

表 1. 患者背景 (1)

	バルサルタン群 (n=29)		エナラプリル群 (n=29)		P値
年齢[歳]	49.2	(2.6)	46.4	(2.7)	n.s
性[男性/女性]	16/13		18/11		
収縮期血圧[mmHg]	136.2	(2.4)	136.2	(2.0)	n.s
拡張期血圧[mmHg]	86.4	(1.6)	85.6	(1.7)	n.s
前降圧薬投与患者	13	(44.8%)	15	(51.7%)	n.s
Ca拮抗薬	12	(41.4%)	13	(44.8%)	n.s
利尿薬	1	(3.4%)	0	(0%)	
α 遮断薬	2	(6.9%)	2	(6.9%)	n.s
β 遮断薬	0	(0%)	4	(13.8%)	
α メチルドーパ	1	(3.4%)	0	(0%)	

表 2. 患者背景 (2)

	バルサルタン群 (n=29)		エナラプリル群 (n=29)		P値
観察期正常血圧患者	8	(27.6%)	8	(27.6%)	n.s
合併症・危険因子					
高脂血症	15	(51.7%)	9	(31.0%)	n.s
高尿酸血症	10	(34.5%)	11	(37.9%)	n.s
糖尿病	1	(3.4%)	0	(0%)	
喫煙	7	(24.1%)	8	(27.6%)	n.s
BMI	22.5	(0.6)	23.4	(0.5)	n.s
前投与薬					
ループ利尿薬	1	(3.4%)	0	(0%)	
高脂血症薬	4	(13.8%)	2	(6.9%)	n.s
尿酸降下薬	4	(13.8%)	4	(13.8%)	n.s
抗血小板薬	10	(34.5%)	10	(34.5%)	n.s
EPA	1	(3.4%)	3	(10.3%)	n.s

表 3. 患者背景 (3)

	バルサルタン群 (n=29)		エナラプリル群 (n=29)		P値
血清クレアチニン値[mg/dl]	1.0	(0.3)	1.1	(0.1)	n.s
クレアチンクリアランス[ml/min]	86.6	(6.5)	84.5	(6.8)	n.s
尿酸[ml/min]	6.6	(0.3)	6.9	(0.2)	n.s
尿蛋白排泄量[g/day]	1.2	(0.2)	1.3	(0.2)	n.s
0.5 ≤ < 1.0	11	(37.9%)	13	(44.8%)	n.s
1.0 ≤ < 2.0	13	(44.8%)	12	(41.4%)	n.s
2.0 ≤	5	(17.2%)	4	(13.8%)	n.s
1日蛋白摂取量[g/day]	58.5	(3.9)	59.5	(3.7)	n.s
尿中Na排泄量[mEq/day]	159.2	(17.7)	142.1	(13.1)	n.s
血清LDLコレステロール[mg/dl]	116.2	(6.8)	113.3	(5.6)	n.s
血清トリグリセリド[mg/dl]	147.2	(14.2)	158.9	(18.6)	n.s
血清カリウム値[mEq/L]	4.2	(0.1)	4.4	(0.1)	n.s

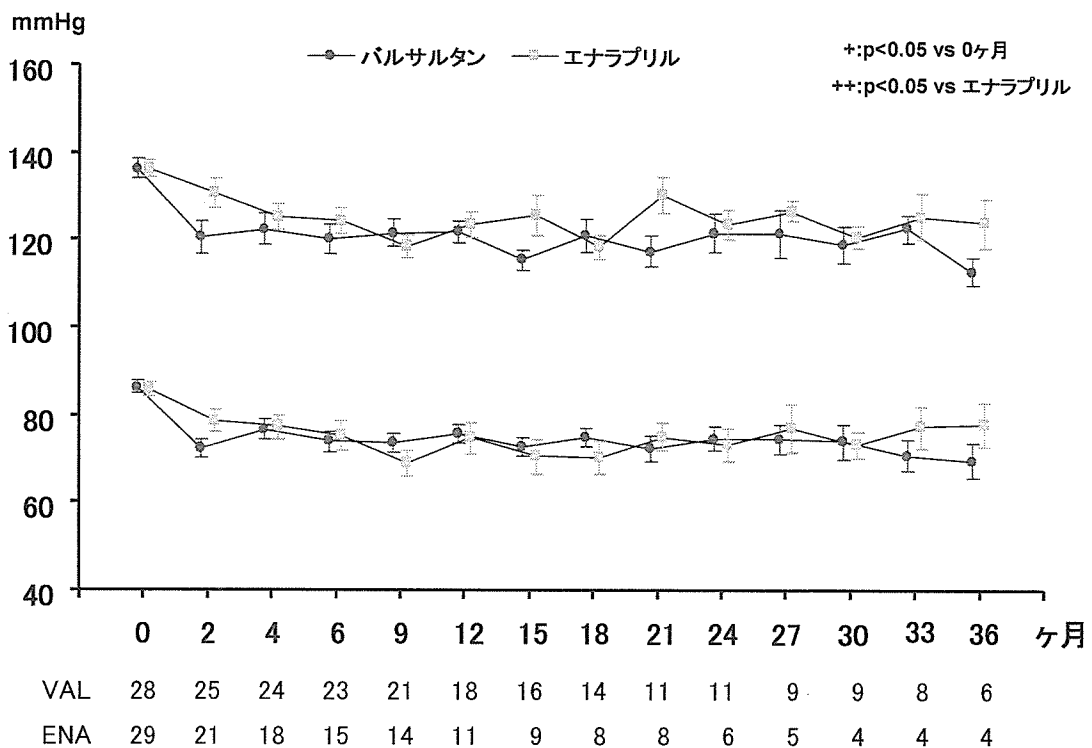


図1. 血圧の推移

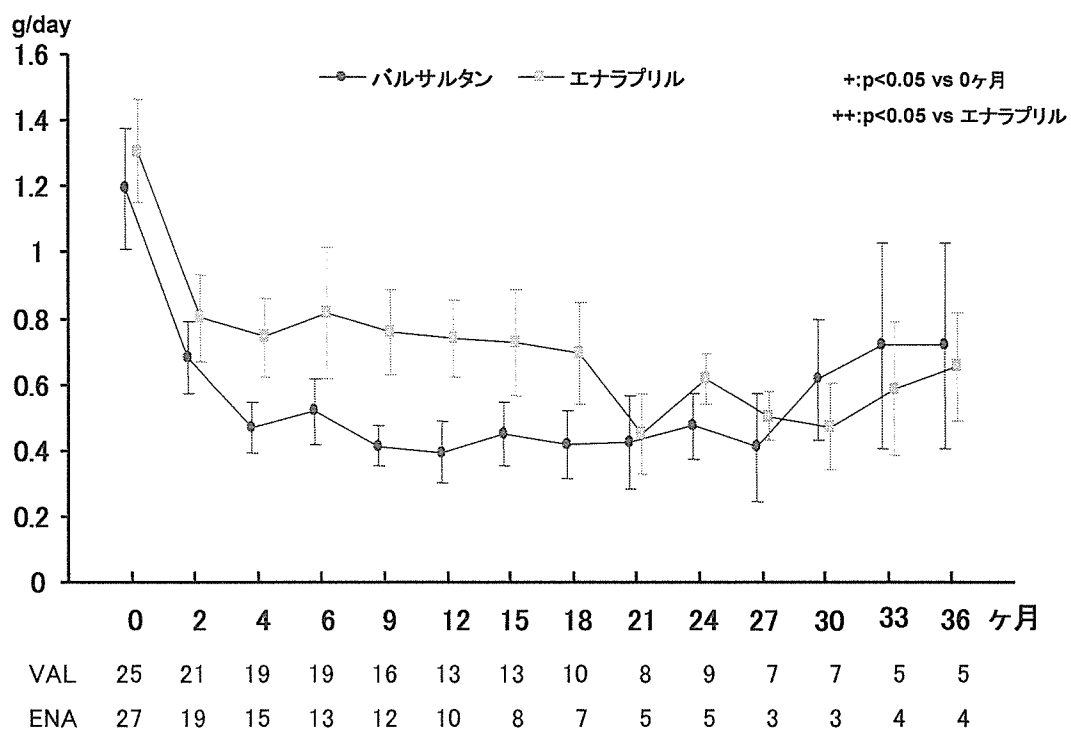


図2. 1日尿蛋白排泄量の推移

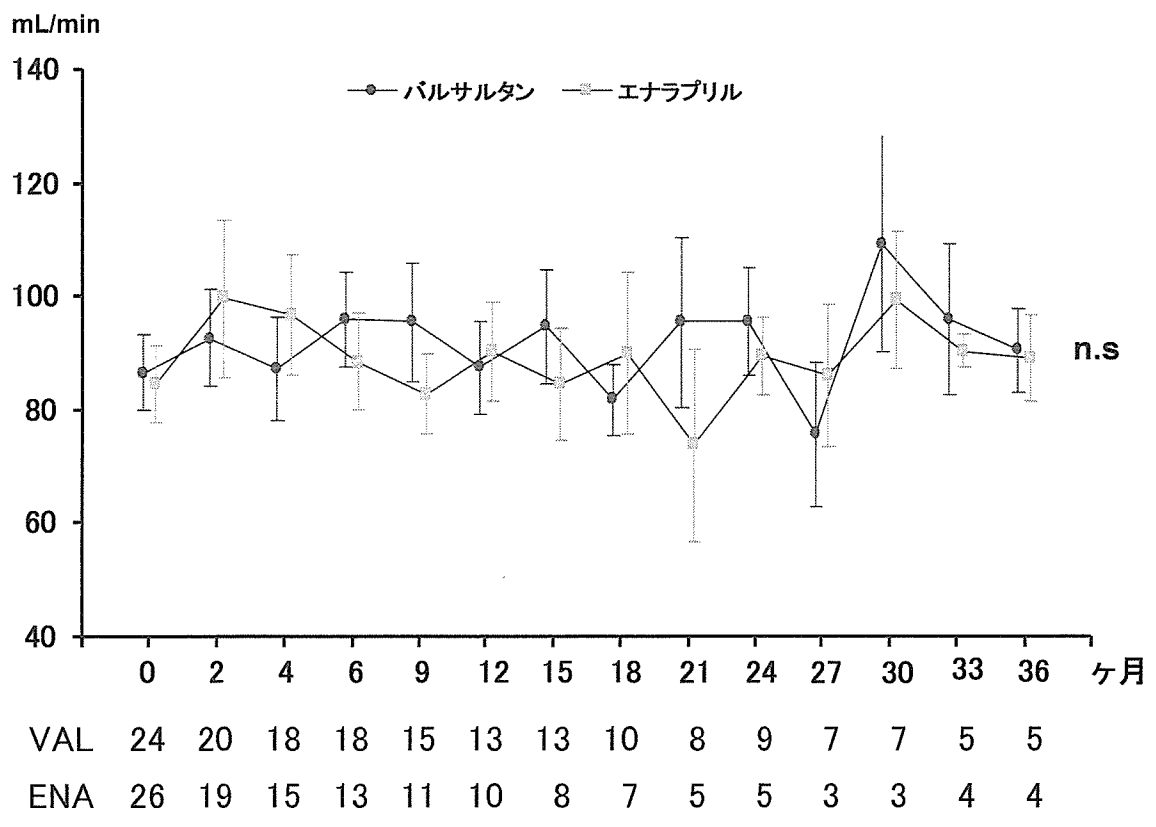


図3. クレアチニンクリアランスの推移

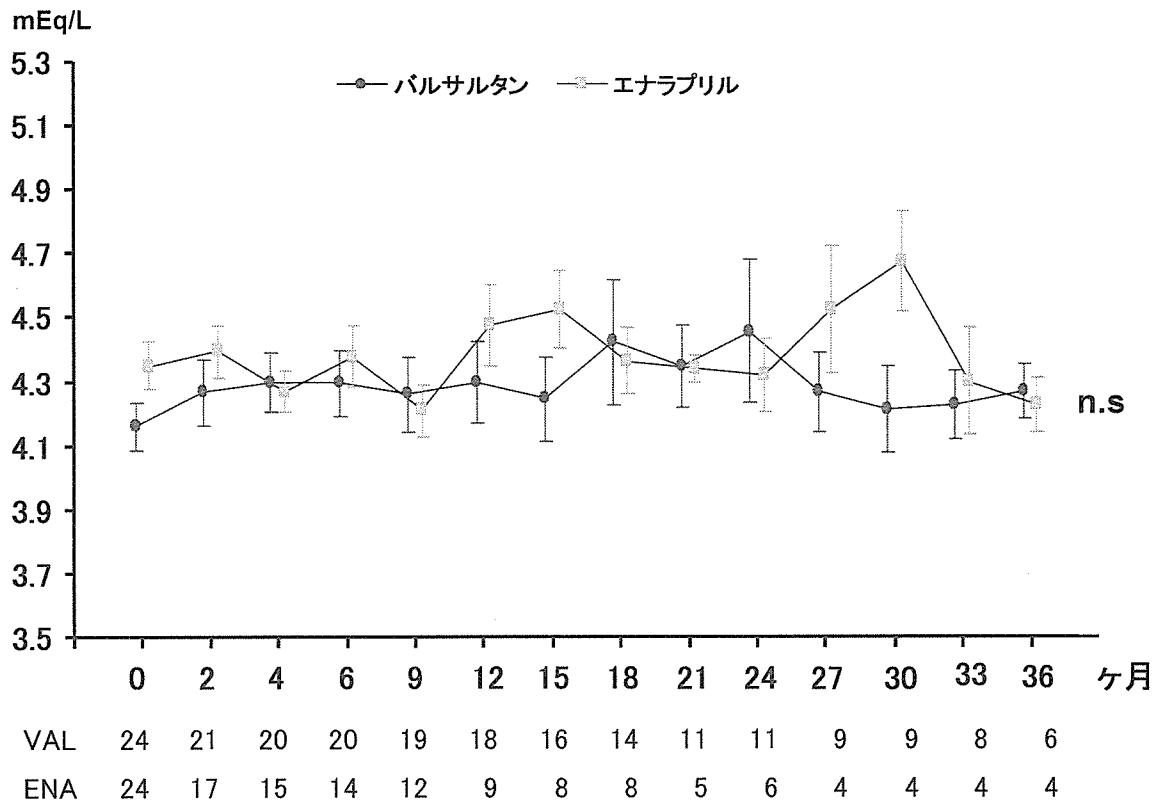


図4. 血清カリウム値の推移

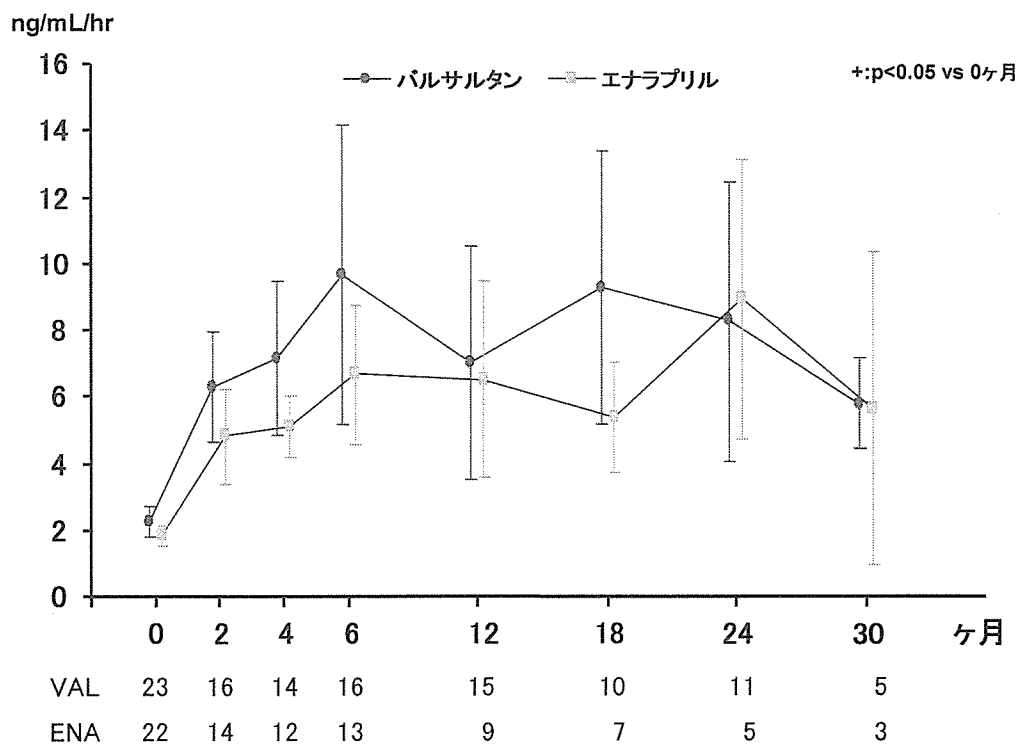


図5. 血漿レニン活性の推移

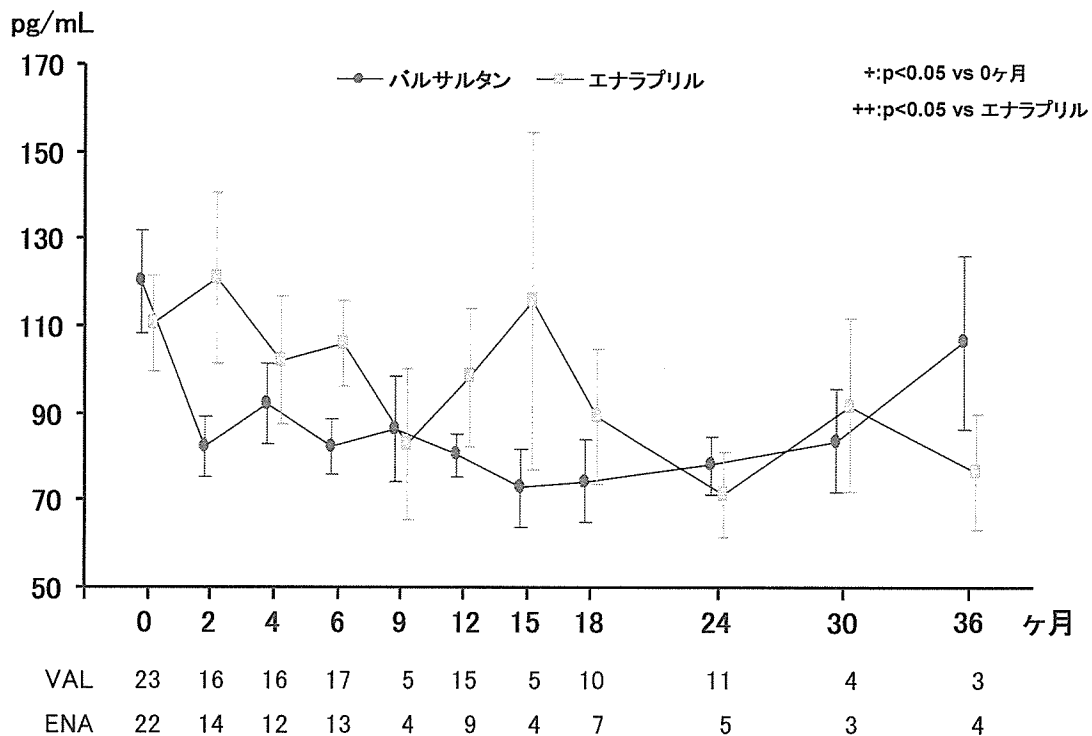


図6. 血漿アルドステロン濃度の推移

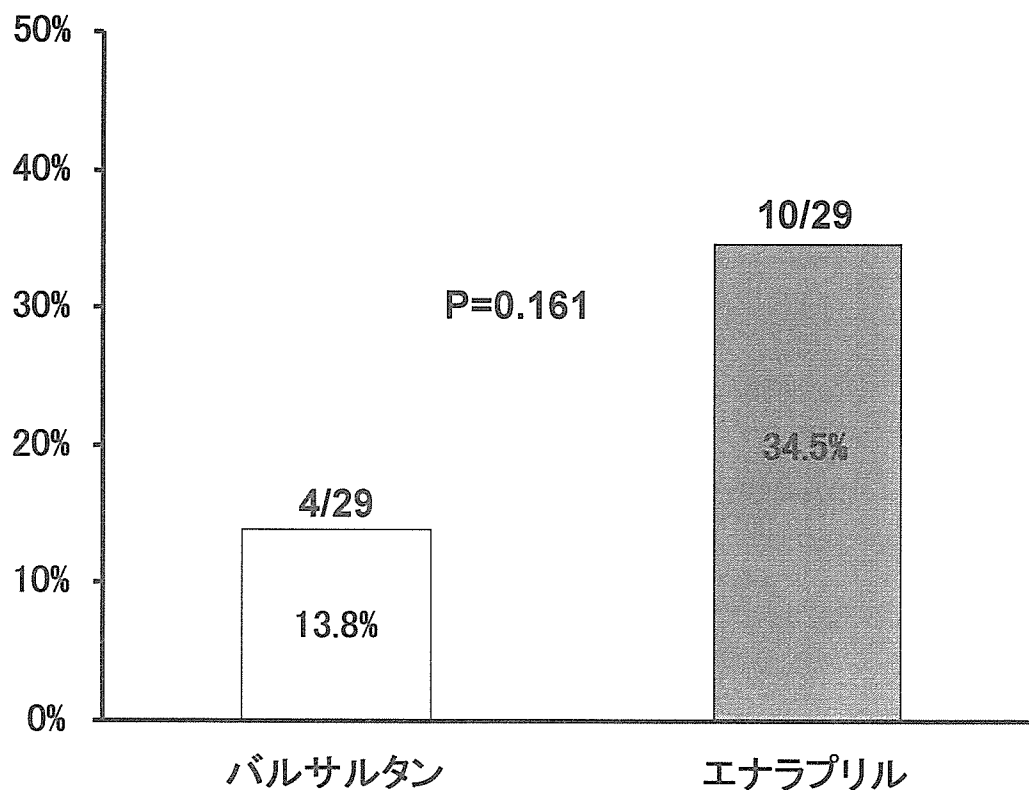


図7. 各群における中止・脱落例の割合

表4. 腎生検時の患者背景

症例数	218 例
性別	男性 104 例 女性 114 例
年齢	35.4±14.4 歳 (5~75 歳)
生検時期	1972年~2002 年

OR分類	良好群	比較的良好群	比較的不良群	不良群	
症例数	22	53	90	53	
生検迄の期間(月)	24.5±47.6	49.7±81.2	67.0±75.3	61.1±59.4	N.S.
年齢	25.7±14.8	31.6±15.6	37.4±13.9	39.7±10.9	$p < 0.001$
男性 (%)	11 (50)	28 (53)	43 (48)	22 (42)	N.S.
高血圧 (%)	4 (19)	10 (19)	26 (60)	30 (57)	$p < 0.001$
Cr (mg/dl)	0.75±0.18 (0.5~1.0)	0.84±0.29 (0.5~2.0)	0.89±0.23 (0.4~1.7)	1.21±0.78 (0.5~5.6)	$p < 0.001$
Ccr (ml/min)	109±30 (74~200)	93±28 (36~150)	89±29 (22~165)	71±31 (5~134)	$p < 0.001$
UA (mg/dl)	5.5±1.0 (4.2~7.7)	5.4±1.6 (3.2~8.8)	6.0±1.5 (2.7~9.1)	6.4±1.3 (3.9~9.7)	$p < 0.05$
尿蛋白 (g/日)	0.7±1.6 (0~7.6)	0.7±1.1 (0~7.5)	1.3±1.2 (0~6.2)	1.9±1.3 (0~6.9)	$p < 0.001$
観察期間 (年)	10.8±5.2 (5.2~24)	11.4±4.5 (3.3~22.6)	11.0±5.4 (3.6~34.0)	9.2±4.7 (0.3~21.7)	N.S.

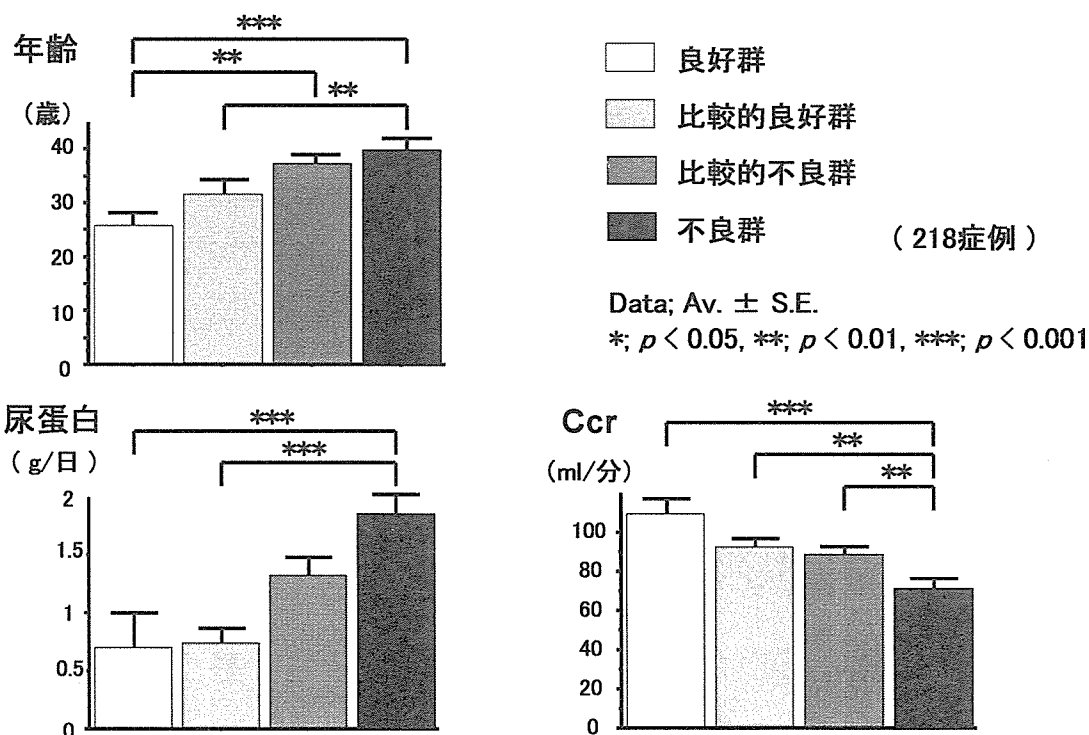


図8. IgA腎症の予後分類から見た腎生検時の臨床的背景

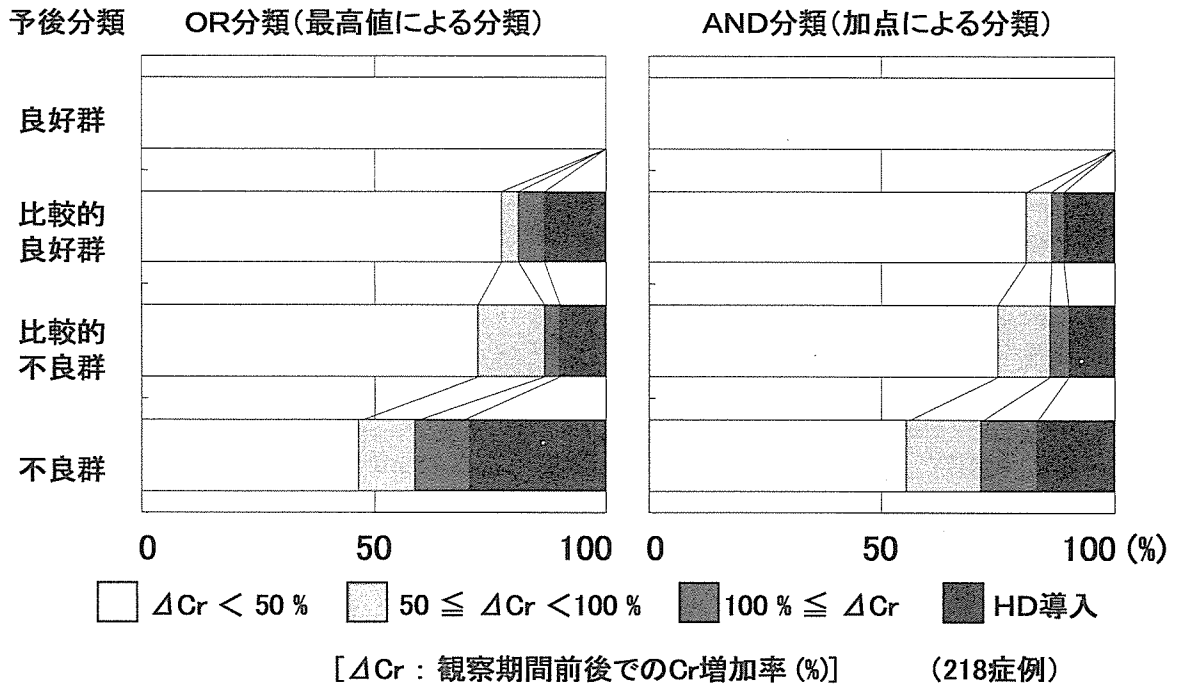


図9. 予後判定基準による分類と腎機能予後との関連

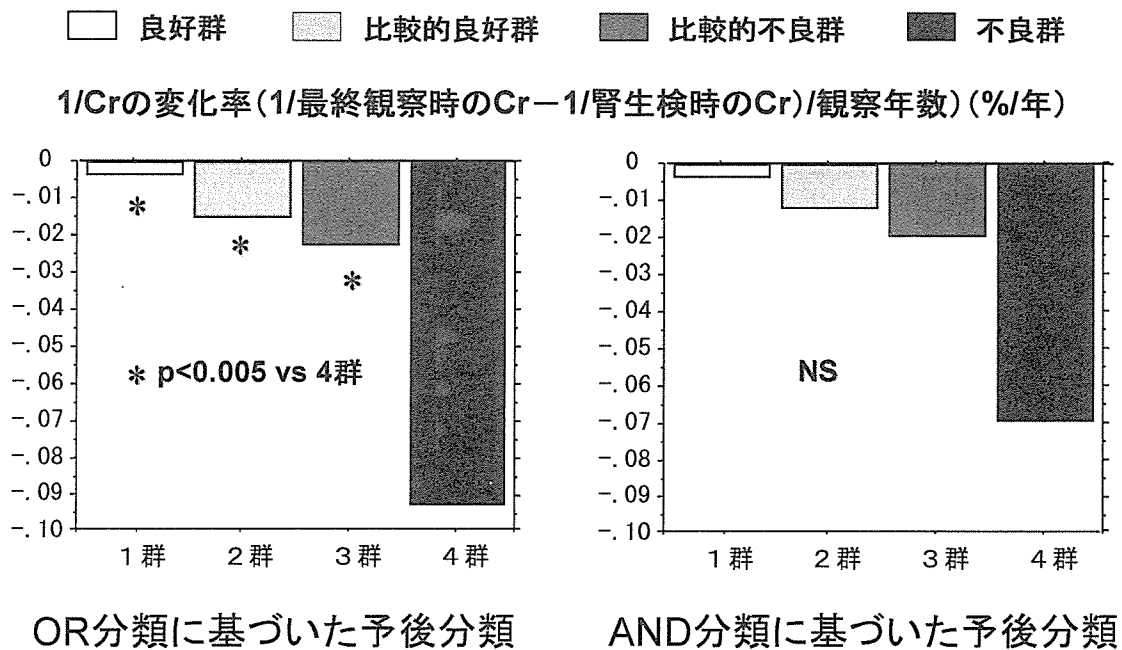


図10. OR分類およびAND分類による各群間での血清Cr値の逆数値(1/血清Cr)の変化率の比較

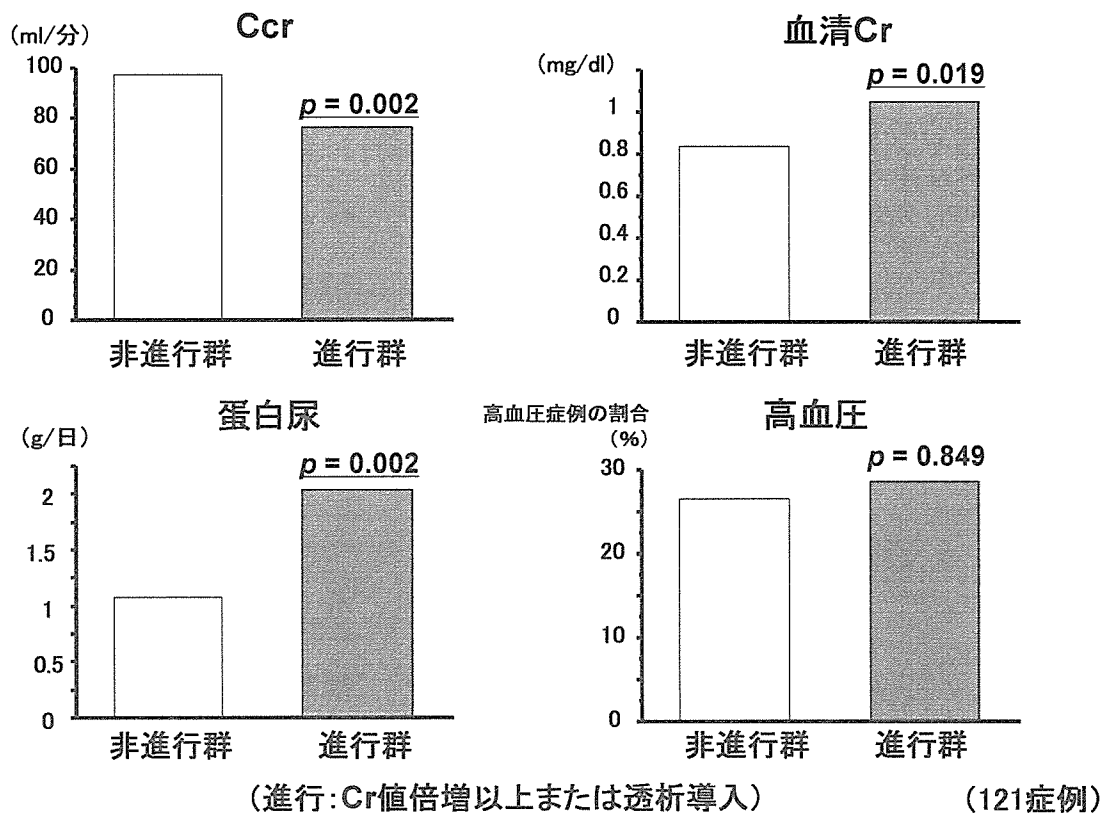


図11. 腎予後と腎生検時の臨床所見

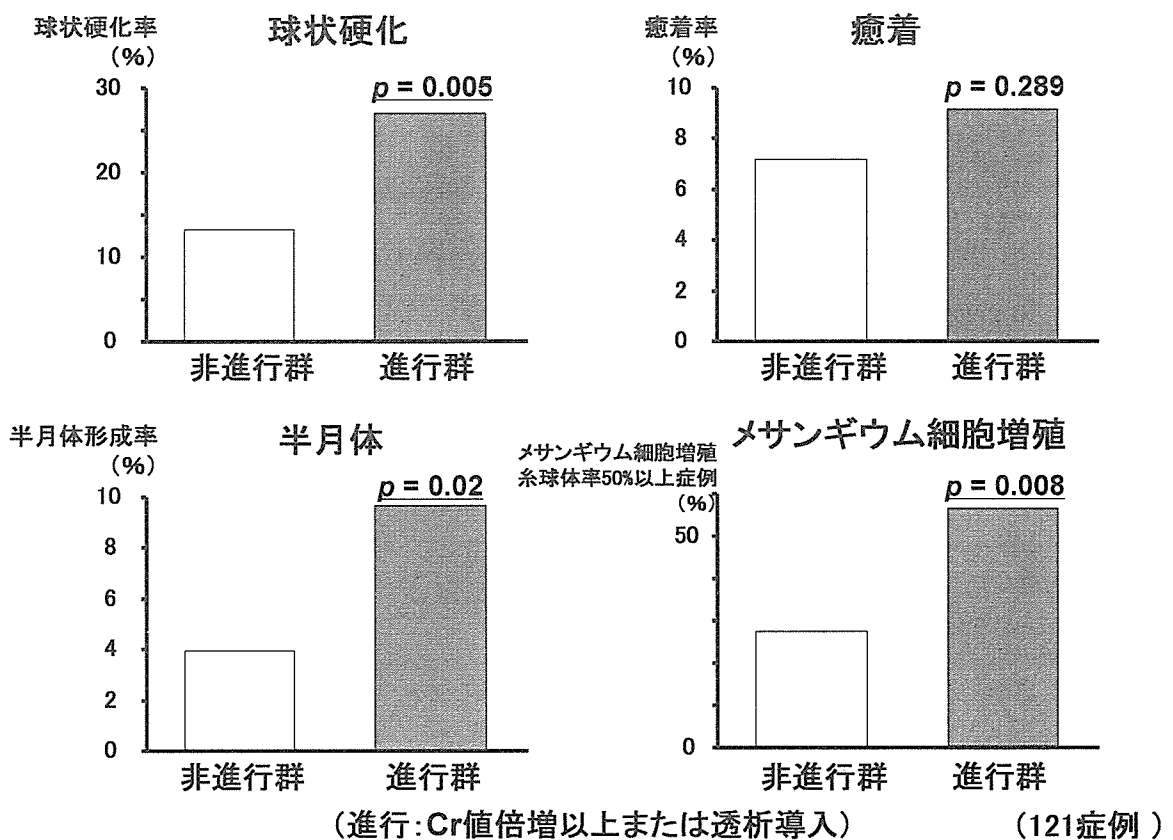


図12. 腎予後と腎生検病理所見

表5. 進行群のCoxの比例ハザードモデルによる解析

病理所見	Cox		単変量 (<i>p</i> 値)	臨床所見	Cox (<i>p</i> 値)	単変量 (<i>p</i> 値)
	モデル1 (<i>p</i> 値)	モデル2 (<i>p</i> 値)				
メサングウム細胞増殖	0.188	0.777	<u>0.008</u>	蛋白尿	<0.001	<u>0.002</u>
癒着	0.142	0.189	0.289	Ccr	0.128	<u>0.002</u>
全半月体	<0.001		<u>0.02</u>	高血圧	0.705	0.849
急性病変				Cr	0.438	<u>0.019</u>
細胞性半月体		<u>0.03</u>	<u>0.042</u>	尿酸	0.839	0.537
線維細胞性半月体		<u>0.013</u>	<u>0.016</u>	中性脂肪	0.476	0.439
毛細血管壊死		0.606	0.457			
管内性炎症細胞浸潤		0.343	0.757			
慢性病変						
球状硬化	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>	<u>0.005</u>			
線維性半月体		0.967	0.38			
分節状硝子化		0.807	0.387			
分節状硬化		0.981	0.161			
虚脱		0.996	0.567			

進行: Cr値倍増以上または透析導入

(121症例)

表6. 組織学的重症度からみた度数分布と腎予後

組織学的重症度	球状硬化＋分節状病変*を有する糸球体／総糸球体数	なし	急性病変のみ	急性病変＋慢性病変	慢性病変のみ	合計	透析/Cr倍増以上
I	なし	12	—	—	—	12	1 (8)
II	1～24.9%	—	6	32	31	69	8 (12)
III	25～49.9%	—	4	49	11	64	8 (13)
IV	50～74.9%	—	0	41	9	50	18 (36)
V	75%以上	—	0	20	3	23	13 (57)
合計		12 (5.5)	10 (4.6)	142 (65)	54 (25)	218	48 (22)

分節状病変*: 細胞性半月体、線維細胞性半月体、糸球体壊死
全節性硬化、線維性半月体、分節状硬化

1/血清Cr の変化率(% / 年)

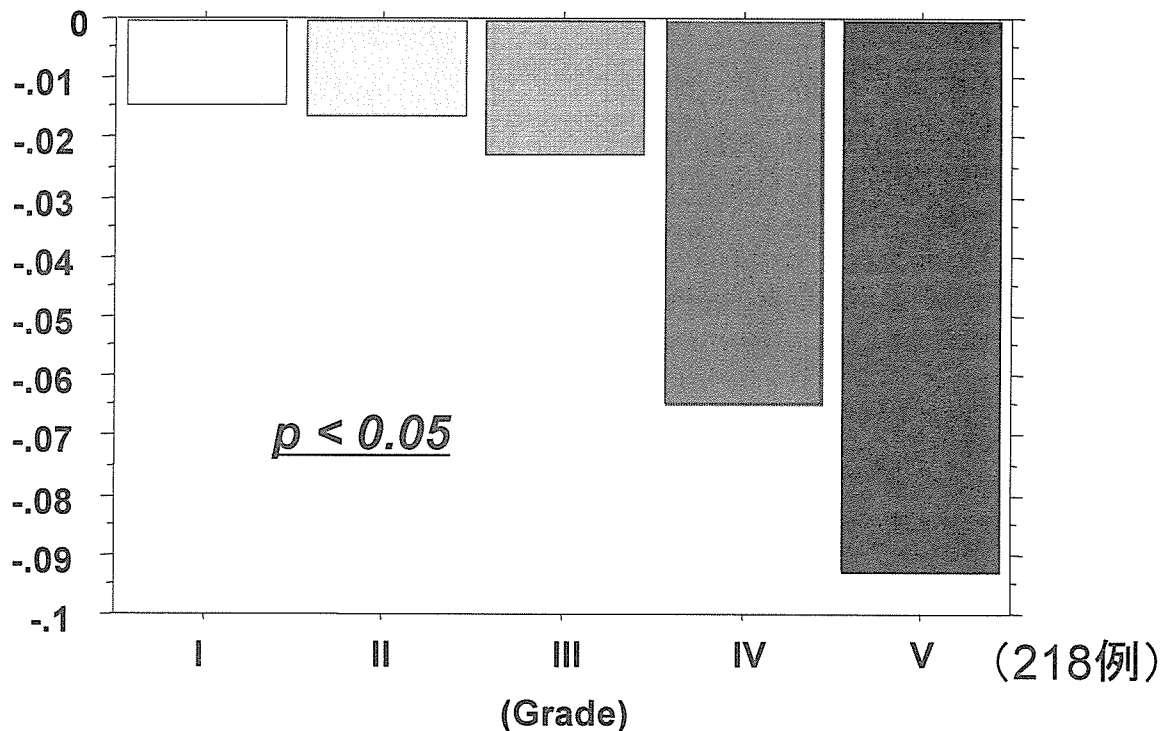


図13. 組織学的重症度分類別にみた1/血清Cr の変化率

表7. 組織学的重症度分類(案)

組織学的重症度	球状硬化+分節状病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
I	0~24.9%	A	A/C	C
II	25~49.9%	A	A/C	C
III	50~74.9%	A	A/C	C
IV	75%以上	A	A/C	C

*急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体、係蹄壊死)
慢性病変(全節性硬化、分節状硬化、纖維性半月体)

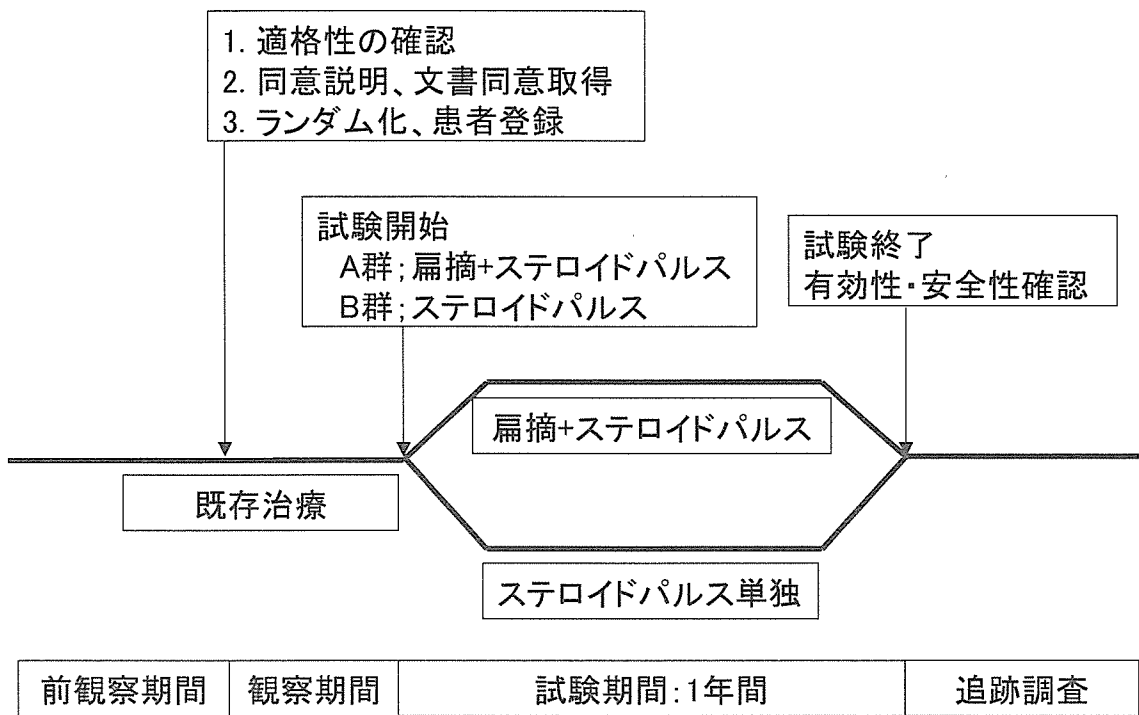


図14. IgA腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究の流れ

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腎症における組織所見の解析：増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について-IgA腎症予後判定基準の改定に向けての私案-」

研究協力者 片渕 律子
国立病院機構福岡東医療センター

研究要旨

現行の IgA 腎症予後判定基準の問題点を明らかにする目的で採取糸球体 10 ケ以上の IgA 腎症 702 例を対象に組織解析を行った。メザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の％は必ずしも対応していなかった。急性病変と慢性病変は混在している症例が多かった。個々の病変が腎死に及ぼす影響をみると多くの病変が一定の域値をもって予後に影響を及ぼす、すなわちメザンギウム増殖を示す糸球体は 75%以上、半月体、係蹄壁壊死、癒着、硬化病変を示す糸球体は 25%以上、全節性硬化を示す糸球体は 10%以上で予後不良因子になることがわかった。このことから IgA 腎症の組織重症度は硬化・癒着・半月体の％により分類することが望ましいと思われた。しかし現行の予後判定基準では硬化・半月体・癒着を示す糸球体の％が 30%以上の予後不良群が約半数をしめ、症例が予後不良群に偏りすぎる可能性がある。硬化・半月体・癒着を示す糸球体の％が 25%未満を軽症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とし、累積腎生存率を比較すると 4 群の間に有意差を認めた。また Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量調整した腎死のハザード比は 25%未満の症例を 1 とすると、25%以上 50%未満 13.67、50%以上 75%未満 23.66、75%以上 63.07 と段階的に有意にハザード比が上昇し、この分類が予後予測に有用であることが分かった。間質線維化は 2+以上（皮質面積の 25%以上）で、有意な予後不良因子となることがわかった。

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の％が 25%未満を軽症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とする分類が予後予測に有用である。また、急性病変のみ、慢性病変のみ、あるいは混在していること、さらに 2+以上（皮質面積の 25%以上）の間質線維化の有無も組織分類に付記することが望ましい。

A. 研究目的

現行のIgA腎症予後判定基準はメザンギウム増殖の程度と糸球体硬化・半月体・癒着などの病変の%を対応させて分類されているが両病変の程度は必ずしも一致していない。また、急性病変、慢性病変の評価の必要性も指摘されている。

メザンギウム増殖の程度と硬化・半月体・癒着病変との関係を明らかにすること、個々の病変が予後に及ぼす影響を明らかにすること、急性病変と慢性病変の混在の実態を明らかにすること、糸球体病変を中心に予後分類をした場合、間質の影響を加味する必要性があるか否かを明らかにすることを目的にIgA腎症の組織の解析を行った。

B. 研究方法

対象：福岡赤十字病院で腎生検され、1年以上経過観察し、採取糸球体10ヶ以上のIgA腎症702例。

方法：

1. メザンギウム増殖と硬化・半月体・癒着の%との関係を分析した。

2. 糸球体の各病変を急性病変と慢性病変に分けその混在の実態を分析した。

管内型増殖、係蹄壁の壊死、細胞性半月体、線維細胞性半月体を急性病変とし、線維性半月体、分節性硬化、全節性硬化を慢性病変とした。

3. 個々の病変が予後に及ぼす影響をCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した。

4. 間質病変が糸球体病変と独立した予後不良因子になりうるか否かをCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した。間質細胞浸潤、間質線維化、尿管萎縮、細小血管壁肥厚、細小血管硝子様変化についてはそれぞれの病変を-~3+まで半定量的に分類した。間質・尿管病変については病変が腎皮質に占める割合により病変なし-、25%未満を軽度1+、25~50%を中等度2+、50%以上を高度3+とした。

5. 硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%による分類について25%、50%、75%で分ける私案を作成し現行法と比較した。

(研究の倫理面への配慮)

個人情報が入り込まないように配慮した。

C. 結果

1. メザンギウム増殖と硬化・癒着・半月体の関係

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%を現行の予後判定基準にあわせ、0%、10%未満、10%以上30%未満、30%以上にわけ、メザンギウム増殖の程度との関係をみた(図1)。メザンギウムが高度の症例は32例中26例(81%)が硬化・半月体・癒着の%は30%以上であった。一方、メザンギウム増殖が388例で硬化・半月体・癒着の%は0%33例(8.5%)10%未満105例(27%)、10から30%未満137例(35%)、30%以上113例(29%)と、メザンギウム増殖が軽度の症例のなかに硬化・半月体・癒着の%が多い症例も相当数含ま

れていた。

2. 硬化・半月体・癒着病変の程度と急性、慢性病変の関係 (図2)

硬化・半月体・癒着病変が10%を超えると、急性病変と慢性病変が混在している症例が圧倒的に多くなっていた。

3. 個々の病変が腎死に及ぼす影響

Cox の比例ハザードモデルを用い、個々の病変が腎死に及ぼすハザード比を解析した。糸球体病変については図3に、間質・尿細管・血管病変については図4に示す。腎死のハザード比は年齢、性、Steroid 治療の有無、ACE-I または ARB 使用の有無、扁桃摘出の有無で調整した。メサングウム増殖は75%をこえてはじめて、腎死のハザード比を有意に上昇させた。係蹄壁壊死、細胞性・線維細胞性などの急性分節性病変は10%以上で腎死のハザード比が有意に上昇したが、50%以上では有意差が消失した。慢性分節性病変は10%を超えると段階的に予後不良となった。50%以上の症例はいなかった。分節性病変を合計すると0%の腎死のハザード比を1とすると25%以上50%未満10.54、50%以上19.43と有意に腎死のリスクが上昇した。全節性硬化は10%をこえたところから段階的に腎死のハザード比が上昇していた。管内型増殖と腎死の関係はみられなかった。

間質の線維化、尿細管萎縮はその面積が25%をこえると段階的に有意に腎死のリスクが増大した。細胞浸潤は病変を有することで腎死のリスクが

段階的に増大した。小動脈壁肥厚は病変の程度が強くなるほど腎死のハザード比が増大した。硝子様変化と腎死のリスクは関係がみられなかった。

4. 間質線維化の予後への影響：予後判定基準別

現行の予後判定基準にあわせ、硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により、0%を予後良好群、10%未満を予後比較的良好群、10%以上30%未満を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とした。群別に2+以上(皮質面積の25%以上)の間質の線維化の有無で腎生存率を比較した(図5)。予後不良群では間質線維化2+以上の症例は1+以下の症例に比べ、有意に腎生存率が低かった。

5. 現行の硬化・半月体・癒着病変の%を基準とした予後判定分類別累積腎生存率

現行の予後判定基準どおりに硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により0%を予後良好群、10%未満を予後比較的良好群、10%以上30%未満を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とし、腎生存率を比較した(図6)。予後良好群に腎死例がないため統計学的比較はできなかった。予後不良群が702例中324例と46%をしめ、この分類では症例が予後不良群に偏りすぎる可能性があると思われた。

6. 硬化・半月体・癒着病変を25%、50%、75%で区切った分類(私案)別累積腎生存率

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%を25%未満を軽症群、25%以上

50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とし、累積腎生存率を比較すると4群の間に有意差を認めた(図7)。75%以上の症例は51例(7.2%)と少ないが、腎生検後、早期に腎死に至る症例を見分けることができると思われた。

7. 私案分類別腎死のハザード比： Cox の比例ハザードモデル、多変量調整

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により、25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上に分け、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量調整した腎死のハザード比を図8に示す。腎死のハザード比は25%未満の症例を1とすると、25%以上 50%未満 13.67、50%以上 75%未満 23.66、75%以上 63.07と段階的に有意にハザード比が上昇した。調整変数としては年齢、性、UP/UCR、SCr、SBP、Steroid 治療の有無、ACE-IまたはARB使用の有無、扁摘の有無を用いた。また、このモデルに間質線維化を加えると、2+以上の症例ではそれ未満の症例に比べ、腎死のハザード比が2.72倍に有意に増加した。

D. 考察

メザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の%は必ずしも対応しておらず、特にメザンギウム増殖が軽度の症例では硬化・半月体・癒着の%は幅広く分布していた。したがって現行のIgA腎症予後判定基準のようにメザンギウム増殖の程度と硬化・癒

着・半月体の%を対応させると分類困難な症例が存在する可能性が示唆された。IgA腎症の組織重症度分類は、ひとつの指標で分けることが必要であると思われた。

また硬化・半月体・癒着病変が10%を超えると急性病変と慢性病変が混在している症例が圧倒的に多くなっており、IgA腎症では炎症が繰り返されていることを強く示唆する結果であった。治療法の選択に関して急性病変のみ、慢性病変のみ、あるいは混在していることを分類に付記する必要があると考えられた。

個々の病変が腎死に及ぼす影響をみると多くの病変が一定の域値をもって予後に影響を及ぼすことが分かった。大まかに言えばメザンギウム増殖を示す糸球体は75%以上、半月体、係蹄壁壊死、癒着、硬化病変を示す糸球体は25%以上、全節性硬化を示す糸球体は10%以上で予後不良因子になることがわかった。このことからIgA腎症の組織重症度は硬化・癒着・半月体の%により分類することが望ましいと思われた。

現行の予後判定基準では硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により0%を予後良好群、10%未満を予後比較的良好群、10%以上30%未満を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とされている。現行どおりに分類すると予後不良群が702例中324例と46%をしめ、症例が予後不良群に偏りすぎる可能性がある。そこで硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が25%未満を軽

症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とし、累積腎生存率を比較すると4群の間に有意差を認めた。またこの分類で腎死のリスクをCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量調整した腎死のハザード比は25%未満の症例を1とすると、25%以上50%未満13.67、50%以上75%未満23.66、75%以上63.07と段階的に有意にハザード比が上昇し、この分類が予後予測に有用であることが分かった。

また間質線維化も2+以上(皮質面積の25%以上)で、有意な予後不良因子となることがわかった。したがって皮質面積の25%以上を占める間質線維化の有無は糸球体病変を中心とする組織分類に付記する必要があると思われる。

E. 結論

メザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の%は必ずしも対応しておらず、IgA腎症の組織重症度分類は、ひとつの指標、すなわち硬化・半月体・癒着病変を有する糸球体の%で分けることが望ましい。この際、硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が25%未満を軽症群、25%以上50%未満を中等症群、50%以上75%未満を重症群、75%以上最重症群とする分類が予後予測に有用である。また、急性病変のみ、慢性病変のみ、あるいは混在していることを分類に付記する必要がある。さらに2+以上(皮質面積の25%以上)の間質線維化の有無も組織分類

に付記することが望ましい。

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

Bo Zhang, Ritsuko Katafuchi, Hiroaki Arishima, Akira Matsunaga, Kerry-Anne Rye, Keijiro Saku

Effects of atrovastatin and apo-A-I/phosphatidylcholine discs on triglyceride-rich lipoprotein subfractions as characterized by capillary isotachopheresis

Clinical Chimica Acta 373:55-61, 2006

Katafuchi R, Kumagai H, Hirakata H

Relationships between mesangial proliferation and ominous lesions such as sclerosis, tuft adhesion or crescent, and between active and chronic lesions: Proposal for revision of classification by committee of IgA nephropathy in Japan.

Nephrology 11:A59-60,2006

Hirakawa M, Tsuruya K, Yotsueda H, Tokumoto M, Ikeda H, Katafuchi R, Fujimi S, Hirakata H, Iida M

Expression of synaptopodin and GLEPP1 as markers of steroid responsiveness in primary focal segmental glomerulosclerosis.

Life Sci 79:757-763, 2006

Nakayama M, Nagata M, Hirano T, Sugai K, Katafuchi R, Imayama S, Uesugi N, Tsuchihashi T, Kumagai H

Low-dose prednisolone ameliorates acute renal failure caused by cholesterol crystal embolism. Clin Nephrol 66: 232-239, 2006

片渕律子、土本晃裕、池田 潔、筒 信隆、平方秀樹

「糖尿病に合併した半月体-腎生検所見からステロイド治療の是非を問う-」腎と透析 61: 307-314, 2006

片渕律子

腎病理診断の臨床への応用: IgA 腎症における病理所見の有用性-福岡赤十字病院での臨床経験より-

腎と透析 62: 312-319, 2006

2. 学会発表

片渕律子、熊谷晴光、平方秀樹

「IgA 腎症における組織所見の解析: 増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について」

第 29 回 IgA 腎症研究会

2006

片渕 律子、土本 晃裕、熊谷 晴光、長田 道夫

腎生検病理診断コンサルテーション
病理 C-2

半月体様病変と IgA 沈着を伴う糖尿病性腎症の一例: 半月体と半月体様病変の区別はつくのか?

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

永田 雅治、片渕 律子、二宮 利治、熊谷 晴光、平方 秀樹

IgA 腎症における腎生検時尿蛋白と末期腎不全発症との関係

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

土本 晃裕、篠崎 倫哉、片渕 律子、水政 透、辰元 為仁、福長 直也、黒木 裕介、池田 潔、熊谷 晴光

IgA 腎症の組織変化の進行における Steroid の効果: 反復腎生検を用いて
第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

Ritsuko Katafuchi, Toshiharu Ninomiya, Tohru Mizumasa, Kiyoshi Ikeda, Harumitsu Kumagai, Hideki Hirakata

The efficacy of steroid pulse therapy in IgA nephropathy: A multivariate analysis using Cox' s proportional hazard model

11th International Symposium on IgA nephropathy

片渕律子、土本晃裕、四枝英樹、池田 潔、平方秀樹

「IgA 腎症の組織分類の解析: AND 分類と OR 分類」

第 30 回 IgA 腎症研究会 2007

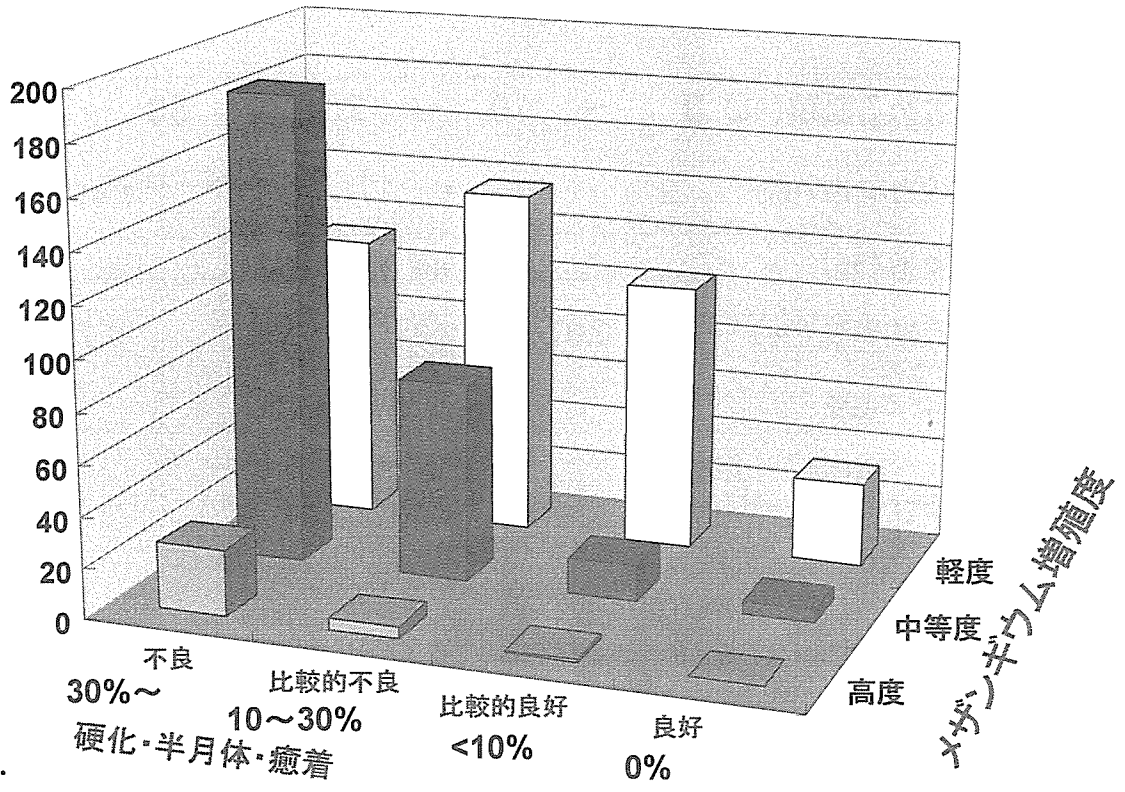


図1.

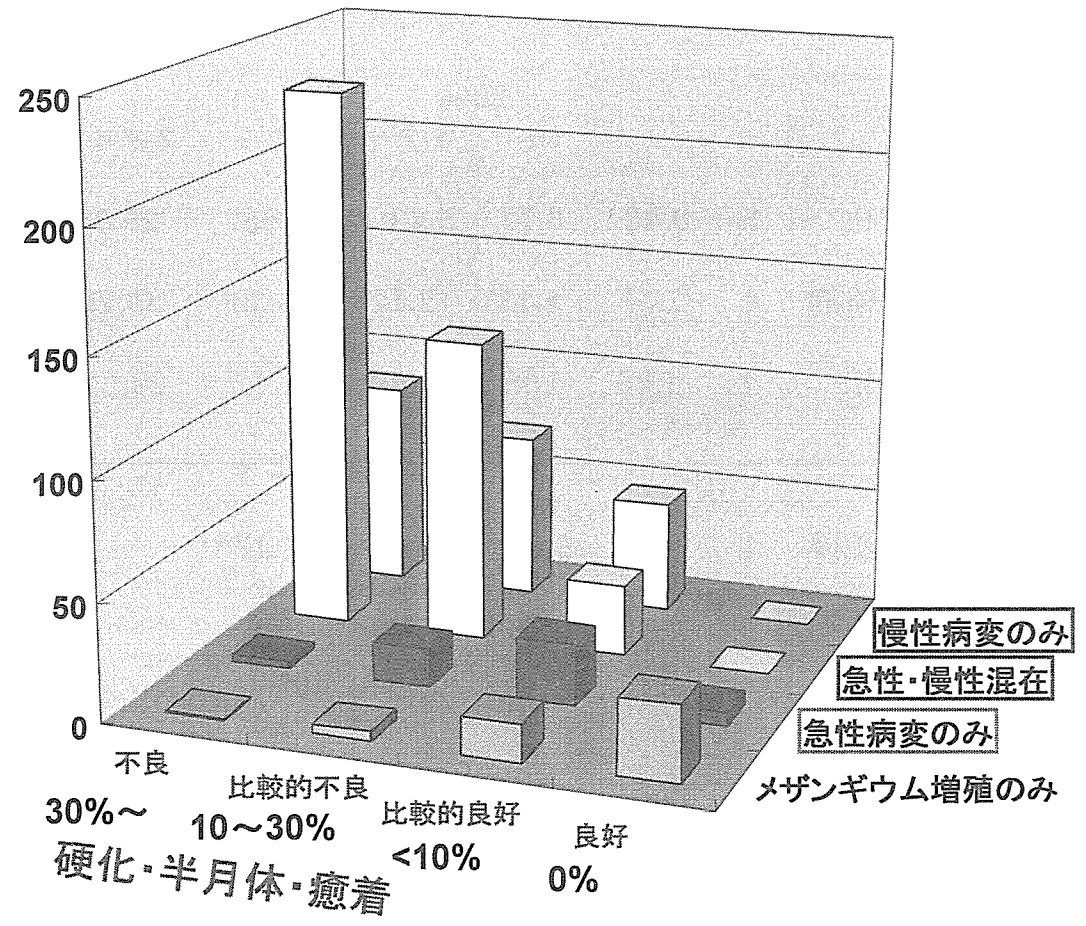


図2.

病変の占める面積(%)	0	~ 10	~ 25	~ 50	~ 75	~
メソキウム増殖率(%)			1		1.41	4.75*
管内型増殖(%)			ns			
急性分節性病変(%) (係蹄壁の壊死、 細胞性・線維細胞性 半月体)	1	0.97	2.31*	9.52**	5.75	
慢性分節性病変(%) (線維性半月体、 分節性硬化)	1	1.92	3.63***	8.92****		
分節性病変(%) (急性+慢性+癒着)	1	0.71	4.27	10.54**	19.43***	
全節性硬化(%)	1	1.18	5.96**	17.37****	45.63****	

図3.

	-	±	25%			50%	
			1+	1-2+	2+	2-3+	3+
間質線維化	1	0.42	0.77	5.28*	5.98*	25.96****	86.84****
間質細胞浸潤	1	2.77	4.13*	12.12***	26.36****	35.29****	93.90****
尿細管萎縮	1	1.48	0.65	8.498**	11.72***	26.11****	141.61****
	-		1+		2+		3+
小動脈壁肥厚	1		3.80***		7.17****		12.04****
硝子様変化				ns			

図4.

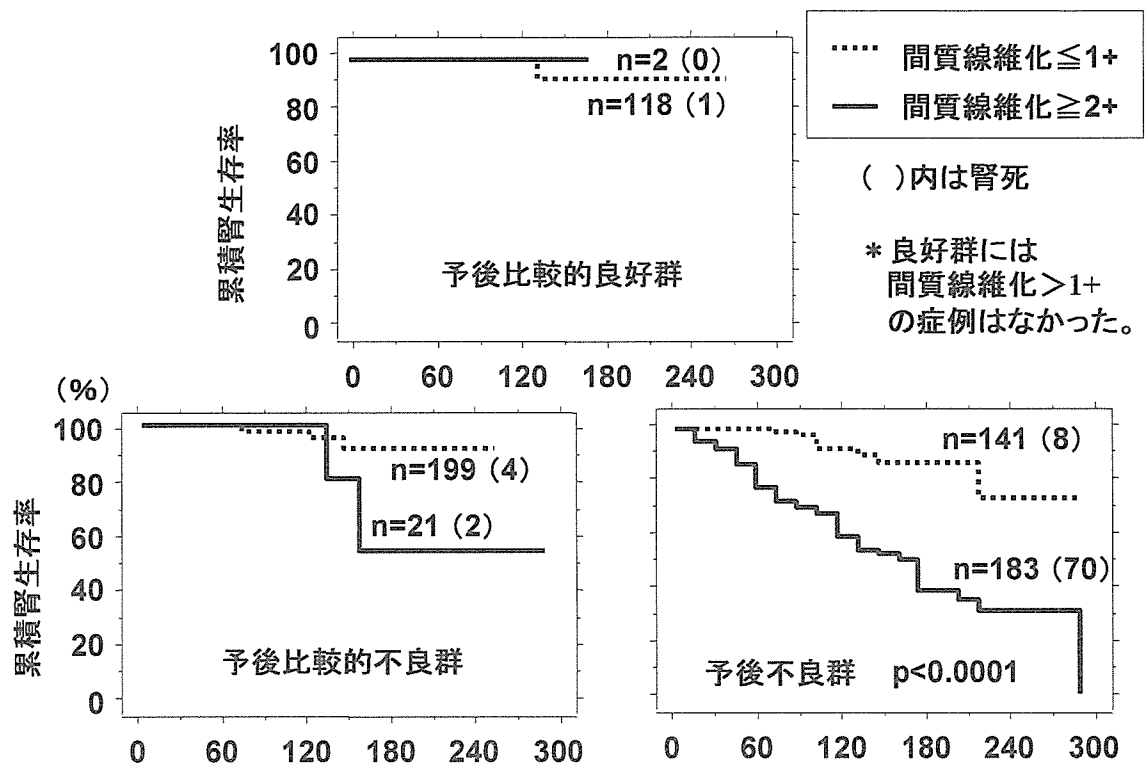


図5.

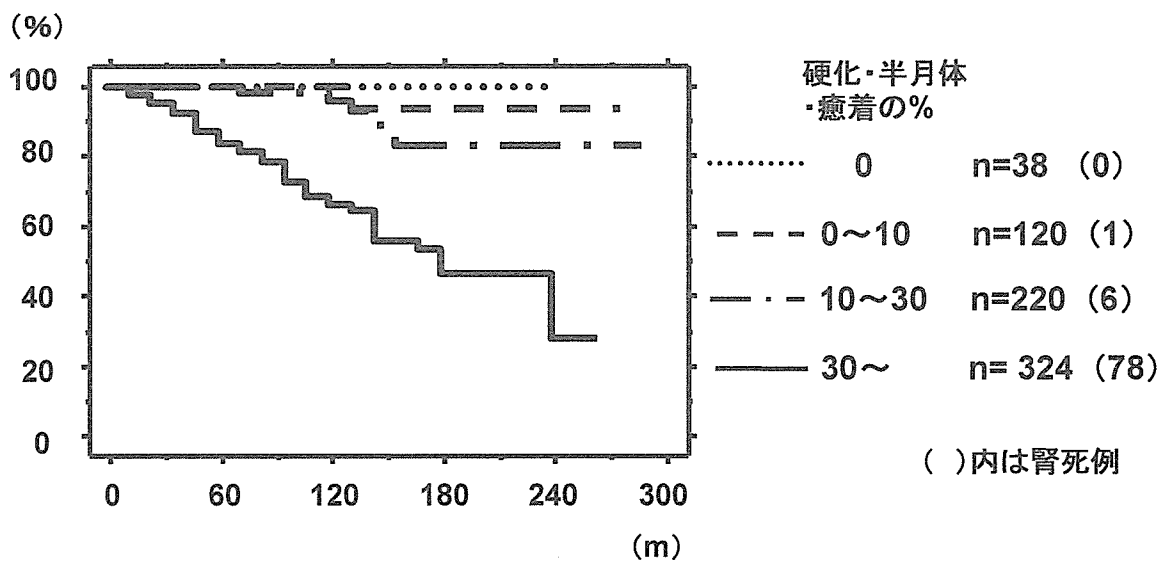


図6.