

検未施行例は1例だった。CYA 初回投与量の平均は 102 ± 33 mg/日、再発による増量前の PSL 量は 15.8 ± 7.3 mg/日、併用後の PSL 最小量は 11.5 ± 7.1 mg/日であった。

2) ステロイド抵抗性の3例

メサンギウム増殖性糸球体腎炎の患者は再発時 PSL 量が 25mg/日で、併用後 PSL 最小量が 7.5mg/日となった。膜性増殖性糸球体腎炎の患者では PSL 最小量が 10mg/日から 15mg/日となった。腎生検未施行の患者は 30mg/日から減量できなかった。

3) 頻回再発型の4例

4例とも微小変化型であった。患者1は、再発時 PSL 量 20mg/日が併用後 PSL 最小量 5mg/日となった。患者2は 17.5mg/日から 3mg/日となった。患者3は 25mg/日から 17.5mg/日となった。患者4は 12.5mg/日から 7.5mg/日となった。

4) ステロイド依存性の9例

9例とも微小変化型であった。患者5は、再発時 PSL 量 10mg/日から併用後 PSL 最小量 10mg/日となった。患者9は 17.5mg/日が 15mg/日となった。患者10は 10mg/日から 5mg/日となった。患者11は 5mg/日から 10mg/日となった。患者12は 20mg/日から 19mg/日となった。患者13は 5mg/日から 2.5mg/日となった。患者14は 15mg/日から 12.5mg/日となった。患者15は 20mg/日から 15mg/日となった。患者16は 10mg/日から 10mg/日となった。

D. 考察

ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者は、常に頻回再発をきたす危険性を内在しており、今回、この群に対する CYA 併用を試みた。9例の CYA 併用以前の PSL 維持量は、併用直前の再発時 PSL 投与量よりも多い量であるので、9例中8例で PSL 減量効果はあった。今回、CYA 併用開始の時期、投与方法、投与量が一定していなかった。そして、対象症例数も少なかった。今後症例数を増やし検討する必要がある。

E. 結論

CYA は、ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に関しても PSL 減量効果があり、併用を試みる価値があることが示唆された。

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

1) Matsumoto K, Maruyama N, Maruyama T, Ohnishi Y, Nonaka S, Inoshita A, Ito K, Kitajima S, Abe M, Satomura A, Fujita T: Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels in the urine of patients with focal glomerular sclerosis. Clin Exp Immunol 139: 338-347, 2005

2. 学会発表

1) 伊藤 謙、藤田宜是、里村厚司、松本 紘一：ステロイド依存性ネフローゼ症候群

患者へのシクロスポリン併用の有用性、第
35 回日本腎臓学会東部学術大会、新潟、
2005.10 (日本腎臓学会誌 47: 741、2005)
年間以内を目安としている。したがって、
併用開始後 3 ヶ月目から 2 年目までの期間
に着目した。この期間中の PSL 最小投与量
と CYA 併用開始直前の再発時 PSL 投与量と
を比較した。

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

「ステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン併用と骨密度」

研究協力者 松本 紘一

日本大学医学部 腎臓内分泌内科 教授

共同研究者 中根千枝、藤田宜是

日本大学医学部 腎臓内分泌内科

研究要旨

難治性ネフローゼでは副腎皮質ホルモン（ス剤）に免疫抑制薬が併用されるが免疫抑制薬による骨密度への影響は評価が一定していない。そこでシクロスポリン（シ剤）併用時の骨密度について検討した。ス剤単独群の%YAMは 85 ± 9 から 63 ± 21 と有意に低下した。シ剤併用群では 87 ± 9 から 79 ± 5 と有意差を認めなかった。シ剤併用前後のス剤総投与量は 20 ± 16 gと 60 ± 39 gで、シ剤はス剤誘発骨粗鬆症の進行に抑制的に作用した。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群（ネ症）では副腎皮質ステロイドホルモン（ス剤）に免疫抑制薬が併用される。ス剤の副作用に骨粗鬆症が知られているが免疫抑制薬による骨密度への影響は評価が一定していない。そこでシクロスポリン（シ剤）併用時の骨密度の推移について検討した。

B. 研究方法

ス剤使用中の難治性ネ症でス剤単独群23例とシ剤併用群7例についてDXA法で骨密度を複数回測定し経年変化を検討した。

（研究の倫理面への配慮）

シ剤の併用はガイドラインに準拠して決定され、観察医の意向は加味されていない。

C. 結果

ス剤単独群の%YAMは 85 ± 9 % から 63 ± 21 %と有意に低下した。シ剤併用群では 87 ± 9 %から 79 ± 5 %と軽度に減少したが有意差を認めなかった。シ剤併用後のス剤の1日投与量は 28 ± 6 mg から 13 ± 9 mgと減少していたが、総投与量は 20 ± 16 gから 60 ± 39 gと増加していた。

D. 考察

骨組織の恒常性は破骨細胞による骨基質吸収と骨芽細胞による骨基質形成の反復により維持されている。ネ症に広く使用されるス剤は投与量や投与期間に依存した骨密度低下が知られているが、シ剤の骨代謝への影響については相反する報告がある。我々はネ症でス剤単独投与群とシ剤併用群の腰椎の骨密度を比較し、シ剤併用群で単独群に比べ有意な低下抑制を認めた。昨年

我々はシ剤併用によりス剤の使用量を軽減できると報告した。従ってシ剤併用による骨密度の低下抑制はシ剤による直接作用とス剤使用量軽減による効果が考えられた。いずれの場合でもネ症におけるシ剤併用はス剤単独投与よりも骨代謝の改善面からも有用であった。

E. 結論

シ剤がス剤誘発型骨粗鬆症の進行に抑制的に作用することから、難治性ネフローゼ症候群ではス剤にシ剤を併用することが骨粗鬆症の予防面からも望ましいと考えた。

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

1) Takayuki Fujita, Atsushi Satomura, Mutsuko Hidaka, et al.: Acute alteration in bone mineral density and biochemical markers for bone metabolism in nephrotic patients receiving high-dose glucocorticoid and one-cycle etidronate therapy, *Calcified Tissue International* 66:195-199, 2000

2) 藤田宜是：ステロイド骨粗鬆症—予防と対策—, *日大医学雑誌* 59: 87, 2000

2. 学会発表

1) 藤田宜是, 里村厚司, 日高睦子, 他：ネフローゼ症候群（ネ症）における

glucocorticoid(ス剤)大量投与における骨代謝障害と etidronate による効果
第42回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 1999.6

2) 藤田宜是, 福家吉伸, 里村厚司, 他：ステロイド誘発型骨粗鬆症における活性型ビタミンDとビタミンK併用投与時の骨密度・骨代謝マーカーの変動（ワークショップ：骨粗鬆症）, 日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2001.5

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

「原発性膜性腎症における免疫抑制薬ミゾリビンの尿蛋白排泄量への影響」

研究協力者 松本絃一

日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野教授

共同研究者 藤田宜是、福家吉伸、中根千枝

日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野

研究要旨 難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の治療は副腎皮質ステロイドホルモン（ス薬）の効果が不十分で、しばしば免疫抑制薬が併用投与される。種々の理由でス薬投与が困難な症例に免疫抑制薬ミゾリビンを単独投与する機会を得たので、その経過について検討を行った。膜性腎症患者4例を対象に、ス薬治療が困難なためミゾリビンを単独投与した。尿蛋白量等を投与前と投与後1ヶ月毎に5ヵ月目まで検討した。尿蛋白量は投与直後より有意に減少し3ヶ月目で投与前の $55 \pm 21\%$ となったが、その後増加し5ヶ月目には投与前との有意差が消失した。

A. 研究目的

膜性腎症は糸球体基底膜に免疫複合体が沈着することで蛋白尿をきたし、しばしば難治性ネフローゼ症候群をきたす。治療は副腎皮質ステロイドホルモン（ス薬）投与が無効なことが多く、免疫抑制薬が併用される。しかし現在使用されている免疫抑制薬は作用機序が単一でなく、尿蛋白改善効果についての評価は確立してはいない。使用方法については免疫抑制薬はス薬と併用することが基本となっているが、ス薬との相互作用について十分な解明がされていない。

我々は蛋白尿を認める原発性膜性腎症患者で合併症による不利益など種々の理由でス薬投与が困難であった症例に免疫抑制薬ミゾリビンを単独投与する機会を得たので、その経過について検討を行った。

B. 研究方法

対象は原発性ネフローゼ症候群の診断で日本大学医学部附属板橋病院に入院し、経皮的腎生検にて組織学的に膜性腎症と診断された4例（女性4名；平均年齢60.3歳）である。この4症例は精神疾患や糖尿病、肝炎の既往などでス薬の治療が不可能であった。インフォームドコンセントの結果ス薬以外の治療を希望したが、姑息的治療では有意な効果を認めなかった。

浮腫の長期化に伴う全身状態の悪化が危惧されたため、この4症例にミゾリビン150 mg/day を朝1回連日経口投与した。経過観察には投与前と投与1ヶ月後から5ヶ月後まで血圧測定、血液・尿検査（尿蛋白・尿潜血・血清総蛋白・クレアチニン・コレステロール・血算・抗核抗体・シスタ

チンC・C3・IgGなど)を施行した。浮腫の消失後は外来にて継続測定を行った。

(研究の倫理面への配慮)

対象とした症例は多量の蛋白尿により浮腫をきたし日常生活が困難であったが、ス薬治療が困難なため利尿薬のみの治療を余儀なくされていた。免疫抑制薬はス薬に併用するのが基本となっているが、ス薬との相互作用についても十分な解明がされていない。また、単独投与の有効性は糖尿病性腎症では実験動物や臨床症例でも報告されている。浮腫の長期化に伴う全身状態の悪化が危惧されたため、十分なリスク説明のうえに希望者のみに投与を行った。

C. 結果

ミゾリビン投与前の4症例の臨床背景の平均では、血圧 119/71 mmHg、尿蛋白は 188 ± 57 mg/dl、尿潜血は4名とも陰性、血清総蛋白は 5.9 ± 0.2 g/dl、血清クレアチニンは 0.72 ± 0.07 mg/dl、総コレステロールは 309 ± 65 mg/dl、シスタチンCは 0.83 ± 0.06 mg/mlであった。

投与後の変動をみると、尿蛋白は1ヶ月後が投与前の $72 \pm 24\%$ 、3ヶ月後が $55 \pm 21\%$ と1ヶ月後より3ヶ月目までは著明な改善傾向を認め、その後は逆に悪化し5ヶ月目では投与前と有意差を認めなかった。腎機能など、その他の検査結果は観察期間中有意な変動を認めなかった。

D. 考察

膜性腎症では糸球体基底膜に免疫複合体が沈着して蛋白尿を来すことから免疫抑制薬の効果が期待されている。ミゾリビンは他の免疫抑制薬と異なり骨髄抑制が少なく、

ス薬との併用によりス薬の効果を増強するとされてきた。最近ではミコフェノール酸モフェチル(MMF)との類似性から抗炎症作用も注目されている。さらに動物モデルでは単独使用でマクロファージ抑制作用から糸球体硬化阻止や間質線維化阻止が報告されている。またヒトでも糖尿病性腎症において腎障害の進行阻止効果が報告されている。しかしながら今回の検討ではミゾリビン投与による蛋白減少効果は一過性で既存の免疫抑制作用機序では説明が困難で、臨床経過を反映する接着分子やケモカインの変化を観察する必要があると考えられた。

ス薬にミゾリビンを併用するとス薬感受性が上昇し少ないス薬投与量でも十分な効果が期待できるという報告があり、ミゾリビンのス薬受容体への何らかの作用が示唆されている。原発性膜性腎症によるネフローゼ症候群ではス薬の単独投与では近接効果は期待できず、遠隔成績の改善には少量のス薬が使用されることが多いため初期からミゾリビンと少量のス薬を用いる選択肢も考慮に値すると考える。

E. 結論

ミゾリビンは単独投与により、短期間に有意な尿蛋白の改善をみるが、その後は再度悪化し、その効果は3ヶ月程度に限られた。

F. 健康危険情報

ミゾリビンは副作用として白血球減少、血小板減少、赤血球減少、食欲不振、悪心・嘔吐、肝障害、発熱、脱毛、感染症、口内炎、尿酸値上昇、 γ グロブリン低下などが知

られている。今回の4症例では経過中これらの諸症状は出現しなかった。

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 学会発表

藤田宜是、中根千枝、福家吉伸、里村厚司、
松本紘一：原発性膜性腎症における免疫抑制薬・ミゾリビンの尿蛋白排泄量への影響。
第52回日本リウマチ学会総会、2008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

「膜性腎症(MN)における肥満の影響」

研究協力者 西 慎一¹⁾

今井直史²⁾、井口清太郎²⁾

Alchi Bassam²⁾、上野光博²⁾、下条文武²⁾

新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 助教授¹⁾

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学²⁾

研究要旨

肥満年齢である中高年に膜性腎症(MN)は好発する。肥満は腎傷害に関与する因子として注目されている。1995年から2004年までに原発性MNと診断された318例を対象とし、肥満がMNに及ぼす影響を検討した。肥満群(BMI>25)115例(36.2%)と非肥満群203例(63.8%)で比較すると、尿蛋白量、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪は肥満群が有意に高値であった。尿蛋白量とBMIには有意な正相関が認められた。しかし、尿蛋白量を従属因子、BMIを含む他の因子を独立因子として重回帰分析を施行すると、BMIは独立寄与因子として判定されなかった。肥満は尿蛋白量の増悪因子と目されているが、多変量解析では肥満は尿蛋白量の増悪因子とは判断されない。むしろ肥満は、MNにおける低蛋白血症抑制効果があると判断された。

A. 研究目的

原発性糸球体腎炎の一つである膜性腎症(MN)の臨床的特長として、好発年齢が中高年齢層に集中することが挙げられる。一方、中高年齢層には肥満症例が増加することが、近年の社会的問題となっている。また、肥満は生活習慣病あるいはメタボリックシンドロームの根幹を成す病態であり、様々な臓器障害の引き金になると考えられている。

肥満に伴う腎障害の報告は、1974年のWesingerら¹⁾の報告に始まる。彼らはネフローゼ症候群を呈する4人の肥満症例に腎生検を施行したところ、FSGS様所見が認め

られたことから、肥満関連腎症の存在を指摘した。また、1985年に、Wessonら²⁾は体重200Kgを超える肥満症例に合併するネフローゼ症候群が、100Kg以上に及ぶ食事療法に成功したところ、同時にネフローゼ症候群もほぼ完全寛解状態になったことを報告した。この事実は、肥満に伴う腎血行動態が尿蛋白の出現に深く関与している可能性を示唆している。

私たちは、以上の背景事実から、膜性腎症における肥満症例の実態と、肥満が膜性腎症に及ぼす影響の有無について調査を実施した。

B. 研究方法

1995年から2004年までに、新潟大学歯学総合病院および関連病院で腎生検を受けた3200例の内、原発性MNと診断された318例を対象とした。腎生検に関しては患者個々よりインフォームドコンセントを得た上で実施された。肥満の定義は、腎生検時の身長と体重より求めたbody mass index(BMI)を元に、BMIが25以上を肥満とした。腎生検時の臨床データとして、年齢、血圧、尿蛋白量、腎機能(クレアチニンクリアランス)、血液データとして、クレアチニン、尿酸、総蛋白量、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪の値を検討した。

まず、肥満群と非肥満群に分け、これら腎生検時の臨床データの平均値を比較した。また、肥満と臨床検査値との間で多変量解析を施行し、肥満と有意に関連する因子を求めた。更に、尿蛋白量と関連する因子を単変量で解析した後、尿蛋白量を従属因子、BMIを含むその他の臨床検査値を独立因子として、重回帰分析を施行し多変量解析を実施した。

(研究の倫理面への配慮)

腎生検を施行するに当たっては、個々の患者さんに対して、腎生検の必要性和危険性について説明を行い、インフォームドコンセントを紙面で得た後に施行した。患者個人が特定できないように配慮しデータ作成は行なった。

C. 結果

対象症例である318例の原発性MNの内、BMI 25以上の肥満症例は115例(36.2%)であった。臨床検査値を非肥満例203例(63.8%)と比較すると、尿蛋白量、収縮期血圧、拡張

期血圧、総コレステロール、中性脂肪の平均値は肥満群が有意に高値であった(表1)。一方、年齢、クレアチニンクリアランス(Ccr)、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミンに関しては、両群の間で平均値に有意差は認められなかった(表1)。

尿蛋白量と他の因子との相関を検討した結果では、尿蛋白量とBMIの間には有意な正相関が確認された。この他、年齢、血圧、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪との間には有意な正相関が検出された。また、総蛋白、アルブミンとの間には、有意な負の相関が検出された(表2)。

次に、尿蛋白量を従属因子、年齢、BMI、血圧、Ccr、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミンを独立因子とした重回帰分析では、尿蛋白量に対してCcr、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミンが独立した関連因子であったが、BMIは独立した関連因子として判定されなかった。

D. 考察

肥満は糸球体腎炎においては、尿蛋白量の増悪因子と注目されている。その機序としては、肥満が糸球体濾過量の増加、あるいは糸球体内高血圧の悪化に関与するためと推測されている³⁾。MNを有する対象症例における単偏量解析では、肥満群の尿蛋白量が有意に多く($p < 0.0001$)、尿蛋白量とBMIの間には有意な正相関($p < 0.045$)が認められた。これらの結果からは、肥満はMN症例の尿蛋白量を増加させる傷害因子と考えられた。

尿蛋白量を従属因子、BMIを含む他の臨床検査値を独立因子とした多変量解析では、BMIは尿蛋白量に対する独立寄与因子とし

ては判定されなかった (表 3)。この多変量解析の結果を鑑みると、一概に、肥満は MN 症例の尿蛋白量を増加させる傷害因子として判定することはできない。肥満群の臨床検査値をみると、肥満群の尿蛋白量は、 4.1 ± 3.3 g/day で、非肥満群のそれは 3.1 ± 2.6 g/day と、約 1g/day の平均値の差がある。にもかかわらず、血中の総蛋白とアルブミンに関しては、両群の間に有意差は確認されない。従って、肥満は MN において低蛋白血症抑制効果があると判断された。更に、Ccr とクレアチニンにも有意差はなく、両群の間に腎機能障害の差はないと判断された。仮に、尿蛋白量を BMI で除して補正尿蛋白量に変換すると、両群間の補正尿蛋白量には有意差は認められなかった。

これらの事実から、肥満群では生体内の、特に肝臓での蛋白合成が亢進していることが示唆され、肥満傾向により尿蛋白量は多くなるものの、慢性糸球体腎炎あるいはネフローゼ症候群に対する腎傷害因子とは言えないと判断された。

E. 結論

MN 症例に関する横断的解析では、肥満は MN 症例の尿蛋白量を増加させる傾向があるが、慢性糸球体腎炎あるいはネフローゼ症候群に対する腎傷害因子とは言えない。今後の課題として、肥満例、非肥満例の腎機能予後を継続的に観察し、両群に差が生じないか、縦断的解析を試みる必要があると思われた。

参考文献

1. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS : The nephrotic syndrome: a

complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 4 : 440-447, 1974

2. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP : Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* : 40 :235-237, 1985
3. Stockholm KH, Brochner-Mortensen J, Hoilund-Carlsen PF: Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* :4 :57-63, 1980

F. 健康危険情報

この研究においては、特記すべきことなし。

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

- 1) 西 慎一、下条文武・アミロイド腎症・ネフローゼ症候群のすべて・腎と透析・59・542-546・2005
- 2) Nishi S, Imai N, Alchi B, Iguchi S, Ueno M, Fukase S, Mori H, Arakawa M, Saito K, Takahashi K, Gejyo F・The morphological compensatory change of peritubular capillary network in chronic allograft rejection.・*Clin Transplant*・;19 Suppl 14:7-11・2005

2. 学会発表

- 1) 西 慎一、上野光博、今井直史、井口清太郎、深瀬幸子、森 穂波、Alchi Bssam、下条文武・血栓性微小血管障害(Thrombotic

microangiopathy :TMA) の病理・第 48 回 日本腎臓学会・2005

2) 西 慎一、謝 院生、今井直史、井口清太郎、上野光博、下条文武・扁桃摘出術と IgA 腎症の長期予後について・日本咽頭喉頭学会・2005

表 1. 膜性腎症における肥満群と非肥満群の臨床成績の比較 (n=318)

		肥満群 (n=115)	肥満群 (n=203)	p 値
年齢	歳	58.5 ± 12.1	60.4 ± 12.0	0.1813
BMI		27.6 ± 2.5	21.8 ± 2.2	<.0001*
収縮期血圧	mmHg	141.2 ± 23.0	131.2 ± 20.5	<.0001*
拡張期血圧	mmHg	82.6 ± 14.1	76.6 ± 12.1	<.0001*
尿蛋白量	g/day	4.1 ± 3.3	3.1 ± 2.6	0.0025*
Ccr	ml/min	93.1 ± 31.4	88.9 ± 34.1	0.3097
クレアチニン	mg/dl	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.4	0.7676
尿酸	mg/dl	6.0 ± 1.5	6.1 ± 7.0	0.8811
総コレステロール	mg/dl	299.5 ± 98.1	275.5 ± 92.8	0.0327*
中性脂肪	mg/dl	222.4 ± 116.7	163.7 ± 83.2	<.0001*
総蛋白	g/dl	5.6 ± 1.1	5.8 ± 3.4	0.4475
アルブミン	%	52.7 ± 8.8	51.4 ± 10.1	0.2789

* <0.05

表 2. MN 症例における尿蛋白量と他の臨床検査成績との関連 (n=318)

	相関係数	p 値
尿蛋白量 vs. 年齢	0.133	0.0212*
尿蛋白量 vs. BMI	0.118	0.0450*
尿蛋白量 vs. 収縮期血圧	0.152	0.0094*
尿蛋白量 vs. 拡張期血圧	0.180	0.0021*
尿蛋白量 vs. Ccr	-0.087	0.1410
尿蛋白量 vs. クレアチニン	0.156	0.0067*
尿蛋白量 vs. 尿酸	0.098	0.0914
尿蛋白量 vs. 総コレステロール	0.504	<.0001*
尿蛋白量 vs. 中性脂肪	0.296	<.0001*
尿蛋白量 vs. 総蛋白	-0.147	0.0122*
尿蛋白量 vs. アルブミン	-0.419	<.0001*

* <0.05

表3. 尿蛋白量に対する臨床検査値の寄与 (重回帰分析) (n=318)

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
年齢	0.020	0.015	0.078	1.306	0.1929
BMI	0.057	0.047	0.065	1.214	0.2261
収縮期血圧	0.003	0.009	0.020	0.286	0.7749
拡張期血圧	-0.001	0.016	-0.003	-0.042	0.9664
Ccr	0.018	0.006	0.204	3.148	0.0019*
クレアチニン	2.266	0.636	0.237	3.565	0.0004*
尿酸	-0.011	0.107	-0.006	-0.099	0.9210
総コレステロール	0.005	0.002	0.155	2.325	0.021*
中性脂肪	0.004	0.002	0.144	2.489	0.0135*
総蛋白	-1.026	0.171	-0.371	-5.992	<.0001*
アルブミン	-0.060	0.021	-0.176	-2.876	0.0044*

*<0.05

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

「慢性腎臓病(CKD)に対する肥満の影響」

研究協力者 西 慎一¹⁾、今井直史²⁾、井口清太郎²⁾上野光博²⁾、下条文武²⁾
新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 助教授¹⁾
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学²⁾

研究要旨

近年内臓肥満を伴うメタボリック症候群の症例が増加し、心血管系疾患の発症危険因子として注目されている。また、肥満そのものも高血圧、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病に対する発症危険因子、あるいは増悪因子として注目されている。腎疾患と肥満との関連をみると、現在までに肥満関連腎症の存在が報告されている。本研究では、肥満が慢性腎臓病(CKD)にどのように影響するのか、この点を明らかにするために腎生検症例を対象として横断的解析を試みた。肥満群と非肥満群を比較すると、尿蛋白、血圧、総コレステロール、中性脂肪、尿酸の平均値は肥満群の値が有意に高値であった。しかし両群のクレアチンクリアランス、血清クレアチニン値には有意差はなかった。結論として、肥満はCKD症例における高血圧、高脂血症、高尿酸血症に対する増悪因子と判断された。しかも尿蛋白増加因子ではあるが、腎機能に対しては必ずしも障害因子であると結論できなかった。

A. 研究目的

メタボリック症候群、あるいは肥満は、生活習慣病である高血圧、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病に対する発症促進因子あるいは増悪因子である。近年、この事実が多くの疫学的調査から証明されている。肥満とこれらの生活習慣病の合併は、心血管系臓器の動脈硬化病変を悪化させる危険因子であることが報告されている。肥満は全ての臓器の動脈硬化を促進することが推測される。従って、肥満は、腎動脈あるいは腎内動脈の硬化を促進し、しいては、腎機能低下を加速し、慢性腎臓病(CKD)を悪化させることが予測される。今までに、肥満は、肥満関連腎症(ORG)と呼ばれる独立した糸

球体疾患を発症させることも認識されてきた。このORGの報告は、1974年のWeisingerら¹⁾の報告に始まる。彼らはネフローゼ症候群を呈する4人の肥満症例に腎生検を施行したところ、糸球体肥大と巣状分節性硬化所見が認められたことから、これらを特徴的組織所見と報告した。その後も²⁾、肥満関連腎症の報告は続き、ダイエットにより尿蛋白量が低下する可逆的なものであることも報告されてきた。

以上の背景から、CKDにおける肥満の実態調査を行ない、肥満がCKD症例の尿所見、腎機能、その他の臨床データに及ぼす影響を疫学的に調査することを目的とした。

B. 研究方法

1995年から2005年までに、新潟大学医学総合病院および関連病院で腎生検を受け、原発性糸球体腎炎によるCKDと診断された3510例の内、必要データが揃った1602例を対象とした。腎生検に関しては患者個々よりインフォームドコンセントを得た上で実施された。肥満の定義は、腎生検時の身長と体重より求めたbody mass index(BMI)が25以上とした。腎生検時の臨床データとして、年齢、血圧、尿蛋白量、腎機能(クレアチニンクリアランス)、血液データとして、血清クレアチニン、尿酸、総蛋白量、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖の値を検討した。糖尿病性腎症と診断された症例は除外した。

対象症例を肥満群と非肥満群に分け、2群間で腎生検時の臨床データの平均値と、腎生検組織所見を比較した。また、肥満と臨床検査値との関連を分析する目的で、多変量解析を施行した。BMIを独立因子として、他のデータを独立因子として重回帰分析を施行した。また、肥満を従属因子、その他臨床データを独立因子としてロジスティック重回帰分析を施行した。

(研究の倫理面への配慮)

腎生検を施行するに当たっては、個々の患者さんに対して、腎生検の必要性和危険性について説明を行い、インフォームドコンセントを十分得た上で実施した。データ解析は、患者個人が特定できないように配慮し行なった。

C. 結果

CKD対象症例1602例の内、BMI25以上の肥満例は592例(37.3%)であった。臨床検

査値を非肥満例1010例(62.3%)と比較すると、年齢、尿蛋白量、収縮期血圧、拡張期血圧、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖の平均値は肥満群が有意に高値であった。アルブミンは肥満群の方が有意に低値であった。一方、クレアチニンクリアランス(Ccr)、血清クレアチニン、総蛋白に関しては、両群間で平均値に有意差は認められなかった(表1)。

CKD症例において、BMIと他の臨床データとの関連を調べるために、重回帰分析を施行した。その結果では、年齢、収縮期血圧、尿蛋白量、Ccr、尿酸、中性脂肪、アルブミンが正の回帰係数をもって有意な関連因子として算出された。(表2)。

次に、肥満を従属因子、その他の臨床データを独立因子としたロジスティック重回帰分析も実施した。その結果では、収縮期血圧、尿蛋白量、Ccr、尿酸、中性脂肪が肥満に対しての有意な関連因子であることが確認された(表3)。

最後に、肥満群と非肥満群における糸球体病変を比較した。注目したのは、肥満関連腎症に特徴的とされる巣状分節性硬化病変の存在率である。肥満群と非肥満群の分節性硬化像の頻度はそれぞれ30.3%、34.9%であり、両群に有意差はなかった。

D. 考察

肥満関連腎症においては、肥満そのものが尿蛋白量の増悪因子と注目されている。その機序としては、肥満による糸球体濾過量、あるいは糸球体内高血圧ではないかと推測されている³⁾。

今回の解析では、原発性糸球体腎炎によるCKD症例を対象としても、肥満群の尿蛋

白量は有意に多く($p<0.0001$)、多変量解析でも、BMIあるいは肥満は、尿蛋白量と密接かつ有意な関連があることが証明された($p<0.05$)。このことから、CKD 症例においても、肥満が尿蛋白増加に対する危険因子であることが証明されたと考えられる。

一般的に腎疾患を合併しない症例では、肥満は高血圧、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病に対する増悪因子と認識されている。今回の原発性糸球体腎炎 CKD 症例を対象とした肥満群と非肥満群との単変量解析でも、やはり肥満は血圧、血中脂質、尿酸、血糖値の増悪因子であることが示唆された。しかし、多変量解析に持ち込むと、収縮期血圧、尿酸、中性脂肪の3項目のみが肥満に対する独立した有意関連因子であることが判明した。

血圧は糸球体腎炎の増悪因子であることはしばしば報告されている。しかし、尿酸、中性脂肪に関して、それらが単独で糸球体腎炎の増悪因子であるとする報告は少ない。

今回は横断的な解析であるが、肥満がCKD 症例の腎機能に及ぼす影響に関しては興味深い結果が得られた。肥満群と非肥満群を比較しても、Ccr と血清クレアチニンに有意差がないことが単変量解析で判明し、多変量解析でも、肥満例のクレアチンクリアランスは上昇する傾向が示された。つまり、肥満が腎機能保持にポジティブに関与していると判断されるデータであった。この結果に対する解釈としては、肥満群の尿蛋白量が多いことも含めて考察すると、肥満に伴う糸球体過剰濾過が関与しているのではないかと推測された。今回の解析は横断的なものであり、このような肥満に伴う糸球体過剰濾過が長期的関与した場合、

その後の腎機能低下を促進するか否か、縦断的解析が必要と思われる。

肥満関連腎症では、糸球体の分節性硬化所見が特徴とされている。今回私たちが対象とした肥満群と非肥満群では、分節性硬化所見の出現頻度に有意差は確認されなかった。この事実から、本邦で認められる比較的軽症肥満例では、肥満そのものが単独で肥満化関連糸球体障害の一型である分節性硬化所見を惹起するものではないと判断された。

E. 結論

肥満は原発性糸球体腎炎を有する CKD 症例において、高血圧、蛋白尿、高中性脂肪血症、高尿酸血症の増悪因子である。しかし、腎機能に対しては、保護的に働いており、背景に糸球体過剰濾過が関与していると推測された。また、肥満が、肥満関連腎症に特徴とされる分節性糸球体硬化所見の出現に対する有意な誘導因子であることは証明されなかった。

参考文献

4. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS : The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 4 : 440-447, 1974
5. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP : Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* : 40 :235-237, 1985
6. Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O.: The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney

disease. Adv Chronic Kidney Dis. 13:352-64,2006

7. Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I, Harmoinen A, Pasternack A, Huhtala H, Niemela O, Mustonen J: Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis.
8. Nephrol Dial Transplant. 22:778-83,2006

F. 健康危険情報

この研究においては、特記すべきことなし。

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
- 2) Imai N, Nishi S, Alchi B, Ueno M, Fukase S, Arakawa M, Saito K, Takahashi K, Gejyo F • Immunohistochemical evidence of activated lectin pathway in kidney allografts with peritubular capillary C4d deposition. Clin Transplant • 21:2589-2595, 2006
2. 学会発表
- 1) 西 慎一、下条文武、高橋公太:腎移植患者の生活習慣病 第 36 回日本腎臓学会 西部学術大会 2006
- 2) 荒川正昭 西 慎一:運動と生活習慣病 第 17 回日本臨床スポーツ医学学術集会 2006

表1. CKD肥満群と非肥満群の臨床成績の比較 (n=1602)

		肥満群 (n=592)	非肥満群 (n=1010)	p値
BMI		28.1 ± 3.1	20.9 ± 2.5	<.0001*
年齢	歳	50.5 ± 15.9	45.9 ± 19.4	<.0001*
収縮期血圧	mmHg	137.4 ± 21.8	128.3 ± 22.6	<.0001*
拡張期血圧	mmHg	81.1 ± 14.6	75.4 ± 14.1	<.0001*
尿蛋白量	g/day	2.7 ± 3.4	1.8 ± 2.6	<.0001*
Ccr	ml/min	86.5 ± 37.1	83.2 ± 41.7	0.1080
血性クレアチニン	mg/dl	1.3 ± 1.9	1.9 ± 5.6	0.1307
尿酸	mg/dl	6.7 ± 6.2	6.1 ± 6.4	0.0495*
総コレステロール	mg/dl	205.5 ± 137.2	136.2 ± 94.4	<.0001*
中性脂肪	mg/dl	246.9 ± 100.3	217.9 ± 101.1	<.0001*
空腹時血糖	mg/dl	109.9 ± 45.4	100.7 ± 35.4	<.0001*
総蛋白	g/dl	7.0 ± 9.3	6.9 ± 6.3	0.9063
アルブミン	%	56.7 ± 9.6	57.9 ± 9.9	0.0155*

* <0.05

表2. BMIを従属因子、その他を独立因子とした重回帰分析

	回帰係数	標準回帰係数	t値	p値
年齢	0.019	0.084	2.294	0.0220*
収縮期血圧	0.035	0.187	4.072	<.0001*
拡張期血圧	0.014	0.047	1.091	0.2755
尿蛋白量	0.156	0.122	2.978	0.0030*
Ccr	0.021	0.2	4.81	<.0001*
血性クレアチニン	0.298	0.083	1.605	0.1089
尿酸	0.325	0.146	4.107	<.0001*
総コレステロール	0.001	0.031	0.79	0.4297
中性脂肪	0.006	0.182	5.172	<.0001*
空腹時血糖	0.003	0.033	1.015	0.3103
総蛋白	0.013	0.027	0.85	0.3957
アルブミン	0.032	0.078	1.977	0.0484*

* <0.05

表3. 肥満を従属因子、その他を独立因子としたロジステック重回帰分析

	係数	p値	Exp (係数)	95% 下限	95% 上限
年齢	0.008	0.1554	1.008	0.997	1.018
収縮期血圧	0.014	0.0076*	1.014	1.004	1.025
拡張期血圧	0.01	0.2324	1.01	0.994	1.026
尿蛋白量	0.066	0.0373*	1.068	1.004	1.136
Ccr	0.012	<.0001*	1.012	1.007	1.018
血性クレアチニン	0.074	0.395	1.077	0.908	1.278
尿酸	0.146	0.0033*	1.157	1.05	1.276
総コレステロール	-1.75E-04	0.8292	1	0.998	1.001
中性脂肪	0.005	<.0001*	1.005	1.003	1.006
空腹時血糖	0.003	0.1404	1.003	0.999	1.006
総蛋白	0.002	0.811	1.002	0.984	1.021
アルブミン	0.005	0.6066	1.005	0.986	1.025

* <0.05

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

「膜性腎症に対する H. Pylori 菌感染の影響」

研究協力者 西 慎一¹⁾
今井直史²⁾、井口清太郎²⁾ 下条文武²⁾

新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 准教授¹⁾
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学²⁾

研究要旨

膜性腎症の上皮細胞下腔沈着物形成に関する H. Pylori 菌感染の関与を調査した。血中抗 H. Pylori 抗体レベルより、Pylori 菌感染陽性である原発性膜性腎症、V型 SLE 腎症、IgA 腎症、腎移植ドナーを対象とし、抗 H. Pylori 抗体による免疫組織化学法にて H. Pylori 菌抗原の糸球体内沈着を検討した。原発性膜性腎症では糸球体径路上皮細胞下腔沈着物に diffuse global に、V型 SLE 腎症では focal segmental に陽性所見が見られた。IgA 腎症、腎移植ドナーは、陽性反応を示さなかった。血中抗 H. Pylori 抗体レベルと尿蛋白量、腎機能との間に相関はなかった。レクチン経路活性例は、H. Pylori 陽性膜性腎症例の一部に認められた。H. Pylori 菌抗原は必ずしも全ての膜性腎症の発症原因抗原ではなく、原発性、二次性を問わず膜性腎症の上皮細胞下腔沈着物の形成促進因子として関与している可能性があると考えられた。

A. 研究目的

膜性腎症は、ネフローゼ症候群を呈する糸球体腎炎の代表であるが、好発年齢が 40 歳～70 歳程度の中高齢である。膜性腎症の原因抗原候補として、既に報告があるのは、B 型肝炎抗原、腫瘍抗原、薬剤などである。しかし、未だに多くの膜性腎症の原因抗原は同定されていない。1997 年に注目すべき論文が膜性腎症原因抗原に関して報告された。ヘリコバクター・ピロリ菌の菌体抗原に対する抗体に、膜性腎症の上皮細胞下腔沈着物が反応する事実である。ヘリ

コバクター・ピロリ菌の菌体抗原が膜性腎症の原因抗原であるのか。膠原病続発性の二次性膜性腎症においても同様な事実が当てはまるのか。菌体表面に豊富な糖鎖抗原が原因である可能性もあり、補体活性経路の一つであるレクチン経路が活性化されている可能性はあるのか。以上の疑問点を解決するために、以下の臨床研究を実施した。

B. 研究方法

悪性腫瘍、ウイルス感染症、膠原病などの合併が否定され、原発性膜性腎症と判定された 10 例と、全身性エリテマトーデスに