

厚生労働科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

進行性腎障害に関する調査研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 富野 康日己
平成15（2003）年3月

進行性腎障害に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	富野 康日己	順天堂大学医学部腎臓内科	教 授
分担研究者	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	助 教 授
	小山 哲夫	筑波大学臨床医学系内科	教 授
	重松 秀一	信州大学医学部病理学	教 授
	東原 英二	杏林大学医学部泌尿器科	教 授
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部第四内科	教 授
	広瀬 幸子	順天堂大学医学部第二病理	助 教 授
	遠藤 正之	東海大学医学部腎代謝内科	助 教 授
	山田 研一	国立佐倉病院内科	臨床研究部長
研究協力者	小林 豊	北里大学医学部腎臓内科	助 教 授
	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科	助 教 授
	柏原 英彦	国立佐倉病院	院 長
	西 慎一	新潟大学医学部血液浄化療法部	助 教 授
	二瓶 宏	東京女子医科大学第四内科	教 授
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	助 教 授
	椎木 英夫	奈良県立医科大学第一内科	講 師
	槇野 博史	岡山大学大学院医歯学総合研究所医学部腎免疫内分泌代謝内科	教 授
	御手洗 哲也	埼玉医科大学総合医療センター第四内科	教 授
	頼岡 徳在	広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御医学講座	助 教 授
	木村 健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科	教 授
	若井 建志	名古屋大学医学部予防医学	講 師
	横山 仁	金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部	助 教 授
	今井 裕一	愛知医科大学腎臓・膠原病内科	教 授
	木田 寛	国立金沢病院内科	副 院 長
	吉村 吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	助 教 授
	佐藤 博	東北大学医学部腎・高血圧・内分泌科	講 師
	松本 紘一	日本大学医学部内科第二部門	教 授
	堀越 哲	順天堂大学医学部腎臓内科	助 教 授
	宮崎 正信	長崎大学医学部第二内科	講 師
	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教 授
	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	教 授
	香村 衡一	国立佐倉病院泌尿器科	医 長
	原 茂子	虎の門病院腎センター	内 科 部 長
	洞 和彦	信州大学病院人工透析部	助 教 授
	城 謙輔	国立佐倉病院病理	医 長
	江原 孝史	信州大学医学部病理学	講 師
	鈴木 和男	国立感染症研究所生体防御物質室	室 長
	浜野 慶朋	順天堂大学医学部第二病理学	助 手
	須藤 博	東海大学医学部総合内科	助 手
	西村 元伸	国立佐倉病院内科	医 長
	寺脇 博之	国立佐倉病院内科	医 師
坂本 薫	国立佐倉病院外科	医 長	
菅原 照	国立京都病院内科	医 長	
島 正之	千葉大学医学部公衆衛生学	助 教 授	
事務局	鈴木 仁	順天堂大学医学部腎臓内科	
	泉田 江利	〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL・FAX 03-5802-1065	
経理事務担当者	川鍋 謙一	順天堂大学医学部財務部財務課 TEL 03-5802-1013, FAX 03-3814-7820	

目 次

平成14年度研究班構成員名簿

I. 総括研究報告			
進行性腎障害に関する調査研究	富野 康日己	……	1
II. 分担・各個研究報告			
A. IgA腎症分科会			
1. IgA腎症に関する調査研究（分担研究報告）	川村 哲也	……	7
2. IgA 腎症に対するPSL治療のprospective および retrospective study	堀越 哲 他	……	12
3. 慢性糸球体腎炎における尿中L-FABPの臨床的意義	木村 健二郎	……	16
4. メサングウム増殖性腎炎におけるアンジオテンシンIIの役割	宮崎 正信	……	18
5. IgA腎症におけるステロイド療法適応基準の作成	柏原 英彦 他	……	20
6. 重症型小児IgA腎症の治療に関する研究	吉川 徳茂	……	23
7. 原発性巣状糸球体硬化症（FSGS）の病態解明	服部 元史	……	26
B. 急速進行性糸球体腎炎分科会			
1. 急速進行性糸球体腎炎に関する調査研究（分担研究報告）	小山 哲夫	……	27
2. 急速進行性腎炎の臨床的重症度分類の有効性の検討：BVAS分類との比較	小山 哲夫 他	……	29
3. ANCA関連糸球体腎炎における間質性腎炎と肥満細胞の関連性に関する研究	二瓶 宏 他	……	31
4. MPO-ANCA関連腎炎における抗heat shock protein 抗体の検討	有村 義宏 他	……	33
5. MPO-ANCA陽性急速進行性糸球体腎炎に対するステロイド・シクロフォスファミド間欠静注療法(エンドキサンプルス)併用療法の有用性の検討	槇野 博史 他	……	38
6. 急速進行性糸球体腎炎症候群の発症・進展機序解明とその治療法の確立に関する研究	木田 寛 他	……	41

C. 難治性ネフローゼ症候群分科会

- | | | | |
|---|----------|-------|----|
| 1. 難治性ネフローゼ症候群に関する調査研究
(分担研究報告) | 斉藤 喬雄 | …………… | 45 |
| 2. 難治性ネフローゼ症候群における血中シクロスポ
リン濃度の測定に関する研究 | 斉藤 喬雄 他 | …………… | 48 |
| 3. ネフローゼ症候群に対するリンパ球除去療法の検討 | 横山 仁 | …………… | 50 |
| 4. 巣状糸球体硬化症自然発症モデルBUF/Mnaラット
に関する研究 | 吉村 吾志夫 | …………… | 54 |
| 5. ネフローゼ症候群の治療におけるシクロスポリン
血中濃度モニタリング方法に関する研究 | 御手洗 哲也 他 | …………… | 57 |
| 6. 巣状糸球体硬化症に見られる糸球体上皮細胞の
形質転換に関する研究 | 佐藤 博 他 | …………… | 60 |
| 7. ネフローゼ症候群における尿中interleukin-17の
検討 | 松本 紘一 | …………… | 62 |
| 8. 膜性腎症の補体C3の臨床病理学的意義に関する研究 | 西 慎一 | …………… | 64 |
| 9. IgA腎症におけるfibroblast specific protein 1
(FSP1) 陽性細胞の検討 | 椎木 英夫 他 | …………… | 66 |
| 10. ネフローゼ症候群におけるシクロスポリンの血中
濃度モニタリングに関する研究 | 頼岡 徳在 他 | …………… | 68 |

D. 多発性嚢胞腎分科会

- | | | | |
|--|---------|-------|----|
| 1. 多発性嚢胞腎に関する調査研究 (分担研究報告) | 東原 英二 | …………… | 73 |
| 2. PPAR γ アゴニストによるADPKD腎不全進展抑制 | 堀江 重郎 | …………… | 77 |
| 3. 多発性嚢胞腎における嚢胞腎遺伝子産物ポリシス
チン1/2の機能解析について | 細谷 龍男 他 | …………… | 79 |
| 4. 本邦における多発性嚢胞腎診療の実態に関する研究 | 香村 衡一 | …………… | 82 |
| 5. New option for ADPKD patients with enlarged
kidney and liver | 乳原 善文 他 | …………… | 84 |

E. 病理分科会

- | | | | |
|-------------------------|-------|-------|----|
| 1. 病理総括に関する研究 (分担研究報告) | 重松 秀一 | …………… | 91 |
| 2. 糸球体硬化阻止にむけての実験病理学的研究 | 重松 秀一 | …………… | 95 |

F. 疫学分科会 (1)			
1. 疫学に関する調査研究 1 (分担研究報告)	遠藤 正之	97
2. IgA腎症における抗原提示補助分子CD80とCD86の役割	遠藤 正之 他	99
3. 成人ネフローゼ症候群における総コレステロール値に関する研究	今井 裕一	101
G. 疫学分科会 (2)			
1. 疫学に関する調査研究 2 (分担研究報告)	山田 研一	103
2. 腎ネットデータベースにおけるIgA腎症の経過と予後解析	鈴木 理志	106
3. 高齢糖尿病患者の管理指針の作成の為の疫学調査	西村 元伸	109
4. 巣状硬化症 (FSGS) の我が国におけるデータベース構築とその活用による疫学調査研究	菅原 照	118
5. 透析導入患者の社会復帰に関する調査研究	寺脇 博之	120
6. 腎移植における慢性拒絶時管理指針確立に関する研究	坂本 薫	122
H. 難病特別研究分科会			
難病特別研究 (分担研究報告)	広瀬 幸子 他	125

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
総括研究報告書

『進行性腎障害に関する調査研究』

主任研究者 富野 康日己
順天堂大学医学部腎臓内科教授

研究要旨

本研究班では、進行性腎障害のなかで特に患者数の多いIgA腎症、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）、難治性ネフローゼ症候群および多発性嚢胞腎（ADPKD）の4疾患について調査研究を行ってきた。一つの大きな目標は、全国の腎臓専門医と一般臨床医に有益な指針を提供するために、全国調査を行い患者のデータベースを作成し、わが国のエビデンスに基づいた重症度分類や治療指針を作成することである。また、本研究班では進行性腎障害の根本的治療を目標とする基礎的研究を難病特別研究として、他の基礎的研究班と共同研究を行なっている。さらに、これら疾患の発症・進展に関与する因子を動物レベルで解明し、ヒトにおける疾患感受性遺伝子の同定とその機能解析にむすびつけるため、基礎データの拡充を図っている。

分担研究者

川村哲也（東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科）
小山哲夫（筑波大学臨床医学系内科）
斉藤喬雄（福岡大学医学部第四内科）
東原英二（杏林大学医学部泌尿器科）
重松秀一（信州大学医学部病理学）
遠藤正之（東海大学医学部腎代謝内科）
山田研一（国立佐倉病院臨床研究部）
広瀬幸子（順天堂大学医学部第二病理学）

した。今後さらに同指針に対する全国調査を行い、改訂第3版を刊行する予定である。現時点における全国的エビデンスが改訂の骨子となる。

2. 急速進行性糸球体腎炎

急速進行性糸球体腎炎（RPGN）は極めて進行性で、腎死・個体死率の高い疾患である。データベースの充実を図り、わが国におけるRPGNの実態を明らかにし、平成13年度までに作成した診療指針の検証および改訂を行う。

3. 難治性ネフローゼ症候群

ステロイド薬および免疫抑制薬を主体とする治療の前向き試験を行い、

A. 研究目的

1. IgA腎症

平成7年および13年に進行性腎障害に関する調査研究班より「IgA腎症診療指針」第1・2版を刊行し全国へ配布

evidence based medicine (EBM) に基づいた難治性ネフローゼ症候群の治療法の確立と診療指針の充実を目的とする。

4. 多発性嚢胞腎

多発性嚢胞腎の重要な問題である腎不全と頭蓋内出血の両者に関与する高血圧の治療薬として、カルシウム拮抗薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の比較試験を継続する。その結果をもとに、よりよい降圧療法を診療指針として提供する。

5. 病理総括

各腎疾患における病理学的評価は必須であり、各分科会をこえた専門的な評価・考察を行う。また、腎糸球体の廃絶（糸球体硬化）再生とのメカニズムを明らかにする。

6. 疫学調査(1)

IgA 腎症患者は我が国のみならず世界的にも最も多い慢性糸球体腎炎であり、本症の予後、特に腎機能予後を早期の段階で予測することは、治療方針を決定するうえできわめて重要である。IgA 腎症の腎機能予後とその予知因子を検討するため、1995 年の全国疫学調査で把握された患者の7年後の予後と、その規定因子を検討するための追跡調査を実施する。

7. 疫学調査(2)

EBM 確立の為に、精度の高い臨床疫学研究が求められている。全国的規模

で存在する利点を活かし、且つ、地域医療の中核病院でもある国立病院・療養所のネットワークを活用し、腎疾患のデータベース（腎ネットデータベース）を構築し、発症率・合併症の頻度、疾患の進展速度、治療効果と治癒率等を疫学的に解析し、診断指針や治療方針の確立に貢献する。

8. 遺伝子研究

生活習慣病といわれる多くの疾患と同様に、難治性腎疾患の発症・進展にも遺伝因子が関与する可能性が高く、疾患の本質を理解するうえで遺伝要因の解明は不可欠である。研究の成果は、腎疾患発症の予知や新しい治療法の開発に資するものと考えられる。

B. 研究方法

1. IgA 腎症

従来からのデータベースを用いた患者の長期予後とそれに及ぼす検査および診療方法の成果を引き続き調査する。IgA 腎症診療指針の予後分類における腎病理所見を見直し、診療指針の改訂を行う。また今後の新しい展開を探る目的で、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の腎保護作用に関する多施設共同研究を行い、効果を判定する。

2. 急速進行性糸球体腎炎

平成 13 年度までに作成した診断基準および重症度分類、診療指針についての検証を行い、さらに完成度の高い診療指針の改訂を行う。治療指針に示された従来よりもマイルドな免疫抑

制療法の効果を検証する予定である。また、データベースの充実については、集積した1,000例以上に及ぶ症例の解析ならびに新規登録を行い、より正確で詳細なデータベースの構築を行う。

3. 難治性ネフローゼ症候群

難治性ネフローゼ症候群を呈する成人膜性腎症および巣状糸球体硬化症患者を対象とし、ステロイド薬および同薬剤とIL-2産生抑制型免疫抑制薬あるいは核酸代謝阻害型免疫抑制薬の併用を行い、その治療効果を前向きに検討する。

4. 多発性嚢胞腎 (ADPKD)

高血圧を有するADPKD患者を対象に、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)の腎保護作用について検討する。また当疾患において、腎不全の進行と高血圧を含む血管病変を抑制する薬物療法の開発に努める。これまでの研究で、動物モデルにおいて嚢胞形成が抑制されることが明らかにされている ω 不飽和脂肪酸の効果についても検討する。

5. 病理総括

種々の組織障害のあるIgA腎症について、組織学的障害度と進行度(急性障害と慢性障害)を用いて α -smooth muscle actin(α -SMA)表出との関係を検索する。また、Thy-1腎炎での再生現象について特に係蹄血管構造の再構築に焦点をあてて検討する。

6. 疫学調査(1)

1995年に実施したIgA腎症全国疫学調査の第二次調査で得られた5,436例の回答のなかから無作為に抽出し、2,285例を対象に予後調査を実施する。

7. 疫学調査(2)

全国国立病院・療養所腎ネットワーク参加施設より個人基本情報や経過情報を入力し、原発性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎透析導入、腎移植の各症例についてデータベースの構築を行う。

8. 難病特別研究

難治性腎疾患の多数例の遺伝子情報を蓄積し、発症の遺伝要因を解析する。家族発症症例数の蓄積やゲノムワイドな遺伝子解析が望まれるが、多遺伝子疾患の遺伝様式の複雑さのため、まず第一に、モデルマウス系での解析を行う。その後ヒト腎疾患での解析を行う。

(倫理面への配慮)

腎疾患の患者データベースについては、ヘルシンキ宣言に基づき、被験者の人権、安全および福祉に関して配慮を行う。各施設の倫理委員会基準を満たしていることを必須とする。ただし多発性嚢胞腎については遺伝性疾患であるため、データベースの拡充やDNAの収録には各施設での倫理委員会以外に、国としての基準作成を慎重に見守りつつ調査研究を実行に移している。また、実験動物の使用にあつ

ては、動物愛護上の配慮を遵守することを必須とする。

C. 結果および考察

1. IgA 腎症

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の腎保護作用に関する多施設共同研究についてのガイドラインを検討し作成した。

2. 急速進行性糸球体腎炎

これまでに 1082 例がデータベースに登録され、RPGN 患者の動向、特に早期発見や予後改善の有無を検討している。また今後、診療指針のエビデンスレベル向上のために、診療指針作成後の RPGN 登録症例集積を開始すると同時に、治療指針に示された従来よりもマイルドな免疫抑制療法の効果を検証する予定である。

3. 難治性ネフローゼ症候群

成人難治性ネフローゼ症候群に対するプレドニゾンとシクロスポリンの併用療法に関する臨床研究の立案と成人難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対するプレドニゾンとミゾリビンの併用療法に関する臨床研究の立案を行なった。まだ、詳細な点で検討を要する部分があるが、次年度からの実施を考えている。なお、前研究班より引き継がれた、膜性腎症、巣状糸球体硬化症のデータ・ベース構築に関する調査研究も引き続き実施予定である。

4. 多発性嚢胞腎(ADPKD)

登録された 107 例中 77 例の経過表が回収され、アンジオテンジン II 受容体拮抗薬は Ca 拮抗薬と比較したところ、多発性嚢胞腎患者に対しての腎保護作用を有することが明らかとなった。実験動物を用いた ω 不飽和脂肪酸の効果についての検討では、嚢胞形成が抑制され、腎不全の進行を抑制する効果を持つ可能性があると考えられた。

5. 病理総括

α -SMA 陽性細胞は急性炎症巣に出現するため、炎症の活動性を示す指標ではあるが、かならずしも病態の進行を予測するものではないことが明らかにされた。また実験動物を用いた解析では、炎症に伴って表われるメサンギウム細胞の α -SMA 陽性化形質転換の後には、糸球体血管構造の回復再生と炎症後の硬化であることが立証されつつあるが、今後さらにこれらのメカニズムを解明する。

6. 疫学調査(1)

現在約 90%の回答が回収されており、さらに回収率を上げてから IgA 腎症の予後とそれを規定する因子について解析予定である。

7. 疫学調査(2)

IgA 腎症においては、470 例を対象とし、予後の因子解析を行った。各症例を腎生検時点での病理・臨床検査所見から IgA 腎症診療指針の予後判定

基準に基づき4群に分類し、実際の転帰から症例経過を抽出した。当初の予後予測がどうあれ、経過中の尿蛋白が一定値以上しかも一定期間以上持続すると腎機能が進行悪化していく可能性が示唆された。今後、血圧・体重・治療内容等の因子も加味しながら臨床経過との関連性を検討していく。

糖尿病性腎症においては、Case-Control研究として、罹病期間を同じくし、少なくとも糖尿病性網膜症を有した糖尿病患者218例が登録され、環境因子・遺伝因子両面より検討された。血糖管理不全のもと、multi-factorsの生活習慣因子、特に動脈硬化性因子が強く関与し、腎・血管内皮細胞障害を介して、細胞外基質が増生し、増悪因子となる可能性が判明した。また、組織内の酸化ストレスや慢性炎症に関与する免疫機能に関連した候補遺伝子多型の関与の可能性も明らかになった。また、高齢者糖尿病患者の病態解明と管理指針をも含めた検討が開始され、高齢者であっても、血糖管理の重要性が示唆された。

腎移植症例においては、428例を対象に慢性拒絶の形態学的病型分類を行い、免疫学的因子の関与、HLA DR 8の存在意義、更に慢性拒絶時の遺伝子発現の差異（up-regulated gene と down-regulated gene 発現の差異）を検討し、免疫関連遺伝子発現の減少を認めた。今後、このデータベースを活用して腎移植後の慢性拒絶の病態解明と治療法の開発研究を行う。

透析導入症例は、導入後の社会復帰

に関する検討を、また、生活習慣の変化に伴い増加が報告されている。

巣状糸球体硬化症 (FSGS) に関して、一次性・二次性 FSGS の実態調査を行うことを計画している。

8. 難病特別研究

半月体形成性腎炎 (CGN) を自然発症する SCG/Kj マウスの腎炎発症機構を解析したところ、ヒトと同様に、末梢血中顆粒球の異常な活性化とその膜表面上の FcγR が重要な要因であることが示唆された。モデルで MPO-ANCA の産生亢進が存在することを考慮すると、SCG マウスとヒトの慢性糸球体腎炎には共通の要因が存在する可能性があり、これらの現象の解析がヒト慢性糸球体腎炎発症機構の解明の糸口になりうると考えられる。

IgA 腎 症 分 科 会
分担・各個研究報告

IgA 腎症に関する調査研究

分担研究者 川村 哲也

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科助教授

研究要旨

本研究班においては、1) 診療指診の見直しと改訂に向けての作業、2) 分科会を超えた治療（EBM）に関する多施設共同研究の推進、という基本方針が主任研究者より提示されている。これを受けて IgA 腎症分科会では、①IgA 腎症診療指診の予後分類における腎病理所見の見直し、②アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の腎保護作用に関する多施設共同研究という 2 つの研究プロジェクトを来年度から実施できるよう平成 14 年度は研究計画を立て準備を進めた。

①アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の腎保護作用に関する多施設共同研究

A. 研究目的

慢性腎疾患の進展・増悪にはレニン-アンジオテンシン（R-A）系が深く関与していることから、R-A 系を抑制する ACE 阻害薬（ACE-I）やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は、腎不全への進展を阻止しうる薬物と期待されている。これまでに ACE-I、ARB はいずれも糖尿病性腎症の末期腎不全への進行を抑制すること、ACE-I は非糖尿病性腎疾患の進展も抑制することが多くの臨床試験により明らかにされた。しかし、IgA 腎症では、ACE-I、ARB とともに抗蛋白尿効果はみられるものの、腎機能障害の進展を抑制するかどうかは未だ明らかではない。

ARB は、キマーゼなど ACE を介さない経路によって生成されるアンジオテンシン II（Ang II）の作用も阻害することから、Ang II の抑制作用は ACE-I より特異性が高いと考えられ、さらにヒト血管系では、

キマーゼによる Ang II 産生系の役割が大きいことから、ARB には ACE-I にはない腎保護の側面が期待されている。一方 ACE-I は、ブラディキニンの分解抑制によりその作用を増強させる働きや、血管拡張性プロスタグランジンや NO の活性を高める作用、さらに活性酸素の消去作用など、ARB にはない生理作用をもっている。したがって、慢性腎疾患において両者の腎保護作用に差がみられるかどうか注目されている。

これまでに動物モデルでは、5/6 腎摘出ラットの進行期から両者の投与を開始した場合、ACE-I ではその後の糸球体硬化や間質線維化の進展を抑制できないが、ARB では抑制できることが報告されている。しかし両者の腎保護作用は同程度との報告も多く、未だ明確にはされていない。ヒト腎疾患患者で両者の腎保護作用を比較した成績はさらに少なく、IgA 腎症を対象とした比較試験はこれまでに実施されていない。

そこで本研究では、高血圧を伴う IgA 腎症における ARB、バルサルタンと ACE-I、エナラプリルの腎保護作用（とくに全身血圧の降下度に依存しない腎保護効果）とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)に及ぼす影響に関して、両者の臨床的効果の差異を検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

患者の登録基準は、1) 腎生検にて確定診断を受けている 16 歳～75 歳の IgA 腎症患者、尿蛋白が 0.5 g/日以上かつ血清 Cr 値が原則として 3.0 mg/dl 以下の患者、2) 収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上で正常高値血圧または高血圧と診断され、未だ降圧薬の投与を行っていない患者、または ARB および ACE 阻害薬以外の降圧薬（カルシウム拮抗薬、降圧利尿薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、 α -メチルドーパ）を投与中の患者、3) スクリーニング期間において、正常高値血圧を呈する患者および収縮期血圧 159 mmHg 以下かつ拡張期血圧 99 mmHg 以下の軽症高血圧患者（但し ARB および ACE-I 以外の降圧薬を投与中の患者では正常血圧にコントロールされている患者を含む）とする。但し、1) ネフローゼ症候群の患者、2) 副腎皮質ステロイド薬を服用中の患者、または中止後 6 カ月以内の患者、3) 重篤な肝障害のある患者、4) 妊婦および妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、5) ARB 及び ACE-I に対し過敏症の既往がある患者、6) その他、担当医師が対象として不相当と判断した患者は除外する。

2. 方法

スクリーニング期間（-8 週～0 週）において、異なる 2 回の外来受診日に測定した血圧が、いずれも収縮期血圧 159 mmHg 以下かつ拡張期血圧 99 mmHg 以下であることを確認する。但し ARB および ACE-I 以外の降圧薬を投与中の患者では、正常血圧にコントロールされている場合も登録可能とする。なお、既に投与中の ARB または ACE-I を中止する場合は、中止後の急激な血圧上昇を防ぐために、必要に応じて他の降圧薬を併用している患者ではこれを増量するか、それ以外の降圧薬を追加投与することにより、スクリーニング期間中の血圧が上記の範囲にコントロールされていれば登録が可能である。

スクリーニング期間の最終時点で、インターネット上で患者登録を行い、最小化法によりバルサルタン(V)群もしくはエナラプリル(E)群のいずれかに自動割付を行う。無作為割付の後、V 群は 80 mg/日より、E 群は 5 mg/日より投与を開始する。但し、腎機能障害を伴う患者およびスクリーニング期間中に血圧が降圧目標以下にコントロールされている患者では、V 群では 20mg/日、E 群では 2.5mg/日からの投与開始も可能とする。V 群、E 群ともに投与開始後 8～16 週間の時点で、患者の収縮期血圧が極端に低下しない限り V 群では 160 mg/日に、E 群では 10 mg/日に増量する。但し、増量後に極度の低血圧に伴う症状（立ちくらみ、めまいなど）が出現した場合は適宜減量する。160 mg/日または E 10 mg/日に増量後 8 週間、投与開始後 16～24 週が経過した時点から、下記目標血圧レベルに到達するよう基礎

治療薬の増量または基礎治療で使用していない降圧薬の併用（増量を含む）を行う。割付後の治療期間は最低 3 年間とする。降圧目標は日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2000 年版に従い、130/85mmHg（尿蛋白 1g/日以上では 125/75mmHg）未満とする。

3. 評価項目

一日尿蛋白排泄量、クレアチニンクリアランス(Ccr)、血清クレアチニン(Cr)値、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)の推移と安全性（副作用発現や投与中止の頻度）を 3 年間観察し 2 群間で比較する。一次評価指標は、Ccr の変化率、1/血清 Cr 値の勾配(1/Cr vs time)、一日尿蛋白排泄量の変化率とし、二次評価指標は、イベント（血清 Cr 値の基礎値からの 2 倍増、Ccr の基礎値からの 50%低下、透析導入）の発生率、PRA および PAC の変化率、高カリウム血症の出現頻度、認容性（投与中止例の頻度）とする。

4. 観察項目

24 時間蓄尿を行い、一日尿蛋白排泄量、クレアチニンクリアランス、尿中 Na 排泄量、一日蛋白摂取量（Maroni の式を用いる）を算出する。蓄尿方法は各施設の方法に従うが、ユリンメート P の使用も可とする。24 時間蓄尿検査が行えない施設または患者においては、Ccr は Cockcroft-Gault 式 $[(140-\text{年齢}) \times \text{体重} \div (\text{Cr} \times 72)]$ を用いた概算値により、また一日尿蛋白排泄量は随時尿の尿中蛋白濃度/尿中クレアチニン濃度 (g/g cr) により評価することも可能とする。検査時期は、エントリー時、2、4、6 ヶ月後、その後 3 ヶ月ごととする。

血液一般、血液生化学的検査(CBC、Cr、BUN、UA、Na、K、Cl、TC、TG、LDL-C、Tp、Alb)、随時尿の尿蛋白、尿潜血、沈渣（赤血球、白血球、顆粒円柱）、尿中クレアチニン濃度の測定は、エントリー時、2、4、6 ヶ月後、その後 3 ヶ月ごとに検査を実施する。

血漿レニン活性、血漿アルドステロン測定は 30 分座位にて安静後の採血にて行い、エントリー時、2、4、6 ヶ月後、その後 6 ヶ月ごとに実施する。

5. 併用禁止薬および併用可能薬

試験期間中、ARB と ACEI の併用、副腎皮質ステロイド薬、抗アルドステロン系利尿薬の併用を禁止する。なお、ARB・ACEI 開始後の抗血小板薬、EPA の追加投与は禁止とする。また、スクリーニング期間以前から投与されている抗血小板薬、抗凝固薬、EPA の併用は可能とするが、試験期間中その用法・用量は変更しないものとする。

6. 食事療法

低蛋白食、減塩などの食事管理を行っている患者は、試験期間中、食事管理の方法を変更しないものとする。

7. 中止・脱落

中止・脱落例については中止・脱落年月日、理由およびその後の経過などを記録する。中止とは担当医師による試験の中断、脱落とは患者側による試験の中断とする。

8. 目標症例数及び予定期間

目標症例数 バルサルタン群： 200 例、
エナラプリル群： 200 例

観察期間：3 年間 登録期間：2003 年
4 月 1 日～2005 年 3 月 31 日

9. 参加施設

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科、国立佐倉病院内科、聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科北里大学医学部内科、東京女子医科大学腎臓小児科、順天堂大学医学部腎臓内科、長崎大学医学部第二内科、和歌山県立医科大学小児科。その他、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班に所属する分担研究者、研究協力者の各施設に協力を要請中であり、合計約 30 施設の参加を予定している。

10. 症例の取扱いと解析方法

本試験は ITT (Intention To Treat) 解析の理念に従って実施する。但し、問題症例については運営委員会において確認する。評価および結果の分析は治療内容を遮蔽された解析者が実施する。Intention to treat 解析を基本とし、累積イベントの回避率は Kaplan-Meier 法を用い Greenwood 法による区間推定を行う。群間比較には Log-rank test を用いる。また繰り返し測定値の解析では特性を考慮し GEE (Generalized Estimating Equation method) 等を用いる。調整オッズ比は比例ハザード性の検証を行い、拡張法を考慮した コックスの比例ハザード関数モデルで求める。また背景因子との交互作用を分散分析などで解析する。

(倫理面への配慮) 試験の目的、方法、予期される効果・副作用、結果についてのプライバシーの厳守、拒否・同意撤回に対する自由について説明し、被験者に自由意志による同意を文書で得る。また、試験の実施、症例記録報告、取扱い等においては、患者情報の機密保持について十分に配慮する。なお、本研究ではスク

リーニング期間中、正常血圧にコントロールされている患者群が登録される可能性がある為、試験薬投与後の過度の血圧下降に伴う合併症・偶発症などの有害事象が発現する可能性があり、この点を十分に説明する。有害事象が発現した場合は、担当医師の判断により被験薬の減量または投与の中止を行い適切な治療に切り換える。

C. 健康危険情報

1. 予想される有害事象

レニベースではまれに咳・めまい・腹痛、ディオバンではまれにめまい・腹痛の発現が予想される。また本研究ではスクリーニング期間中、正常血圧にコントロールされている患者群が登録される可能性がある為、試験薬投与後の過度の血圧下降に伴う合併症・偶発症などの有害事象が発現する可能性がある。

2. 被験薬の減量・中止基準

有害事象が発現した場合は、担当医師の判断により被験薬の減量または投与の中止を行い適切な治療に切り換える。なお、二次評価指標のうち、血清 Cr 値の基礎値からの 2 倍増、Ccr の基礎値からの 50%低下、透析導入の各イベントが発生した場合に試験薬を中止するかどうかは、担当医の判断に委ねることとする。

3. 有害事象の取り扱い

治療によって薬剤が原因と考えられる副作用および試験期間に新たに発現した臨床検査値の異常変動は有害事象として扱う。有害事象が発生した場合は関係製薬会社に有害事象発生を連絡する。有害事象が発現した場合は、可能な限りの追

跡を行いその発現時期、内容、程度、処置、転帰および被験薬との因果関係などを記録する。

4. 重篤な副作用および合併症・偶発症が発現した場合の対応

担当医師は、試験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用症状および臨床検査値異常変動などが発現した場合には、速やかに適切な処置を行うとともに、その内容を試験責任医師、関係医師に報告し、関係者に速やかに連絡する。

5. 試験実施計画の変更および試験の中止

試験の進行中に安全性に問題があった場合や、中間解析の結果にともなう試験実施計画の変更または試験中止の必要性が生じた場合、運営委員会は各施設の試験関係医師と連絡・協議し試験計画の変更あるいは中止を決定できる。

②IgA 腎症診療指診の予後分類における腎病理所見の見直し

A. 研究目的と方法

IgA 腎症患者の予後判定は、従来から腎生検光顕組織所見に基づいて行なわれ、そのうち糸球体硬化率と間質の線維化（慢性病変）の程度が重要視されている。しかし、他の慢性病変であるメサンギウム基質増加、ボウマン嚢との癒着の程度のみならず、メサンギウム細胞増殖や細胞性・線維細胞性半月体といった急性病変の程度も糸球体硬化と並列的に扱われているのが現状であり、さらに半月体形成も細胞性・線維細胞性と線維性の差別化はなされていない。これら個々の腎病理所見、とくに上記に代表される急性病

変と予後との関連は明らかにされていない。

これまでに本研究班では、1995 年に行われた全国疫学調査で、5,436 例の IgA 腎症患者がデータベースに登録され、平成 11 年度研究で行なわれた 4 年後の予後調査で 2,256 例の腎機能予後が明らかにされている。そこで、これらの症例のうち今年度に予定されている 7 年後の予後調査で長期的な腎機能予後が明らかにされる予定の IgA 腎症患者を対象として、各研究協力者の施設に組織標本と臨床情報の供出を依頼し、病理総括の研究協力者を中心に結成したワーキンググループにより、各種腎病理所見と腎機能予後との関連を再検討する。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

IgA 腎症に対する PSL 治療の prospective および retrospective study

研究協力者 堀越 哲（順天堂大学腎臓内科助教授）
共同研究者 鈴木 仁（順天堂大学腎臓内科）

研究要旨

平成10年度から開始されたIgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド治療の prospective studyに基づき、平成13年度までにステロイド治療による蛋白尿減少効果および腎機能保持効果について報告しているが、ステロイド治療終了後2年間の効果について追跡調査を継続し、治療4年後までの経過について検討した。

A. 研究目的

IgA 腎症症例における長期的な腎機能保持のための副腎皮質ステロイド療法の有効性、効果の持続性の証明を目的として追跡調査を継続した。

項目は血圧、蛋白尿、血清クレアチニン、血清総蛋白、血清アルブミン、クレアチニンクリアランスである。

（倫理面への配慮）

各施設より登録された症例を封筒法により治療法を振り分けるため説明と同意に関する文書を作成している。

B. 研究方法

対象患者と調査項目

登録症例数 76 例（男性 43 例、女性 33 例、平均年齢 32.9 歳）、副腎皮質ステロイド・抗血小板薬併用群（ステロイド群）38 例、抗血小板薬単独群 38 例が登録され本研究が開始されている。その内容は、早期・活動性の観点から、腎機能が保持され（CCr 70ml/min 以上）、一日尿蛋白が 0.5g/day 以上（但し、ネフローゼ症候群を除く）の IgA 腎症症例に対し、初期量を 30 mg/day、以後漸減して2年間副腎皮質ステロイドを用いるものである。検査

C. 結果と考察

本検討は、現在5年目を迎えている。4年終了時までの解析可能症例数は、試験開始時ではステロイド群 33 例、抗血小板薬単独群 36 例、1年後ではステロイド群 31 例、抗血小板薬単独群 32 例、2年後ではステロイド群 29 例、抗血小板薬単独群 24 例、3年後ではステロイド群 23 例、抗血小板薬単独群 18 例、4年後ではステロイド群 14

例、抗血小板薬単独群11例であった。脱落理由を検討したところ、抗血小板薬単独群では患者の希望2例、ステロイド群への変更6例、その他7例であった。ステロイド群では合併症によるもの1例、その他7例であった(表1)。5年後は症例数が少ないため、現在は検討不能である。

尿蛋白量の平均は、ステロイド群では投与開始時 1.39 ± 0.81 g/day が1年後 0.92 ± 1.21 g/day、2年後 0.94 ± 1.48 g/day、3年後 0.82 ± 1.03 g/day、4年後 0.85 ± 0.69 g/day と尿蛋白量の減少効果を認め、2年間のステロイド治療終了以後も尿蛋白量の増加は認めていない(1年後と3年後 ($p < 0.05$) に統計学的有意差を認めた)(表2、図1)。一方、抗血小板薬単独群では投与開始時 1.57 ± 1.05 g/day が1年後 1.44 ± 1.36 g/day、2年後 1.57 ± 1.17 g/day、3年後 1.43 ± 1.09 g/day と不変であったが、4年後は 0.84 ± 0.65 g/day と減少していた。4年後の抗血小板薬単独群におけるステロイド治療群と同等の平均蛋白尿量の減少は、蛋白尿の多かった症例がステロイド治療群への変更(6例)を余儀なくされた可能性が考えられる。したがって現時点では、抗血小板薬単独投与では明らかな蛋白尿減少効果は認められないと判定された。両群ともにクレアチンクリアランスの低下傾向を認めているが、抗血小板薬単独群により強く(統計学的有意差は4年後の抗血小板薬単独群のみ: $p < 0.05$)、また、抗血小板薬単独群は血清クレアチ

ニン値も上昇傾向を示した(統計学的有意差は4年後の抗血小板薬単独群のみ: $p < 0.05$)。したがって、ステロイド治療は、蛋白尿の減少効果と同様に腎機能保持効果も示された。一方、血圧、血清総蛋白・アルブミンなどには両群間で差は認められなかった(表2)。

D. 結論

腎機能が保持され(CCr 70ml/min以上)、一日尿蛋白が 0.5g/day 以上(但し、ネフローゼ症候群を除く)のIgA腎症症例に対しステロイド・抗血小板薬併用療法は、有意な蛋白尿減少効果と腎機能保持効果が期待できるため積極的に考慮すべきであると考えられた。すでに登録は終了し、抗血小板薬群においてもその無効症例についてはステロイド治療を含めた他剤への変更が行われているが、今後も登録患者の追跡調査を行い、2年間のステロイド療法終了後の長期経過、再燃の有無とステロイドの再投与を含めた対処法などについて検討したい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

2002年5月第45回日本腎臓学会学術総会

表1. 脱落理由と年数

脱落理由	ステロイド・抗血小板薬単独群併用群	抗血小板薬単独群
ステロイド群への変更	1年目	1例
	2年目	2例
	3年目	1例
	4年目	2例
副作用	1年目	0例
	2年目	0例
	3年目	0例
	4年目	0例
患者希望	1年目	0例
	2年目	0例
	3年目	0例
	4年目	0例
転居	1年目	0例
	2年目	1例
	3年目	1例
	4年目	2例
その他	5例	4例
合計	8例	15例

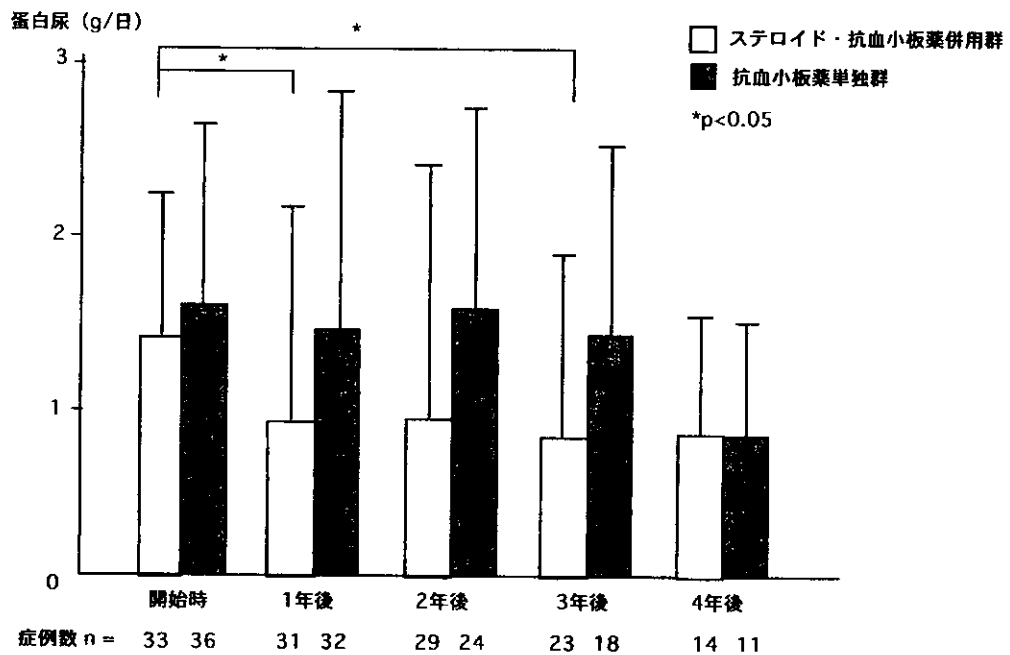


図1. 治療開始時から治療開始後4年までの蛋白尿の経過