャート、日本糖尿病学会年次学術集会、2006

12. 丸山真弓、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、山本直之、木村守次、

- 本間正史、鈴木大輔：糖尿病腎症の Apoptosis には Bcl-2 の低下が関与する、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
13. 豊田雅夫、山本直之、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、木村守次、丸山真弓、本間正史、鈴木大輔：ヒト糖尿病性腎症における CD2AP、ZO-1 発現の共焦点レーザー顕微鏡を用いた検討、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
14. 永井美貴、小宮訓子、吉野順子、藤井明美、田中志穂、伊従典世、木村守次、豊田雅夫、鈴木大輔、石田直人：インスリン自己管理困難となった認知症合併糖尿病患者への関わりを通しての一考察、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
15. 小林恵子、豊田雅夫、加藤麻祐子、宮内雅晃、山本直之、木村守次、丸山真弓、本間正史、谷亀光則、鈴木大輔：新規発症未治療の2型糖尿病患者における強化インスリン療法の有用性、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
16. 西田進、野村幸範、谷亀光則、鈴木大輔：糖尿病専門外来開設後一年経過した時点での外来状況、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
17. 加藤麻祐子、豊田雅夫、小林恵子、宮内雅晃、山本直之、木村守次、丸山真弓、本間正史、谷亀光則、鈴木大輔：複数の降圧剤投与にても降圧困難な糖尿病患者に対するβ遮断薬の有用性についての検討、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
18. 宮内雅晃、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、山本直之、木村守次、丸山真弓、本間正史、谷亀光則、鈴木大輔：高血糖性糖尿病性昏睡における高アミラーゼ血症と膵炎の関連、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
19. 山本直之、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、木村守次、丸山真弓、本間正史、谷亀光則、鈴木大輔：2型糖尿病のケトアシドーシス患者における肝酵素上昇症例の検討、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
20. 伊従典世、永井美貴、小宮訓子、吉野順子、藤井明美、田中志穂、木村守次、豊田雅夫、鈴木大輔、石田直人：精神疾患を伴う糖尿病患者への継続的療養指導例、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
21. 木村守次、豊田雅夫、小林恵子、加藤麻祐子、宮内雅晃、山本直之、丸山真弓、本間正史、谷亀光則、鈴木大輔：当院糖尿病患者における抗 GAD 抗体陽性例の検討、日本糖尿病学会年次学術集会、2006
22. Yano N, Tseng Y, Zhao T, Padbury J, Endoh M, Suzuki D: Angiotensin II-Induced Collagen Synthesis of MES-13 Mesangial Cell: Involvement of a Crosstalk between the Ang II Subtype 1 Receptor and Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Pathway Via Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation , American Society of

Nephrology, 2006

23. Ymaguchi Y, Iwano M, Toyoda M, Nakatani K, Kimura K, Akai Y, Harada K, Suzuki D, Kanauchi M, Neilson E, Saito Y: Podocyte Expression of Fibroblast - Specific Protein 1 in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetes, American Society of Nephrology, 2006

24. Umezono T, Claessen N, Weening J, Suzuki D, Aten J: The Transcription Factors Snail and Snai2 Are Differentially Expressed during Development of Tubulo - Interstitial Fibrosis, American Society of Nephrology, 2006

25. Toyoda M, Iwano M, Kato M, Miyauchi M, Yamamoto N, Kimura M, Neilson E, Saito Y, Suzuki D: Glomerular FSP1 Expression in Human Diabetic Nephropathy and IgA Nephropathy, American Society of Nephrology, 2006

26. Toyoda M, Yamamoto N, Masuda A, Miyauchi M, Kimura M, Maruyama M, Honma M, Umezono T, Suzuki D: Glomerular expression of CD2AP and ZO-1 proteins in human diabetic nephropathy. American Diabetes Association. 2006