

表 5.「糖尿病性腎症に対する蛋白制限食に関する多施設共同研究」の研究協力者

秋田県成人病医療センター 研究室
 医師；猪股茂樹
 栄養士；福島徹
 福島県立医科大学 第三内科
 医師；渡辺毅、中嶋真一、加藤健
 栄養士；中村啓子
 新潟大学医学部 保健管理センター
 医師；鈴木芳樹、斉藤亮彦
 栄養士；小林洋子
 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター
 医師；西村元伸
 栄養士；宮内真弓
 順天堂大学医学部 腎臓内科
 医師；富野康日己、四家敏秀、合田朋仁、小口英世、小林達昌
 栄養士；鈴木和子、池田理香
 済生会中央病院 内科
 医師；栗山哲
 栄養士；中村康
 北里大学医学部 内科
 医師；守屋達美、田中啓司
 栄養士；佐藤照子、人見麻美子
 東海大学医学部 腎代謝内科
 医師；堺秀人、谷亀光則、鈴木大輔
 栄養士；藤井穂波
 国立金沢病院 内科
 医師；木田寛、土山奈央美
 栄養士；山本辰子
 滋賀医科大学 内科
 医師；宇津貴
 栄養士；岩川裕美

奈良県立医科大学 第一内科
 医師；金内雅夫
 栄養士；蔵敷好美
 大阪大学医学部大学院医学系研究科
 医師；山崎義光
 栄養士；石井和子
 長崎大学医学部附属病院 腎疾患治療部
 医師；原田孝司、宮崎正信、川崎英二
 栄養士；松下七寶恵
 秋田赤十字病院 内科
 医師；村田雅彦
 栄養士；土田美恵子
 財団法人大原綜合病院
 医師；谷牧夫
 栄養士；阿部美智子
 君津中央病院 内科
 医師；内田大学
 栄養士；江尻喜三郎
 順天堂大学浦安病院 内科
 医師；林野久紀
 栄養士；尾崎真五
 東京慈恵会医科大学糖尿病代謝内
 医師；宇都宮一典
 栄養士；蒲池桂子
 本厚木メディカルクリニック
 医師；金重秀明
 栄養士；宅万弘美
 黒部市民病院 内科
 医師；家城恭彦
 栄養士；結城敦子
 第二岡本総合病院
 医師；紀田康雄
 栄養士；田川麗子
 町立大淀病院 内科
 医師；西浦公章
 栄養士；林野支圭子

大阪労災病院 内科
医師；野村誠
栄養士；吉田奈津子
佐世保市立総合病院 内科
医師；浪江智
栄養士；藤木みどり
大垣市民病院 内科
医師；青木孝彦
栄養士；清水睦美
新潟厚生連豊栄病院 内科
医師；柄澤 良
栄養士；桑原久世
総合病院取手協同病院
医師；椎貝達夫、小林隆彦
栄養士；小林君枝
群馬大学医学部第二内科
医師；宇都木敏浩
栄養士；佐藤汐路
至誠会第二病院糖尿病内科
医師；高野靖子
栄養士；久保つぎ子
大阪市立総合医療センター内科・透析部
医師；今西政仁、岡田範之
栄養士；藤原紀代子、中村典子
旭川赤十字病院 内科
医師；森川秋月
栄養士；佐々木智子
東京女子医科大学糖尿病センター
医師；馬場園哲也、石井晶子
栄養士；立松栄次
2) 検査センター
株式会社 エスアールエル
担当；天勝延寿、山根宏信
3) データ・センター
イー・ピー・エス株式会社

管理責任者；廣崎真史、担当責任者；永妻光義、栄養士；勝又千春、統計解析部；山田剛久、加藤紀隆
5) Independent Study Monitoring Committee
杏林大学 学長 長澤俊彦
昭和大学藤が丘病院内科
客員教授 越川昭三
東急病院
元病院長 酒井紀
滋賀医科大学
名誉教授 繁田幸男
オブザーバー
東京大学大学院医学系研究科
教授 大橋靖雄

表 6. 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= 0.752
	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 7. 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 順位和検定
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	10.54	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 8. 臨床的特徴 Cr、Ccr

項目	要約統計量	A群	B群	合計(全群)	Wilcoxon 順位和検定
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 9. 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 順位和検定
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	7.86	
	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	

表 10. GFR の傾き

項目	A群	B群	Wilcoxon 順位和検定
測定回数	47	41	Z= 0.167 P= 0.867
平均値±標準偏差	-9.8476±9.5126	-9.3953±7.4703	
25%点 75%点(中央値)	-15.752, -4.3706(-9.1822)	-11.162, -5.5901(-8.3475)	
最小値 最大値	-35.297, 18.1402	-30.976, 9.9801	

[6ヶ月以降の全群観察期間]

項目	A群	B群	Wilcoxon 順位和検定
測定回数	45	40	Z= 1.149 P= 0.251
平均値±標準偏差	-11.225±12.470	-8.7545±8.3361	
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ヶ月以降の全群観察期間の中で、3時点以上の測定がある症例を棄却して集計

単位: ml/分/1.73m²/year

表 11. 1/Cr の傾き

項目	A群	B群	Wilcoxon 順位和検定
測定回数	47	41	Z= 0.042 P= 0.957
平均値±標準偏差	-0.107529±0.114335	-0.103411±0.103788	
25%点 75%点(中央値)	-0.145540, -0.040089(-0.072128)	-0.161014, -0.035407(-0.036119)	
最小値 最大値	-0.454684, 0.194304	-0.466405, 0.137403	

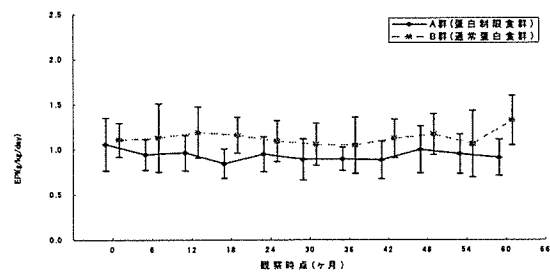
[6ヶ月以降の全群観察期間]

項目	A群	B群	Wilcoxon 順位和検定
測定回数	45	40	Z= -0.339 P= 0.735
平均値±標準偏差	-0.110301±0.122684	-0.112481±0.121361	
25%点 75%点(中央値)	-0.123652, -0.045571(-0.035719)	-0.153335, -0.046443(-0.036469)	
最小値 最大値	-0.422770, 0.226935	-0.634151, 0.129365	

※6ヶ月以降の全群観察期間の中で、3時点以上の測定がある症例を棄却して集計

単位: dl/kg/year

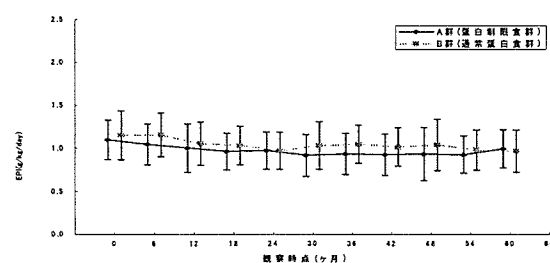
図 4. 食事調査からの A, B 群の経過



反応数	説明数	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 5. 尿中 UN から算出した A, B 群の経過



反応数	説明数	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

図 6. Cr 倍加および倍加にいたる日数

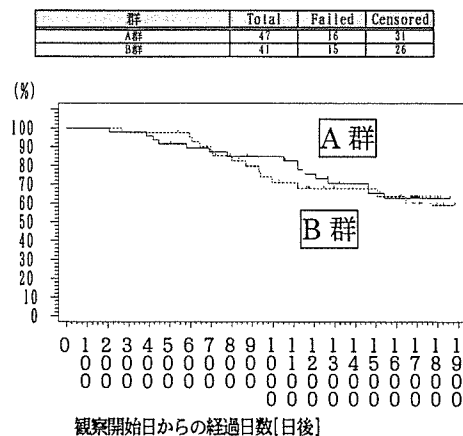


図 7. 尿アルブミン排泄量の推移

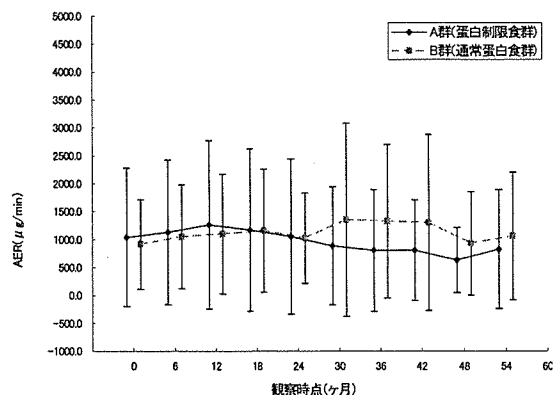


図 8. 尿蛋白排泄量の推移

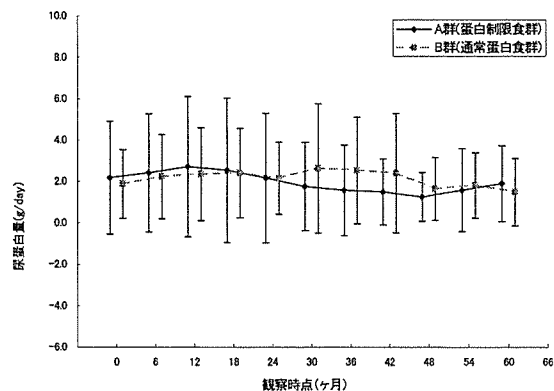
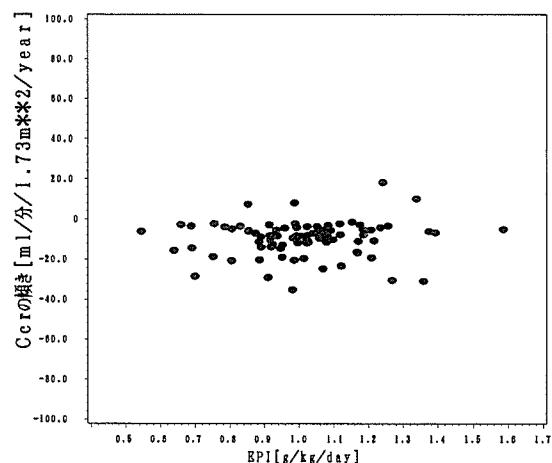


図 9. 達成された UN からの蛋白摂取量と Ccr の年間低下率

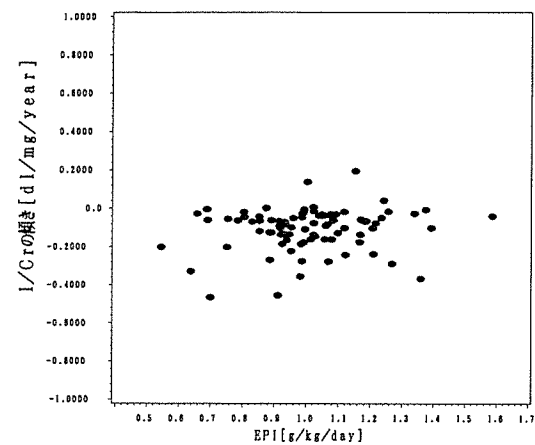
観察期の EPI と Ccr の傾きの散布図



Spearman の順位相関係数: 0.084 P値= 0.436
Pearson の相関係数: 0.082 P値= 0.447

図 10. 達成された UN からの蛋白摂取量と
I/Cr の傾き

観察期のEPIとI/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

Medical Frontline

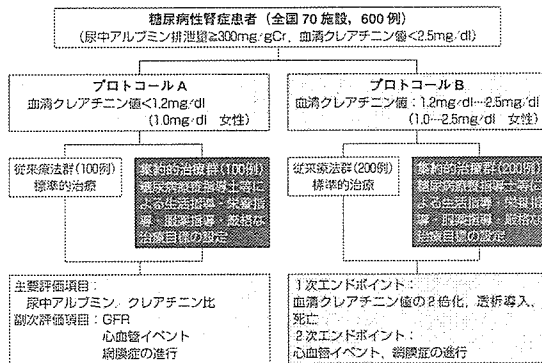
DNETT—Japan の取り組み
糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療岡山大学医歯薬学総合研究科 腎・免疫内分泌代謝内科学
横野 博史・四方 賢一わが国の透析患者の
有病率は世界第一位

わが国の腎臓病領域で現在の最大の問題は慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)の増加に伴う透析患者の増加である。日本透析医学会の2005年末の統計によれば、わが国では約26万人の患者が透析を受けている。これは、日本人の約500人に1人、人口100万人当たりの透析患者数は世界で最も多い。その最大の原因は糖尿病性腎症の増加であり、新規透析導入の原因疾患の42%を占めている。

早期糖尿病性腎症は寛解する

糖尿病性腎症は一旦発症すると進行性で非可逆性であると考えられていたが、Mauerらのグループにより、腎移植を受けた糖尿病性腎症患者の結節性病変の軽快が報告され、糖尿病性腎症は血糖を正常化できれば必ずしも進行性ではなく寛解(remission)の可能性が示唆された。

臨床的にも近年、1型糖尿病における早期腎症(微量アルブミン尿期)では、血糖、血圧および脂質の管理により高率にアルブミン尿が減少し、さらにアルブミン尿が陰性化(腎症が寛解)することが欧米で報告された。一方、荒木らはアルブミン尿を伴う日本人2型糖尿病による早期腎症患者において



●図 DNETT—Japan 研究プロトコル

も、腎症の寛解が期待できることを明らかにした。

チーム医療を実践した
Steno type 2 試験

Steno 糖尿病センターの研究グループにより、微量アルブミン尿期の早期腎症の2型糖尿病に対する集約的治療の成績が報告された。この研究では、医師とコメディカルスタッフがプロジ

ェクトチームを作り、禁煙、脂肪制限食や運動の指導を行って積極的に生活習慣に介入し、血糖、血圧および脂質を厳格にコントロールするのみならず、アスピリンや抗酸化薬(ビタミンC・E)等を用いて多くの進展因子を同時に治療した。このような集約的治療により、従来の標準的な治療に比して、早期腎症、網膜症などのマイクロアンギオパシーのみならず、心血管合併症が有意に抑制された。また、8年間の長期の観察によると、正常アルブミン尿への寛解群ではGFR(糸球体濾過値)の減少が軽度であり、血圧と血糖は腎症寛解の独立した予測因子であった。

以上のように、糖尿病患者に対する集約的治療は、腎症のみならず心血管合併症を予防するために有効であると考えられる。

DNETT—Japan の Vision

現在のところ顕性腎症期に対する大規模臨床試験によるエビデンスは存在しない。そこでわれわれは、厚生労働省研究事業として、DNETT—Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial)を開始した。本研究は、顕性腎症(3期–4期)を伴う2型糖尿病患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士(CDE)を中心としたチーム医療による集約的治療が、腎症の進展を抑制できるか否か、さらには寛解させることが可能であるかを多施設共同無作為化臨床試験で検証する。

プロトコルAでは腎機能が比較的保たれている第3期を対象とし、蛋白尿の減少効果を主要評価項目としている。プロトコルBでは血清クレアチニン値の上昇が見られる第4期を対象に、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入または腎移植、死亡を複合エンドポイントとして、集約的治療法における腎症の進行抑制効果を検討する(図)。

両プロトコルとも、強力な治療介入を行う集約的治療群と、従来の治療を継続する従来療法群の2群に無作為に割付けて5年間観察する。治療目標値は、従来療法群では日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会が提唱している治療ガイドラインに準拠しており、集約的治療法の場合は、これよりもさらに厳しい治療目標を設定した(表)。

薬物療法は、従来療法群の場合は現在の標準的な治療を継続し、集約的治療群では降圧薬としてACE阻害薬とARB(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)、高脂血症治療薬としてHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)を、サプリメントとしてマルチビタミンを必ず使用する。食事療法は、デジタルカメラを用いた食事記録などを参考に、管理栄養士が栄養指導を行う。また、集約的治療群では、家庭血圧計による早期血圧の測定、禁煙指導、服薬状況の厳密なチェックを行い、治療効果の向上を図る。

このように、DNETT—Japanではチーム医療によって可能な限り積極的な治療介入を行うことにより、腎症の進展阻止・寛解が可能か否かを検証するとともに、腎症の治療法を確立することを目指している。

●表 DNETT—Japan 治療法と目標値

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA _{1c} <6.5%	HbA _{1c} <5.8%
血圧管理	<130/80mmHg	<125/75mmHg ACE阻害薬/ARBを家庭血圧測定
脂質管理	LDL-C<120mg/dl	LDL-C<100mg/dl スタチン治療を推奨
エネルギー	25–30kcal/日	30kcal/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	6g/日	5g/日
その他		禁煙指導・禁煙指導・生活指導

●横野博史氏

1975年岡山大学医学部卒、同大第三内科入局。84–86年米国North Western大客員助教授として勤務。94年岡山大学第三内科助教授、98年岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学教授。現在、岡山大学病院副院長を兼任。糖尿病・糸球体腎炎・高血圧・膠原病等による慢性腎臓病の臨床と研究を幅広く行っている。

解剖学 新刊書籍のご案内



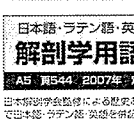
解剖学アトラスの新しい歴史を作る革命的な1冊
プロメテウス 解剖学アトラス
Vol.1 解剖学総論・運動器系
監訳 坂井建雄・松村誠哉
A4型 頁688 2007年 定価12,800円(税別11,000円+税別) ISBN978-4-480-00094-1
これまでの解剖学アトラスとは一線を画す革新的なアトラス。CDによる解剖の鮮明さと同時に、各々の解剖学から得られる臨床的意義、立体的な構造が理解できる。学習者を第一に考えられた新しいアトラス。



人類の至宝とも言うべき標準写真の集大成
解剖学カラーアトラス 第6版
共著 Johannes W. Rothen・Michael Eike Lütjen-Drecoll
A4 頁560 2007年 定価12,800円(税別11,000円+税別) ISBN978-4-480-00094-1
世界の解剖学から採集した写真による1体の解剖学アトラス。解剖・生理・病理・治療と関連した解剖学、各々の解剖学から得られる臨床的意義、立体的な構造が理解できる。学習者を第一に考えられた新しいアトラス。



生涯使えて持ち運びのできる解剖学図譜
生体図解 解剖学図譜 第5版
監訳 坂井建雄 訳 小林 清・小林昭人・市村浩一郎
A4型 頁688 2007年 定価15,750円(税別13,000円+税別) ISBN978-4-480-00349-8
図解のわかりやすさで定評のある生体図解(1)の増補版。工夫された図解と実物を忠実に再現した図解という両者は、解剖学、生体図解、臨床など、幅広い分野に活用され、図解にも多岐にわたる。豊富な図解や写真、図解。



日本語・ラテン語・英語で解剖学を橋渡し
解剖学用語 改訂13版
監訳 日本解剖学会 編集 解剖学用語委員会
A5 頁544 2007年 定価3,780円(税別3,000円+税別) ISBN978-4-480-00073-4
日本解剖学会会誌による歴史ある用語集。収録語数は約8,400語。20年ぶりの改訂で、日本語・ラテン語・英語を併記。また、各語にも日本語・ラテン語・英語による訳語を掲載。



インフォームド・コンセント その意義と形式(第1回) (ハイブリッドCD-ROM版付)

正しい説明文書は患者への情報提供に役立つ。説明文書の重要性は、法的に患者の権利を保障するツールになる。本書はインフォームド・コンセントの法的要件を満たすとともに患者の自己決定のプロセスを支援した説明文書の作成法。「これを覚えれば良くなる」ヒントを具体的に示した。付録のCD-ROMには手術など40の事例を収録。

編集 前田正一
監訳 前田正一
監訳 前田正一



B5 頁212 2006年 定価4,800円(税別3,900円+税別) ISBN978-4-480-00094-1

医学書院

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Y.Iino, M.Hayashi, T.Kawamura, T.Shigai, Y.Tomino, <u>K.Yamada</u> , T.Kitajima, T.Ideura, A.Koyama T.Sugisaki, H.Suzuki, S.Umehara Y.Kawaguchi, S.Uchida, M.Kuwahara, T.Yamazaki	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(JLIG HT) Study	Hypertens Res	27:	21-30	2004
2	Y.Yamaguchi, <u>K.Yamada</u> , T.Suzuki Y.Wu, K.Kita, S.Takahashi, M.Ichinose N.Suzuki	Induction of uPA release in human peripheral blood lymphocytes by [deamino-Cys ¹ , D-Arg ⁶]-vasopressin(dDAVA)	Am J Physiol Endocrinol Metab	287	:E970-E976	2004
3	T.Terawaki, K.Yoshimura, T.Hasegawa Y.Matsuyama, T.Negawa, K.Yamada M.Matsushima, M.Nakayama	Oxidative stress is enhanced in correlation with renal Dysfunction:Examination with the redox state of albumin	Kidney International	66:	1988-1993	2004
4	城謙輔、山田研一	特集—バンプの分類:臓器移植と分子病理学	日本移植学会雑誌	39(2)	138-144	2004
5	山田研一、柏原英彦	特集—進行性腎障害:診断と治療の進歩 I. 腎障害の評価と診断法 5. 腎疾患ネットワークによるデータベース構築	日本内科学会雑誌	93(5)	886-895	2004
6	山田研一	総説:腎移植シリーズ 腎移植後発症の糖尿病(PTDM)	日腎会誌	46(8)	781-788	2004
7	山田研一	総説:腎移植シリーズ 腎移植と移植臓器の動脈硬化	日腎会誌	46(8)	789-791	2004
8	榎野博史	糖尿病性腎症の寛解を目指した降圧療法.	腎疾患・透析最新の治療2005-2007. 飯野靖彦,榎野博史編. 南江堂		28-31	2004
9	榎野博史	糖尿病性腎症の治療.	日本医師会雑誌	131	459-465	2004
10	Fan Q, Liao J, Kobayashi M, Yamashita M, Gu L, Gohda T, Suzuki Y, Wang LN, Horikoshi S, Tomino Y.	Candesartan reduced advanced glycation end-products accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice.	Nephrol Dial Transplant	19	3012-3020	2004

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
11	Nishiyama K, Tanaka Y, Nakajima K, Mokubo A, Atsumi Y, Matsuoka K, Nomiyaama T, Watada H, <u>Maeda S</u> , Kawamori R.	Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters) member 3, SLC12A3, is associated with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: A 10-year longitudinal study.	Diabetologia	48	1335-1338	2005
12	Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, Koya D, Babazono T, Tanaka Y, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Imanishi M, Shinosaki T, Yanagimoto T, Ikeda M, Omachi S, Kashiwagi A, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakajima M, Nakamura Y, <u>Maeda S</u>	Genetic variations in the gene encoding Engulfment and Cell Motility 1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy.	Diabetes	54	1171-1178	2005
13	Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, Iida A, Tsunoda T, Kashiwagi A, Tanaka Y, Babazono T, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Fujioka T, Imanishi M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakamura Y, <u>Maeda S</u>	Single Nucleotide Polymorphisms in the Gene Encoding Kruppel-like Factor 7 are Associated with Type 2 Diabetes.	Diabetologia	48	1315-1322	2005
14	<u>Maeda S</u> , Tsukada S, Kanazawa A, Sekine A, Tsunoda T, Koya D, Maegawa H, Kashiwagi A, Babazono T, Matsuda M, Tanaka Y, Fujioka T, Hirose H, Eguchi T, Ohno Y, Groves CJ, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Kamatani N, McCarthy MI, Nakamura Y	Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type2 diabetes.	J Hum Genet	50	283-292	2005
17	Nakamura A, <u>Shikata K</u> , Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, <u>Makino H</u>	Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type2 diabetes.	Diabetes Care	28	2890-2895	2005
15	<u>榎野博史</u> 、四方賢一	厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる集約的治療とDNETT-Japan	最新医学	61	83-89	2006
16	岩本安彦、伊藤貞嘉、 <u>榎野博史</u> 、木村玄次郎、下条文武	慢性腎疾患の診断と管理 一腎不全の進展予防と心血管のイベント発症予防をめざしてー	日本医師会雑誌	134	2309-2324	2006

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
18	<u>榎野博史、四方賢一</u>	糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療とDNETT-Japan.	総合臨床	55	1256-1270	2006
19	<u>榎野博史、四方賢一</u>	糖尿病腎症の寛解を目指した多施設共同臨床研究—DNETT-Japan—	糖尿病学の進歩、 日本糖尿病学会 編. 診断と治療社		256-259	2006
20	Shimazaki A, Tanaka Y, Shinosaki T, Ikeda M, Watada H, Hirose H, Kawamori R, <u>Maeda S</u>	ELMO1 increases expression of extracellular matrix (ECM) proteins and inhibits cell adhesion to ECMs.	Kidney Int	70	1769-1776	2006
21	Osawa N, Koya D, Araki S, Uzu1 T, Tsunoda T, Kashiwagi A, Nakamura Y, <u>Maeda S.</u>	Combinational effect of genes for the renin-angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy	J Hum Genet	52	143-151	2006
22	<u>Suzuki D.</u> , 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
23	Wu Q, Koike Y, Nishina M, Toyoda M, <u>Suzuki D.</u> , Endoh M	: A case with membranous lupus nephritis developing after a twenty-year remission of membranoproliferative glomerulonephritis.	Intern Med	45	531-536	2006
24	Umezono T, Toyoda M, Katoh M, Yamamoto N, Miyauchi M, Kimura M, Maruyama M, Honma M, Yagame M, <u>Suzuki D</u>	:Glomerular expression of CTGF, TGF-beta and type IV collagen in diabetic nephropathy.	J Nephrol	19	751-757	2006
25	Gohda T, Tanimoto M, Kaneko S, Shibata T, Funabiki K, Horikoshi S, <u>Tomino Y</u>	Minor gene effect of leptin receptor variant on the body weight in KK/Ta mice.	Diabetes Obes Metab	8	581-584	2006
26	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, <u>Tomino Y</u>	Glomerular changes in the KK-A/Ta mouse: A possible model for human type 2 diabetic nephropathy.	Nephrology	11	29-35	2006
27	Hagiwara S, Makita Y, Gu L, Tanimoto M, Zhang M, Nakamura S, Kaneko S, Itoh T, Gohda T, Horikoshi S, <u>Tomino Y</u>	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

28	Gu L, Hagiwara S, Fan Q, Tanimoto M, Kobata M, Yamashita M, Nishitani T, <u>Gohda T</u> , 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
----	---	---	-------------------------	----	----------	------



糖尿病性腎症の寛解を目指した降圧療法

榎野博史

厚生労働省の発表によると糖尿病が強く疑われる者は750万人にも達している。糖尿病の増加に伴い腎症が増え、腎症が進行し透析に導入される患者が増加している。そのためにわが国における透析患者は年々約1万人ずつ増加しており、2002年末には22万人を超えた。1998年より糖尿病性腎症が透析導入の原疾患の第一位となった。2003年の1年間に慢性透析に導入された33,561人のうち糖尿病性腎症による導入は13,632人で、全体の41%を占めた¹⁾。しかも糖尿病性腎症は心・脳血管障害等のマクロアングイオパチーや感染症のため、透析導入後の5年生存率は約50%と予後は不良である。したがって糖尿病性腎症の増加に対処することは急務である。幸い近年糖尿病性腎症治療に対する積極的な降圧治療が試みられ、特に1型糖尿病においては寛解例も高率に認められるようになった。

1 糖尿病性腎症は組織学的に改善する

旧来には糖尿病性腎症は組織学的変化がいったん起こってしまうと、非可逆性と考えられていた。Fiorettoら²⁾によると1型糖尿病性腎症患者に対して脾単独移植により血糖を正常化すると、5年後には明らかな腎病変の改善は認めなかったが、10年後には糖尿病性腎症に特徴的とされる結節性病変が消失したり、メサンギウム基質の縮小や、糸球体・尿細管基底膜の肥厚の改善がみられるなど明らかに腎病変は病理学的に軽快した。機能的にも糸球体過剰濾過が是正され、微量アルブミン尿も減少していた。また顕性蛋白尿を示していた1例は微量アルブミン尿へと軽快していた。したがって糖尿病患者の血糖を正常化することにより、腎症の進展を抑制するのみならずす

に形成された腎病変を軽快させることが明らかとなった。5年後では組織障害は改善されていなかったことでわかるように、修復には長年の年月を要するものの糖尿病性腎症は発症原因を取り除くと組織学的にも臨床的にも改善しうることが明らかにされた。この研究が糖尿病性腎症の寛解のよりどころとなった。

2 レニン・アンジオテンシンⅡ抑制による糖尿病性腎症治療

2型糖尿病患者を対象としたUKPDSによると、血糖と血圧は独立した細小血管障害の増悪因子であることが明らかになった。アンジオテンシンⅡ(AⅡ)は腎症の発症に大きく関与しており、腎症に対するレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の効果は当初はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)によって、また近年はAⅡ受容体拮抗薬(ARB)によって次第に明らかにされてきた。

大規模試験によりACEIの腎機能低下の抑制(腎保護作用)を最初に明らかにしたのは1型糖尿病におけるLewis study³⁾である。彼らは顕性蛋白尿を呈し血清クレアチニンが2.5 mg/dL未満の症例409人を対象にACEIであるcaptoprilを投与し、コントロール群との間に血圧の差は認めなかったが、captopril群では血清クレアチニンが倍になるリスクが有意に抑制できた。すなわちACEIには血圧を介さない効果が初めて証明された。その後、1型糖尿病に対してはACEIは腎機能の低下を抑制できる結果が得られたがわが国の大多数を占める進行した2型糖尿病に対してはエビデンスに乏しかった。

3 ARB による効果

最近 ARB による 2 型糖尿病性腎症に対する効果が次々と明らかにされてきた。MARVAL⁴⁾と IRMA2⁵⁾は早期腎症を対象としたもので、ARB のアルブミン尿減少効果を判定したものである。MARVAL においては、valsartan 群と amlodipine とは同等の降圧効果であった。しかし、尿中アルブミンの低下率は amlodipine 群においては 8%であったが valsartan 群においては 44%であり、有意にアルブミン尿排泄抑制効果を認めた。また尿中アルブミン正常化率は、valsartan 群で 29.9%、amlodipine 群で 14.5%と valsartan 群で有意にアルブミン尿正常化を認めた⁴⁾ (図 1)。すなわち 2 型糖尿病において ARB により寛解が得られた。

IRMA2 においては高血圧を合併する早期腎症患者を 2 年間観察したものであるが、irbesartan 群はプラセボ群に比し、顕性腎症への移行を有意に抑制していた。また高用量 (300 mg) 投与群において低用量 (150 mg) 投与群よりも有意に抑制しており、この幅の投与における用量依存性を示唆するものである⁵⁾。以上の 2 つの試験より ARB は早期腎症において微量アルブミン尿抑制効果を認め、症例によっては顕性腎症への進行を抑制するのみならず、アルブミン尿を正常化させる可能性を示した。

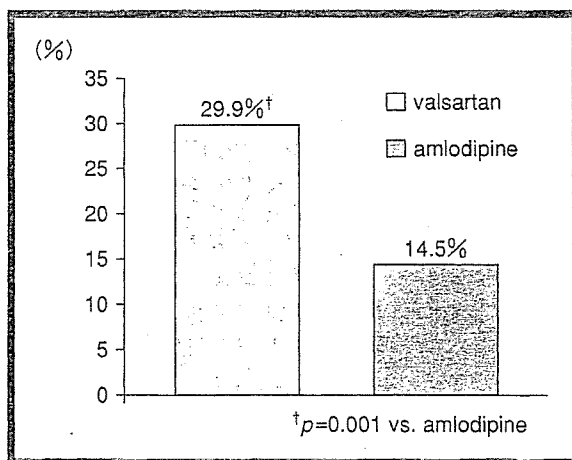


図 1 MARVAL におけるアルブミン尿正常化率

*UAER < 20 μ g/分と定義する。

[文献 3)より引用]

RENAAL⁶⁾と IDNT⁷⁾とは顕性腎症患者を対象としたもので、蛋白尿が 0.5 g/日以上で血清クレアチニン値が 1.5~3.0 mg/dL といずれも中等度腎機能が低下した症例で、病期分類でいえば 3B から 4 期の患者である。RENAAL では losartan を従来の高血圧治療 (Ca 拮抗薬、利尿薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、中枢神経作用薬) に加え血圧はプラセボ群と同等に平均 3.4 年間追跡した。蛋白尿はプラセボ群においては増加したが、losartan 群では 35%低下した。losartan 群では血清クレアチニンが 2 倍になるリスクは 25%有意に低下し、末期腎不全への移行を 28%有意に減少させた。

IDNT においても irbesartan 投与により、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全、死亡といった複合エンドポイントを有意に抑制した。すなわち ARB は糖尿病性腎症の進展を抑制することが明らかとなった。

4 アンジオテンシン II 抑制による糖尿病性腎症の remission / regression は可能か？

Remuzzi 一派は非糖尿病性腎症患者を対象とした REIN follow up trial⁸⁾にて ACEI の長期間の持続投与により、より効果がみられることを報告し、さらにそれらの症例の中には、低下していた腎機能が改善するものがみられ remission と報告した。それでは糖尿病性腎症においてはどうかだろうか？

Lewis study の継続的な 4 年間の観察⁹⁾によると 1 型糖尿病の captopril 群でネフローゼ症候群を呈していたのは 108 名でその中で 8 名がネフローゼ症候群が寛解し腎機能の増悪もみられなかった。ネフローゼ症候群の寛解した 8 例と寛解しなかった 100 例の違いを検討してみると寛解群は血圧が平均 119/76 mmHg で寛解しなかった群の 143/85 mmHg に比較して有意な血圧の低下を認めた。Lewis study においては ACEI は血圧を介さないで腎保護作用のあることを示したが、その後の継続観察により、血圧の厳格なコントロールがより強い腎保護作用を発揮することが明らかとなった。

5 ACEI と ARB の併用

ACEI も ARB のいずれも A II の抑制という共通の作用を有するが、作用機序には相違点がある。ACEI は ACE を阻害して A I から A II の生成経路を阻害するが同時にブラジキニンの不活性化を阻害する。ARB は ACE 以外によって生成されるすべての A II を阻害できる。また A II 受容体は 1 型受容体と 2 型受容体があり、ARB は 1 型受容体を阻害する。A II の主な作用は 1 型受容体を介して働いているが、ARB によって 1 型受容体を阻害すると 2 型受容体が up regulate されて、2 型受容体の作用が発揮される可能性が指摘されている。したがって ACEI と ARB の併用でより強い A II の阻害が期待される。

COOPERATE Study により Nakao ら¹⁰⁾は IgA 腎症をはじめとする他の腎炎では ACEI と ARB の併用効果は各々の単独よりも、蛋白尿減少効果が強く末期腎不全への移行も少なくより腎保護作用の強いことを証明した。糖尿病性腎症に対しては Mogensen らは CALM study¹¹⁾において高血圧を伴う 2 型早期腎症 199 例において ACEI と ARB は血圧とアルブミン尿に対しては両群とも同等の効果が認められ、両薬の併用によりアルブミン尿のより強い抑制効果が認められた。

6 血圧の厳格なコントロールによる腎症の寛解

最近 Hovind ら¹²⁾は 1 型の糖尿病性腎症 309 人を prospective に解析した。1 年間以上にわたりアルブミン尿が 200 $\mu\text{g}/\text{分}$ 以下で少なくとも前値より 30% 以上低下したものを remission, 1 年間の GFR の低下が生理的である 1 mL/分以下を regression と定義した。血圧により 5 群に分け 7 年間観察したところ、血圧が低い群ほど remission, regression の割合が多かった (図 2)。正常血圧群で 14 人中 10 人が remission した。また ACEI の使用による差は認められず血圧を長期間積極的にコントロールすることにより、ACEI を用いなくとも蛋白尿が消失したり、腎機能低下の抑制が可能であったと報告している。

Perkins らは¹³⁾1 型糖尿病早期腎症 386 人を前

2 年度より 50% 以上のアルブミン尿の低下を remission と定義して、経過を 2 年ごと計 6 年間検討した。6 年間の経過中に 58% に remission が認められた。しかし、remission には ACEI の使用とは関連がなく収縮期血圧が 115 mmHg 以下では regression と相関しており厳格な血圧のコントロールが最も重要である。なお、regression は HbA_{1C} とコレステロール・中性脂肪の脂質とも独立して相関をしていたので血糖・脂質のコントロールも重要である。

7 2 型糖尿病性腎症に対する集約的治療

1 型糖尿病では前述のように血糖と血圧の厳格なコントロールにより早期腎症においては高率に remission が認められるが、2 型においてはそこまで治療効果があがっていない。2 型糖尿病においては肥満患者が多く、高血圧に加え、高脂血症等の metabolic syndrome を背景としている場合が多く単に血圧、血糖のコントロールだけでは治療の限界がある。こういった視点に立ち最近 Steno のグループより微量アルブミン尿期の 2 型糖尿病に対する積極的な治療成績^{14,15)}が報告された。この研究では血圧を厳格にコントロールするのみならず、血糖と高脂血症に対する治療や aspirin や抗酸化薬 (ビタミン C・E) 等を用いて多くの進展因子を同時に治療することにより、従来の標準的な治療に比して腎症の進展をさらに抑制できるとした。この研究では医師のみならず、看護師・栄養士・運動療法士等のコメディカルがプロジェクトチームを作り、禁煙・脂肪 30% 以下の食事・30 分の運動を週に 3~5 日を指導するなど積極的に生活習慣に介入した。集約的治療によりアルブミン尿をはじめとするミクロアンギオパチーのみならず生命予後とも密接に関係する心血管系の合併症を有意に抑制した。

わが国においても赤井らは Steno グループと同様な集約的治療により顕性腎症に対してもネフローゼ症候群の寛解を報告している¹⁶⁾。

爆発的に増加している 2 型糖尿病性腎症に対しては糖尿病性腎症の抑制のためには、個人個人

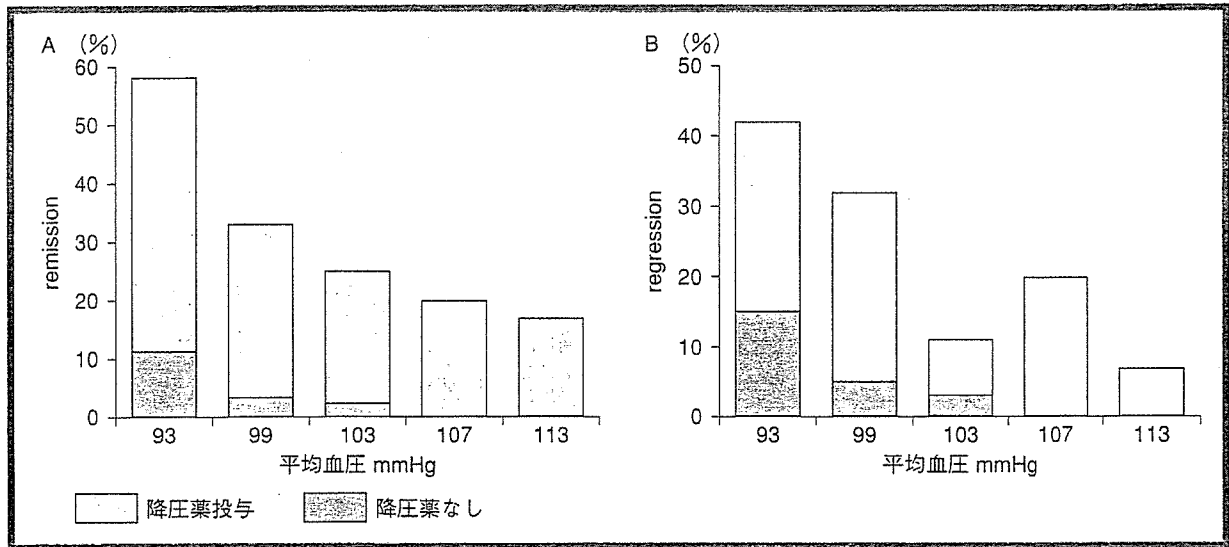


図2 平均血圧による remission (A) と regression (B) の割合

[文献 11]より引用]

の生活習慣に踏み込み、食習慣の改善と運動習慣を身につけライフスタイルを改善したうえで、血糖に加え厳格な血圧のコントロールにより、腎症の寛解を目指した治療を心がけるべきである。

— 文 献 —

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2003年12月31日現在), 日本透析医学会, 東京, 2004
- 2) Fioretto P et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* **339**: 69-75, 1998
- 3) Lewis EJ et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **329**: 1456-1462, 1993
- 4) Viberti G, Wheeldon NM: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **106**: 672-678, 2002
- 5) Parving HH et al: The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**: 870-878, 2001
- 6) Brenner BM et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 861-869, 2001
- 7) Lewis EJ et al: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 851-860, 2001
- 8) Ruggenenti P et al: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* **352**: 1252-1256, 1998
- 9) Hebert LA et al: Remission of nephrotic syndrome range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int* **46**: 1688-1693, 1994
- 10) Nakao et al: Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized control trial. *Lancet* **361**: 117-124, 2003
- 11) Mogensen CE et al: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes. *BMJ* **321**: 1440-1444, 2000
- 12) Hovind P et al: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* **60**: 277-283, 2001
- 13) Perkins BA et al: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **348**: 2285-2293, 2003
- 14) Gaede P et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* **353**: 617-622, 1999
- 15) Gaede P et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Lancet* **348**: 383-393, 2003
- 16) 赤井裕輝ほか：多角的強化療法による糖尿病性腎症の寛解. *Annual Review 腎臓* 2002, 伊藤克己ほか編, 中外医学社, 東京, p250-257, 2002

トピックス

I. 腎障害の評価と診断法

5. 腎疾患ネットワークによるデータベース構築

山田 研一 柏原 英彦

要 旨

わが国は未曾有の高齢化社会を迎え、特に糖尿病、腎硬化症といった高齢者の腎不全予備軍が増大しつつある。透析患者は20万人を越え、10年以上透析者が25%を占めるにいたり、長期透析合併症の増加も顕著であるが、腎移植は低迷を続け、わが国の腎不全医療は医学的、社会的、経済的にも深刻な問題を抱えている。これに対して、国立病院・療養所による全国規模での腎疾患ネットワークが組織され、腎疾患発症予防と腎不全への進展阻止および腎不全患者QOL (quality of life) 向上にむけての、腎疾患（糖尿病性腎症、慢性腎炎（特にIgA腎症）、腎透析、腎移植）患者のデータベース（基本情報、経過情報、固有情報）および腎病理支援システムの構築が開始された。〔日内会誌 93：886～895, 2004〕

Key words：腎疾患ネットワーク、糖尿病性腎症、IgA腎症、腎透析、腎移植、データベース構築

はじめに

わが国は急速な生活習慣の欧米化に伴い、疾病構造の変化を認め、成人病型疾患の急増を認めている。特に糖尿病性腎症や腎硬化症進展による腎不全・透析は急増し、新規透析導入患者数は、1998年以後糖尿病性腎症が第1位のまま、増加の一途である。

わが国の慢性維持透析人口は約21万人に達し、その医療費は日本の総医療費30兆円の約3%強に達している。腎疾患医療の量的・質的变化に加わえ、医療経済的にも大きな問題となってきた。

このような状況の中で、腎疾患の疾病構造、発症、進展に対する病態特性や医療内容に関し、更に末期腎不全医療内容にまで及ぶ、一貫

した全国規模でのデータベース構築は日本ではまだなされていない。

最近、全国規模で存在し、地域の中核病院でもある国立病院・療養所での腎疾患ネットワークを活用したデータベース構築が、一つのモデルとして開始された。その概説とともにデータベースより得られた成果の一部を報告し、批判を受けたい。

1. わが国の腎疾患医療の現状と特徴

2002年末での慢性維持透析患者総数は229,538人になり、新規透析導入患者は10年間で約2倍の33,710人に達し、導入者年齢も平均で64.2歳（1983年は51.9歳）と高齢化している。導入の原疾患は、1998年より糖尿病性腎症が第1位で、12,630人；37.5%を占め、第2位は慢性腎炎の10,309人；30.6%、第3位は腎硬化症の2,536人；7.5%になっている（図1, 2）。一方導入後の1年、5年、10年生存率は各々、87.7%、60.9%、

やまだ けんいち：国立病院機構千葉東病院
かしわばら ひでひこ：聖隷佐倉市民病院

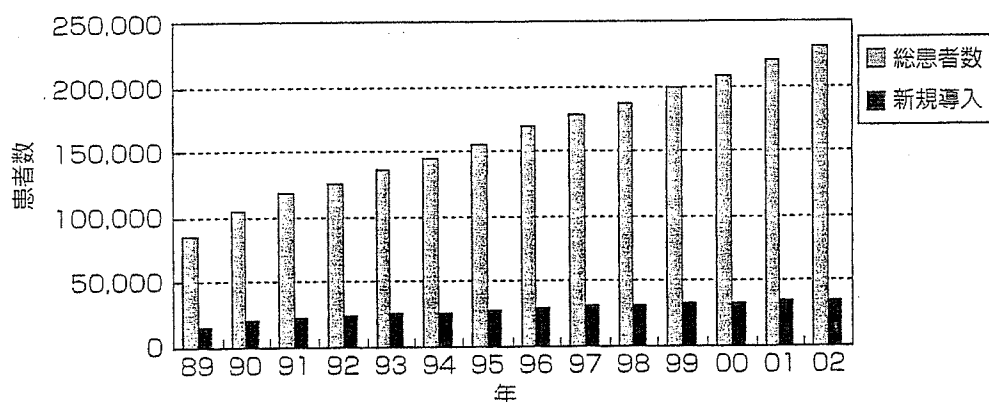


図1. 透析患者総数および導入者数

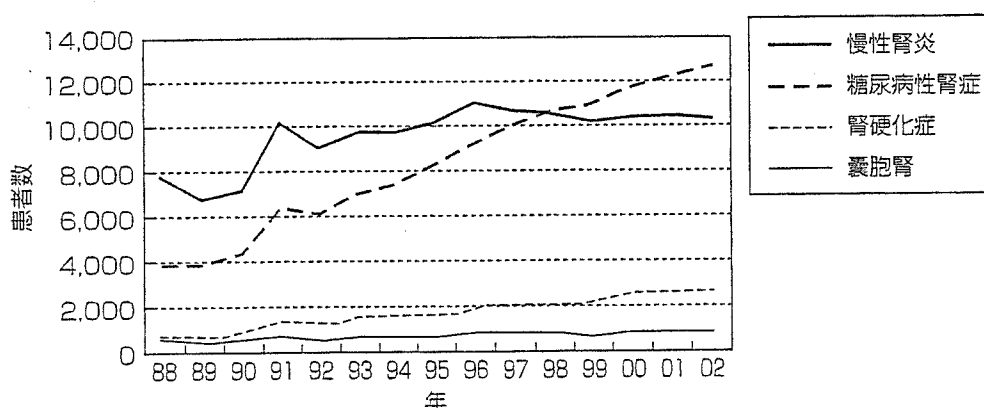


図2. 新規導入者の原疾患推移

39.1%と良好なまま推移している。

末期腎不全の根治療法である腎移植は、2002年末までに、約12,000例が行われたが、最近3年間の年平均腎移植総数はわずかに710例前後である。ちなみに、2002年の腎移植実施症例総数は756例、内、生体腎移植は634例(83.9%)、献腎移植のうち心臓死が112例(14.8%)、脳死体腎が10例(1.3%)である(図3、表)。

1) 腎疾患発症予防と腎不全への進展阻止の対策と課題

透析導入の最大原因である糖尿病性腎症と慢性腎炎(特にIgA腎症)及び腎病理診断支援について現況を述べる。

(1) 糖尿病性腎症

平成14年現在、本邦における疫学的推計によ

る糖尿病患者は740万人(総人口の約5.8%)とされている。同腎症透析患者は61,194人(2002年)とされている。しかし、その間の病期である微量アルブミン尿症、糖尿病性顕性腎症期、更に保存期腎不全期の患者の全国レベルでのデータは本邦には全くないのが現状である。ある特定地域の病院ベースのデータから、微量アルブミン尿症は100万人以上、糖尿病性顕性腎症は80万人、同保存期腎不全患者は約5万人と推定された(平成9年厚生科学)。しかしこれはpopulation-basedではなく、疫学的信憑性に欠けるものがある。本邦での同症に対する医療政策指針を打ち出す上で、重要な情報がなく、大きな問題を抱えていると言わざるを得ない。

次に、糖尿病性腎症の発症予防・進展防止に

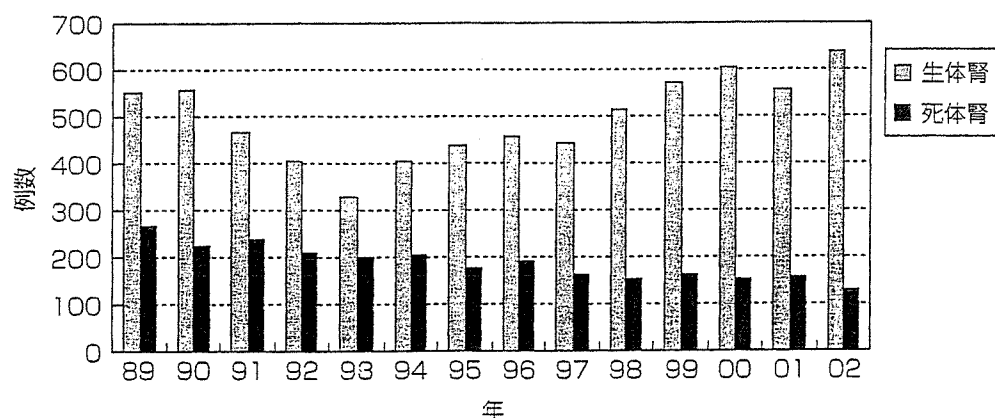


図3. 腎移植数

表. 2002年の腎移植実施症例数

	腎移植件数
生体腎	634 (83.9%)
献腎	112 (14.8%)
脳死体腎	10 (1.3%)
計	756 (100.0%)

関する治療戦略上で、血糖管理の重要性は本邦からも「熊本スタディー」等で報告がある。血糖管理や腎保護薬の重要性が示唆されているが、近年、微量アルブミン尿症の進展抑制に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の意義(IRMA)、顕性腎症進展に対するARBの意義(IDNT, RENAAL)について、また蛋白尿に対してABCD, MARVAL study等で、EBM (evidence based medicine)として示されている。これらの大規模試験はすべて欧米のものであり、日本ではシングルセンターからの小規模な成績は数多く提示されているが、少なくともこの小さな日本から、全国的規模での確かなEBMとしての成績はまだないのが現状である。更に、同腎症に対する食事療法の重要性が示唆されているが、特に蛋白制限食や低蛋白食の意義と有効性については、まだ多くの問題が残されている。最近のMDRD研究においても低蛋白食の有効性については、有意は認められるもmarginal effect

であった。

本邦で低蛋白食事療法を積極的に行っているシングルセンターでの成績では、その有効性を報告しているが、ランダムイズ・コントロール試験(RCT)にて行った臨床成績でないのは残念である。本邦での「米飯を中心にした日本食」による低蛋白食療法の、全国的規模での有意性はまだ証明されていないのが現状である。糖尿病性腎症に対する食事療法は、一定の施設であれば、治療法としてどこでも可能なしかも有効な治療手段でなければならない。また食事療法は、常にそれが適正に行われているかどうか、検証が必要である。本邦で同腎症に対する、一般的でかつ有効な食事療法の開発が望まれる。

糖尿病性腎症の場合、治療方針を誤まれば、5～10年で透析に移行し予後が悪い事が認められている。本邦における糖尿病性腎症に対して、①治療管理(血糖・血圧・食事)が十分でなく、指針達成率が低い為、早期発見・治療が徹底されていない(これは顕性腎症期での糖尿病専門医と腎臓病専門医間での連携(治療方針を含めた)が不十分な点も考慮する必要がある)。②多彩な病像を呈する臨床病態の十分な解明がされていない。③オーダーメイド医療を含めた進展防止の為の適正に検証された十分な治療指針がない。④高齢者糖尿病(腎症)への治療管理指針がないなどの問題を抱えている。

これに対して、本腎疾患ネットワークでは、糖尿病患者の自己管理、教育システムのモデルを作成することにより、全国規模での糖尿病性腎症進展予防を目指して、腎疾患患者データベースに新たな分子生物学的パラメータ (collagen IVなど)、食事・栄養管理情報、腎生検病理組織診断、画像診断所見を加えることにより、複雑な腎症病態を解明し、更に疾患感受性・薬剤感受性遺伝子などの情報解析により、糖尿病性腎症進展防止のための適正なオーダーメイド治療が行えるように企画されている。また、動脈硬化性合併症を強く有する高齢者糖尿病および腎症患者の治療および自己管理基準を作成することも目的としている。

(2) IgA腎症

検尿で糸球体性の持続性顕微鏡的血尿を呈し、蛋白尿、血清IgA高値を示し、腎組織でメサンギウム増殖性変化とメサンギウム領域へのIgA沈着を特徴とするIgA腎症は、わが国のいわゆる「慢性糸球体腎炎」のなかで最も頻度が高い腎炎である。腎生存率は10年で85%、20年で61%と予後不良であることが、厚生省進行性腎障害班研究で明らかになった。しかし、①真の原因・病因が十分解明されていない、②病理・病態が多彩な像を呈し、治療に則した病理診断 (活動性、進行度など) 基準が十分に確立しているとは言えない、③治療法として、ステロイド療法の有効性は認められるも、具体的な適応基準は十分確立されたとは言いがたい (適応、初期量、維持量、期間等)。本邦から、腎保護の観点から、ACE阻害薬+アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の進展抑制に対しての有効性が、EBMとして報告されるも (cooperate study)、シングルセンターでの報告が多い。その他の治療法として、免疫学的治療法として、免疫抑制薬 (シクロスポリン、MMF (ミコフェノール酸モフェテル) 等) や、扁桃腺摘出術、また非免疫学的治療法として、EPA (eicosapentaenoic acid) 投与や食事療法等の報告があるも、シングルセン

ター報告であり、RCTされていない報告が多く、今後はネットワーク研究として多施設共同のprospective study (RCT) が望まれる。④小児領域では、16歳以後の十分なfollow up体制が組織体として出来上がっていない。従って、腎障害の進展経過が不明な点が多い。

本疾患は新規透析導入者の約5,000人以上を占めることなどの事実から、腎不全予防の観点での確な病態の把握と進行性の予測、長期的な腎機能保持のための治療法の確立が急がれる重要な疾患と位置づけることができる。本腎疾患ネットワークにおいても、IgA腎症を当面のネットワーク医療と位置づけて、腎生検適応、ネットワーク内での病理組織診断の一元化の体制を図り、腎障害度に応じた共通治療の体制を整えて、腎不全予防のための標準化治療法を作成することを目的とした。

(3) 腎生検病理診断支援

病理診断の進歩は、組織病型と臨床病態を結びつけ、monoclonal抗体の応用、分子生物学的手法による*in situ* hybridization法の応用で、局所病態が解明されつつある。しかし、近年の臨床病理研究は、分子病理学的方向に向い、臨床現場に還元できる病理学の、特に臨床腎病理への指向が薄れていると危惧を感じざるを得ない。

腎臓病診断の基本である腎生検病理診断においては、①腎生検材料の処理と診断には専門性が求められるにもかかわらず腎病理専門医が不足している、②定性診断が主で、治療法選択のための活動性 (activity index) や予後規定の進行度 (staging) 情報など、病情報が十分活用されていない、③臨床データの推移、治療法と効果、病理像の検討など病理医と臨床医の連携が不足している、④地域の偏りなどのため、十分な症例が集まらず統計解析ができない、などの問題が指摘されている。

本腎疾患ネットワーク参加12施設においても、腎病理専門医は2名と少なく、他施設は商用検査センターまたは大学病院など関連施設におい

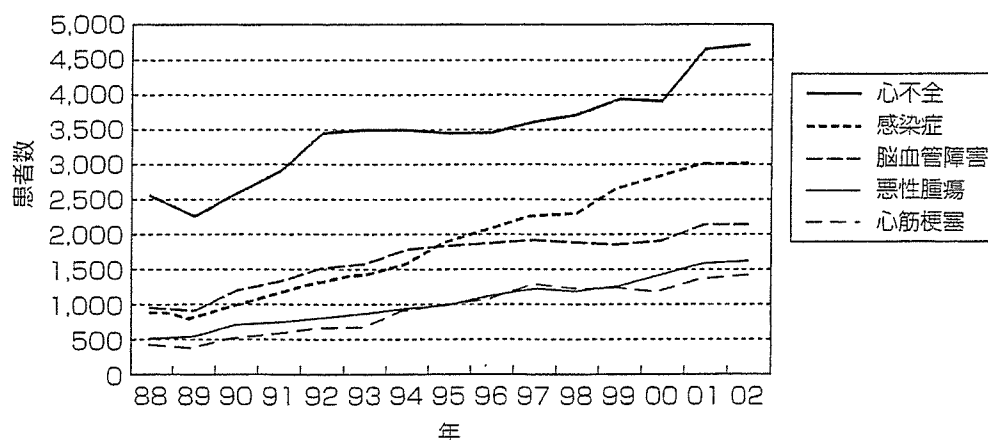


図4. 透析患者死因推移

て標本作製あるいは診断支援を受けている。千葉東病院では、委託業務として光顕用染色(HE, PAS, PAM, Massonなど)・蛍光抗体・電顕までの腎病理標本作製、治療法選択を含めた病理診断支援、臨床病理診断の技術を身につけさせる教育研修を行っている。今後は、ネットワーク上に構築した腎病理カンファレンスシステムをも活用して腎病理の標準化にむけた診断支援を推進してゆく。

2) 腎不全医療の現状と問題点

治療の効なく、末期腎不全になった患者に対しては、透析療法や腎移植(臍・腎移植)療法がオプションとしてある。

(1) 透析療法

慢性維持透析人口の増加とともに、医療費の抑制が打ち出され、患者の自立と在宅医療技術の開発が求められている。10年以上の透析患者が25%以上を占めるようになり、高齢化とともにリスクの高い糖尿病性腎不全による透析導入の増加、またその合併症の増加は、顕著であり、それらによる死亡者数は年々増加し、19,077名(2002年)に達している。死因は心不全;25.1%, 感染症;15.9%, 脳血管障害;11.2%, 悪性腫瘍;8.5%, 心筋梗塞;7.4%の順である(図4)。このような状況の中で、ネットワーク機能を活用しデータベース構築により、①CAPD(continuous am-

bulatory peritoneal dialysis)療法主体の安全で効率的な在宅透析療法の開発、②心・血管系障害、透析骨症、悪性腫瘍に対する診断・治療法の対策、③ハイリスクに対する低侵襲性内視鏡的手術法の導入などを行い、情報発信を目指す。

(2) 腎移植

最近の移植領域の進歩は、①免疫抑制薬の開発にある。タクロリムス(FK506), MMF(ミコフェノール酸モフェチル), シロリムス(ラパマイシン), 抗IL-2レセプター抗体(抗CD25抗体), グスペリウムヒドロクロライド(DSG), 抗CD3モノクローナル抗体(OKT3)等の開発である。一方このような強力な免疫多剤併用療法による、ウイルス感染症(CMV(cytomegalo virus), ポリオーマ・ウイルス等)が新たな問題として出てきた。②生体腎移植ドナーのQOLを高める目的で、内視鏡下での腎摘出術の導入③更に, HLA(human leukocyte antigen)の血清学的検査から, class I(A/B抗原), class II(DR抗原)のDNA検査による精度向上が上げられる。

このような進歩により、短期成績は良好となるも、10年以上の生着率は50%以下であり、慢性移植腎障害(CAN)の問題が残っており、その診断と治療法開発が残されている。ネットワークによるデータベース構築により解決が期待される。

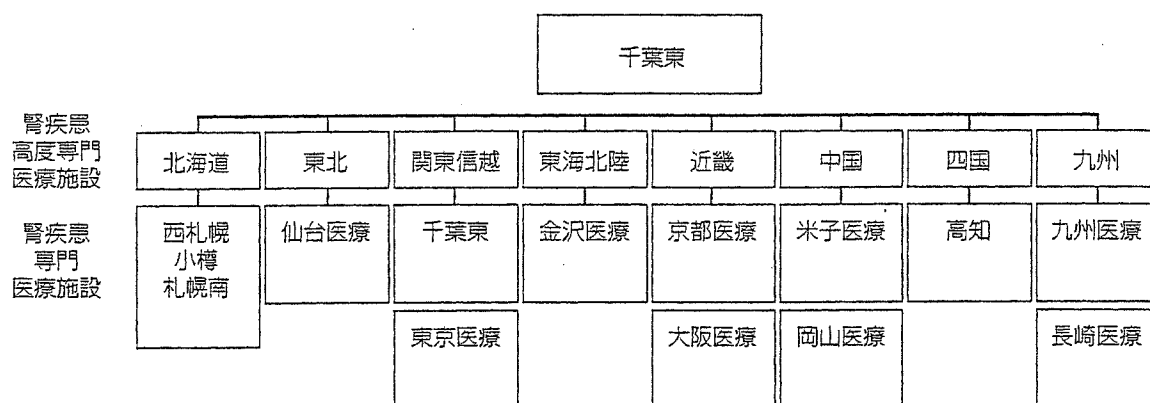


図5. 腎疾患ネットワーク病院構成

2. 腎疾患ネットワーク活動とデータベースの実態

1) 国立病院・療養所腎ネットワーク組織構成
国立千葉東病院（高度専門医療施設）を中心に、11 専門医療施設より構成される（図5）。

2) 腎疾患患者のデータベース登録

腎疾患患者の病理診断、検査データ、使用薬剤、合併症、予後などの診断情報を登録し、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て統計解析可能な治療支援環境を構築した。

プログラムはファイルメーカーPro5を用いて開発、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にて全データを保管、②経過情報は診療ごと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で見ることのできる形式で出力、などである。

データ項目は腎疾患において共通に必要なとする部分と各腎疾患で特異的に必要とする部分に分類して、患者基本情報・一般的な初診時情報など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、検査値の推移などを把握し、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（図6, 7）。

3) 腎病理カンファレンスシステム

腎病理診断の支援と標準化を目的に、腎ネットワーク参加施設をコンピューターネットワークにて接続して、掲示板式のカンファレンスシステムに画像付き症例を登録し、コメントを追加するシステムになっている。

仕様は、①画像ファイリング管理システムMulti Modality Manager (M.M.M)を採用し、Netscapeなどの標準的なWebブラウザによってシステムを構築、②コンピューターネットに接続されたパソコンならどこでもデータの参照とカンファレンスを可能とし、③登録症例は、コンピューターネット上の保守管理センター（国立国際医療センター内）設置の腎病理カンファレンスサーバ上で管理・公開、などとなっている。

画面構成は、症例に添付された画像の一覧を表示するサムネイル表示部、腎症例カンファレンスシステムへ登録する際、付加した症例の概要（臨床経過、検査データなど）、コメントなどのテキスト情報を表示する症例情報表示部、症例に対するコメント交換を一覧表示する症例コメント表示部、の3部から構成される（図8）。