

厚生労働科学研究研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成の
ための多施設共同研究と臨床試験体制整備

平成15年度 研究報告書

平成16年4月

主任研究者 吉川徳茂

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための
多施設共同研究と臨床試験体制整備

研究構成員

	氏名	所属	役職	所属住所
主任研究者	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教授	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
分担研究者	飯島 一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	五十嵐 隆	東京大学医学部小児科	教授	〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
	川村 孝	京都大学保健管理センター	教授	〒606-8501 京都市左京区吉田本町
	中村 秀文	国立成育医療センター 治検管理室	室長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	本田 雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長	〒193-0931 八王子市台町 4-33-13
研究協力者	粟津 緑	慶應義塾大学小児科	講師	〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
	池田 昌弘	東京都立清瀬小児病院腎内科	医長	〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1
	内山 聖	新潟大学大学院 医歯学総合研究科	教授	〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757
	大友 義之	埼玉県立小児医療センター 腎臓科	科長	〒339-0077 埼玉県岩槻市馬込 2100
	香美 祥二	徳島大学医学部付属病院 小児科	講師	〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
	川村 哲也	東京慈恵会医科大学 腎臓・高 血圧内科	助教授	〒814-0180 東京都港区西新橋 3-25-8
	郭 義胤	鹿児島市立病院小児科	医長	〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17
	倉山 英昭	国立療養所千葉東病院小児科	医長	〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
	佐々木 聡	北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻 生殖発達医学 講座 小児科学分野	助手	〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目
	里村 憲一	大阪府立母子保健総合医療セ ンター 腎・代謝科	科長	〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
	高橋 昌里	駿河台日本大学病院小児科	科長	〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8- 13
	竹村 司	近畿大学小児科	教授	〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2
	田中亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	医長	〒654-0081 神戸市須磨区高倉台 1-1-1
	谷澤 隆邦	兵庫医科大学小児科	教授	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
	中里 仁史	熊本大学医学部附属病院	助手	〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1
	中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科 生体統合医学小児発達医学講 座 小児科	講師	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
	野津 寛大	神戸大学大学院医学部成育医 学講座小児科	助手	〒657-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1
	波多江 健	福岡市立こども病院感染症セ ンター 第三内科	部長	〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓病総合 医療センター 小児科	助教授	〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1
	浜平 陽史	姫路赤十字病院小児科	医員	〒670-8540 姫路下手野 1 丁目 12-1
	古瀬 昭夫	熊本中央病院小児科	部長	〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1
	和田 尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長	〒420-0953 静岡県静岡市漆山 860

研究協力者 事務局	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	助手	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
	矢田菜穂子	和歌山県立医科大学小児科	大学院生	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
データセン ター	大橋 靖雄	NPO 日本臨床研究支援ユニッ ト	理事長	〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13
データ独立 モニタリン グ委員会	伊藤 拓	日本児童家庭文化協会	理事	〒151-0061 東京都渋谷区初台 1-32-25

目 次

I. 総括研究報告	
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための 多施設共同研究と臨床試験体制整備	1
吉川徳茂	
II. 分担研究報告	
1. IgA腎症治療に関する研究	7
五十嵐隆 (資料1) プロトコール案	
2. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療に関する研究	35
本田雅敬 (資料2) プロトコール案	
3. ステロイド依存性ネフローゼ症候群治療に関する研究	49
飯島一誠 (資料3) プロトコール案	
4. 小児難治性腎疾患に対する多施設共同比較試験における動的割付 システムの開発に関する研究	67
川村孝	
5. 薬剤の用量と安全性の検討	69
中村秀文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
IV. 研究成果の刊行物	79

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
総括研究報告書

小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究
と臨床試験体制整備

主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授

研究要旨

本年度はIgA腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療研究を実施するために必要な、25施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。そして、これまでの治療研究の結果を解析し、検討した。この研究結果にもとづいて、プロトコル案を作成した。これまで小児腎臓領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い臨床試験を行うことが可能と考える。

分担研究者

五十嵐隆
東京大学医学部小児科教授
本田雅敬
東京都立八王子小児病院副院長
飯島一誠
国立成育医療センター腎臓科医長
川村孝
京都大学保健管理センター教授
中村秀文
国立成育医療センター治験管理室長

いう母子保健の目標にも適し、社会への大きな貢献となる。

これらの難治性腎疾患のなかで特に薬物療法の開発が急務なものとして、IgA腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群がある。

有効な薬物療法の開発には、多施設によるランダム化対照試験の導入が必要である。私たちはこれまで、小児難治性腎疾患の薬物療法開発のための治療研究をおこなってきた。しかし、有効性や副作用の面から未だ理想的な薬物療法の開発には至っていない。

本研究の目的は、多施設によるランダム化対照試験により、上記の小児難治性腎疾患の有効で副作用の少ない薬物療法を開発し、治療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

本年度は、IgA腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療研究を実施するために必要な、25施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。そして、新たなランダム化比較試験を実施するため

A. 研究目的

慢性特定疾患研究事業の対象となる小児難治性腎疾患患者数は年間8,400名、末期腎不全に至る患児も年間100名に達している。また、小児期に発症した難治性慢性腎疾患が成人期までキャリアオーバーし、成人期に腎不全に至る症例も多数存在する。これら小児難治性腎疾患の大部分は後天的疾患であり、薬物療法が有効である可能性がある。したがって、後天性小児難治性腎疾患の適切な薬物療法を研究・開発することは、患児の健康を保持し、QOLを改善させ、医療費を削減するだけでなく、健全な小児の育成と

のプロトコル案を作成するため、主任研究者、分担研究者、研究協力者、医師主導の臨床試験の支援をおこなっている日本臨床研究支援ユニットが参加して、これまでの治療研究の結果を解析し、検討した。

(倫理面への配慮)

対象が小児であることから、研究に際しては特段の倫理的配慮を行い、可能な限り GCP に準拠し、また薬事法改正後の医師主導型治験の制度に則って適正に行う方向で準備を進めた。試験の実施前には、試験実施機関に対して研究プロトコルを提出し、倫理委員会あるいは治験審査委員会等による厳密な審査を依頼することにしている。ICH E-11 によりインフォームドアセント（口頭又は文書）とインフォームドコンセント（文書）の取得を行うべく準備中である。臨床試験に際しては対象の適格条件を厳密にし、試験中の有害事象には十分に注意し、重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行えるよう体制整備を行っている。

C. 結果と考察

日本臨床研究支援ユニットの大橋靖雄先生のアドバイスをえながら、IgA 腎症のプロトコル案は五十嵐隆分担研究者、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のプロトコル案は本田雅敬分担研究者、ステロイド依存性ネフローゼ症候群のプロトコル案は飯島一誠分担研究者を中心に作成した。

1) IgA 腎症治療研究

IgA 腎症は最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、慢性腎不全の主用原因となっている。

重症小児 IgA 腎症では、2 年間のステロイド+免疫抑制薬+抗血小板薬+抗凝固薬（カクテル療法）が、有効で、かつ長期予後を著明に改善する。しかし、

カクテル療法は長期間 4 薬剤を使用するため副作用の増幅が問題である。ステロイド単独治療では腎炎の進展を阻止できないが、ステロイドに免疫抑制薬を加えることにより、カクテル療法と同等の有効性が示される可能性がある。ステロイド+免疫抑制薬 2 剤療法とカクテル療法の有効性及び安全性をランダム化比較試験にて検討する目的で、これまでの治療研究を実施継続した。

中等症 IgA 腎症では、発症後 10 年目で、腎不全に進行する症例は 1% にすぎないが、尿所見正常化率は 60% で、残りの 40% の症例で血尿蛋白尿が持続する。この血尿蛋白尿が続く患者の多くは、将来腎不全に進行すると考えられ、効果的な治療が必要である。これまでの治療研究の結果からアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）が有効であることが明らかになった。最近、ACE-I とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）併用療法の IgA 腎症治療における有効性が報告され、ACE-I 単独治療と ACE-I+ARB 併用治療の有効性に差がみられるのかどうか注目されている。したがって、ACE-I 単独治療と ACE-I+ARB 併用治療の有効性及び安全性をランダム化比較試験にて検討する必要がある。そこで、ACE-I 単独治療と ACE-I+ARB 併用治療のランダム化比較試験を実施するための、プロトコル案を作成した。

2) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療研究：

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である巣状分節性糸球体硬化症は予後不良で、小児慢性腎不全の原因の 20% をしめる。その治療法の開発は急務である。しかし、現時点ではエビデンスレベルの高い有効な治療法は確立されていない。それは症例数が少ない事、5 年以上の長期スタディでないと腎予後が言えない事などからである。最近、シクロスポリンおよび頻回のメチルプレドニン大量

療法の報告が多く見られ、その有効性が注目されている。これまでの、治療研究を解析、検討した結果、シクロスポリン+ステロイドパルス療法は寛解率100%で、長期予後の改善傾向があることが明らかになった。一方ステロイドパルス療法の副作用として重症ネフローゼ症候群に使用した事もあり、細菌性腹膜炎、高血圧、徐脈がみられたが、いずれも治療可能であった。また長期のステロイドパルス療法は成長や骨に与える影響が否定できない事からより短期の治療での効果を見る必要があると考えられる。この研究結果にもとづいて、短期のシクロスポリン+ステロイドパルス療法とシクロスポリン+経口ステロイド療法のランダム化比較試験を実施するための、プロトコル案を作成した。

3) ステロイド依存性ネフローゼ症候群治療研究

シクロスポリンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発回数を明らかに減少させることが報告されている。これまでの治療研究によって、シクロスポリンの旧製剤であるサンデイミュンを用いた場合、トラフ値を最初の6ヶ月間80-100 ng/ml、その後の18ヶ月間を60-80 ng/mlに維持する投与方法が比較的有効で安全性も高いことが明らかにされていた。しかし、より血中薬物動態が安定するとされるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤：ネオーラルが国内でも使用可能となり、移植領域では、内服2時間後の血中濃度であるC2値の有用性が報告されている。一方、最近では、大半の施設でネオーラルが用いられているにもかかわらず、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全な投与方法は明らかではない。今回、上記のサンデイミュンを用いた投与方法と同じ方法でネオーラルを投与した場合の有効性について検討した。その結果、サンデイミュンを用いた場合の治療中の再発回数、治療中の頻回

再発の頻度は、ネオーラルを用いた場合と大差なく、サンデイミュンと同等の効果を示すと考えられた。これらの結果をもとに、有効で安全性に優れたネオーラルの投与方法を開発するためのランダム化比較試験として、シクロスポリンを食前投与とし、(1)シクロスポリンの血中濃度をトラフ値でモニタリングする治療(投与後6ヶ月間はトラフ値80-100 ng/mlとし、7ヶ月目からはトラフ値60-80 ng/mlで18ヶ月間(計24ヶ月間)治療)と(2)C2値でモニタリングする治療(投与後6ヶ月はC2目標値を600-800 ng/mlとし、7ヶ月目からはC2目標値を400-600 ng/mlで18ヶ月間(計24ヶ月間)治療)の2群比較を行う必要があると考えられた。この研究結果にもとづいて、プロトコル案を作成した。

本臨床試験の品質管理を治験と同レベルに行うことは研究費の額から見ても不可能であるが、少なくとも1プロトコルについてはデータマネジメント、セントラルモニタリングと、一部施設への施設間監査、抽出された一部症例に対するモニタリングを行うこと、などによりこれまで小児腎臓領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い品質管理を行うことが可能と考る。

D. 結論

本年度はIgA腎症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療研究を実施するために必要な、25施設からなる、臨床試験ネットワークを構築した。そして、これまでの治療研究の結果を解析し、検討した。この研究結果にもとづいて、プロトコル案を作成した。

これまで小児腎臓領域で行われてきた臨床試験と比較して、より質の高い臨床試験を行うことが可能と考る。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 41:366-370, 2003
1. Minami K, Maeda H, Yanagawa T, Suzuki H, Izumi G, Yoshikawa N. Rhabdomyolysis association with mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Infect Dis J* 22:291-293, 2003
1. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshi S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 18:412-416, 2003
1. Minami K, Sakiyama M, Suzuki H, Yoshikawa N. Pyomyositis of the vastus medialis muscle associated with Salmonella enteritidis in a child. *Pediatr Radiol* 33:492-494, 2003
1. Minami K, Izumi G, Yanagawa T, Shimoyamada Y, Yoshikawa N. Septo-optic Dysplasia With Congenital Hepatic Fibrosis. *Pediatr Neurology* 29:157-159, 2003
1. Nakanishi K, Yoshikawa N. Genetic disorders of human congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKT). *Pediatr International* 45:610-616, 2003
1. Suzuki H, Takeuchi T, Minami T, Shibuta S, Uemura S, Yoshikawa N. Water retention in the acute phase of Kawasaki disease: relationship between oedema and the development of coronary arterial lesions. *Eur J Pediatr* 162:856-859, 2003
1. Yoshikawa N. Immunoglobulin a Nephropathy. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 615-628, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
1. Nakanishi K, Honda M, Yoshikawa N. Pediatric nephrology around the world: JAPAN. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 1491-1493, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
1. Nakanishi K, Sako M, Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:144-147, 2004
1. Okuda M, Nakazawa T, Booka M, Miyashiro E, Yoshikawa N. Evaluation of a Urine Antibody Test for Helicobacter pylori in Japanese Children. *J Pediatr* 144: 196-199, 2004
1. Minami K, Tsuda Y, Maeda H, Yanagawa T, Izumi G, Yoshikawa N. Acute transverse myelitis caused by Coxsackie virus B5 infection. *J. Paediatr. Child Health* 40: 66-68, 2004

和文論文

1. 吉川徳茂 : IgA 腎症の治療, 小児の治療. “IgA 腎症診療マニュアル改訂第 2 版” 富野康日己編, pp165-179, 南江堂, 2003
1. 矢田菜穂子、吉川徳茂 : 小児腎不全 (保存期), 食事療法 (エネルギー, 蛋白質, 塩分など). “臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス” 吉村吾志夫, 南学正臣編, p323-325, 文光堂, 2003
1. 吉川徳茂 : 腎・泌尿器疾患, 膜性増殖性糸球体腎炎. “今日の小児治療指針第 13 版” 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎編, p413-414, 医学書院, 2003
1. 吉川徳茂 : 血尿. “コア・ローテーション小児科” 眞弓光文, 亀山順治, 寺澤秀一編, p154-155, 金芳堂, 2003
1. 吉川徳茂 : 微小変化型ネフローゼ症候群. “別冊・医学のあゆみ 腎疾患—state of arts” 浅野泰, 小山哲夫編, pp239-271, 医歯薬出版株式会社, 2003
1. 吉川徳茂 : 日常診療でよく診る腎疾患の診断と治療, 微小変化型ネフローゼ症候群. 診断と治療 191 : 455-458, 2003
1. 吉川徳茂 : 小児腎疾患のおもな症候. 小児科診療 66 : 569-573, 2003
1. 吉川徳茂 : IgA 腎症. 小児科診療 66 : 585-589, 2003
1. 中西浩一、吉川徳茂 : 多発性嚢胞腎. 小児科診療 66 : 651-657, 2003
1. 中西浩一、吉川徳茂 : 腎尿路の発生異常, 腎低形成・異形成. 腎と透析 54 : 455-460, 2003
1. 吉川徳茂 : 代表的疾患の解説と診療・治療指針, IgA 腎症. 小児内科 35 : 888-890, 2003
1. 吉川徳茂 : Alport 症候群. 内科 92 : 18-24, 2003
1. 吉川徳茂 : 慢性腎炎の早期発見と治療. 医学のあゆみ 206 : 674-677, 2003
1. 中西浩一、Ellis D Avner、吉川徳茂 :

腎における Oak Ridge polycystic kidney (orpk) disease 遺伝子の発現. 発達腎研究会紙 11 : 37-41, 2003

1. 栗津緑、吉川徳茂 : 対談「慢性腎疾患と漢方」. T-webs 7 : 6-9, 2003
1. 吉川徳茂 : 小児腎疾患治療の進歩—IgA 腎症とネフローゼ症候群の EBM に基づいた治療—. 日本小児科学会雑誌 107 : 133-1341, 2003
1. 吉川徳茂 : 小児 IgA 腎症の治療戦略—早期発見・早期治療—. BIO Clinica 18 : 1302-1307, 2003
1. 中西浩一、吉川徳茂 : ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬. 小児科 44 : 2023-2030, 2003
1. 吉川徳茂 : 小児 IgA 腎症と漢方. BSC 番組「腎疾患と漢方シリーズ」, 2003. 9. 17
1. 吉川徳茂 : アルポート症候群. 腎と透析 55 増刊号 : 257-261, 2003
1. 矢田菜穂子、中西浩一、上村茂、石倉健司、幡谷浩史、池田昌弘、本田雅敬、吉川徳茂 : 小児腎移植前の下大静脈の評価—血管造影に代わる MR venography の有用性—. 日本透析医学会雑誌 36 : 1599-1603, 2003

2. 学会発表

国際学会

KITAMURA A, TSUKAGUCHI H, KAGAMI S, HATTORI M, IKEDA M, HONDA M, NOZU K, YOSHIKAWA N, KURODA Y, DOI T, IIJIMA K : GENETIC LINKAGE ANALYSIS OF CANDIDATE LOCI IN JAPANESE FAMILIES WITH STEROID RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME. 36TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, SAN DIEGO, USA, 2003

国内学会

教育講演

1. 吉川徳茂 : 腎病理の見方、考え方. 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会,

東京, 2003

2. 吉川徳茂: 小児腎疾患治療の進歩. 第 106 回日本小児科学会学術集会、福岡、2003

ワークショップ

1. 中西浩一, 吉川徳茂: ワークショップ「先天性腎疾患の遺伝子異常と臨床-臨床症状からどのような遺伝子疾患を考えるか-」先天性腎尿路奇形 (PKD, CAKUT, ネフロン癆等). 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2003
2. 吉川徳茂: ワークショップ「腎炎治療に関する未解決な問題」ステロイド: 小児. 第 33 回日本腎臓学会西部学術大会, 名古屋, 2003

II. 分担研究報告

研究要旨

巣状メサンギウム増殖を示す中等症小児 IgA 腎症における、ACE-I（リシノプリル）治療と ACE-I+ARB（リシノプリル+ロサルタン）併用治療との間でランダム化に基づく有効性と安全性の群間比較を行い、標準治療の決定を行うためのプロトコル案を作成した。

A. 研究目的

IgA 腎症は最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、慢性腎不全の主用原因となっている。

巣状メサンギウム増殖を示す中等症 IgA 腎症では、発症後 10 年目で、腎不全に進行する症例は 1% にすぎないが、尿所見正常化率は 60% で、残りの 40% の症例で血尿蛋白尿が持続する。この血尿蛋白尿が続く患者の多くは、将来腎不全に進行すると考えられ、効果的な治療が必要である。これまでの治療研究では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) の有効性が認められている。最近、ACE-I とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 併用療法の IgA 腎症治療における有効性が報告され、ACE-I 単独治療と ACE-I+ARB 併用治療の有効性に差がみられるのかどうか注目されている。したがって、ACE-I 単独治療と ACE-I+ARB 併用治療の有効性及び安全性をランダム化比較試験にて検討する必要がある。

B. 方法

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症における、ACE-I（リシノプリル）単独治療と ACE-I+ARB（リシノプリル+ロサルタン）併用治療との間でランダム化に基づく有効性と安全性の群間比較を行い、標準治療の決定を行うためのプロトコル案を作成した。

C. プロトコル概要

0.1 臨床研究課題

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症に対する、リシノプリルとリシノプリル+ロサルタンの比較

0.2 目的

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症にお

ける、ACE-I（リシノプリル）治療と ACE-I+ARB（リシノプリル+ロサルタン）併用治療との間でランダム化に基づく有効性と安全性の群間比較を行い、研究グループ内での標準治療の決定を行う。

0.3 評価項目

有効性の主要評価項目を蛋白尿寛解割合とし、有効性の副次的評価項目を腎生存期間、クレアチニンクリアランス、早朝尿蛋白・クレアチニン比、慢性腎機能障害割合とする。また、安全性の評価項目を有害事象発生割合とする。

0.4 対象

以下の適格基準の全てを満たす患者を対象とする。

- 1) 腎生検所見にて IgA 腎症と確定診断された患者
- 2) 腎生検所見にて巣状メサンギウム増殖 (WHO 診断基準) を示す患者
- 3) 発症・発見年齢が 2 歳以上 15 歳以下、研究治療開始時 18 歳以下の患者
- 4) 同意説明文書による同意が得られた患者

0.5 研究治療計画

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者を、データセンターにてリシノプリル治療群またはリシノプリル+ロサルタン治療群にランダム割付後、2 年間の薬物療法及び 10 年間の経過観察を実施する。

0.6 予定登録数

予定登録数：200 例（各群：100 例）

0.7 研究期間

登録期間：4 年、追跡期間：10 年、総研究期間：14 年

D. 結論

巣状メサンギウム増殖を示す中等症小児 IgA 腎

症における、ACE-I (リシノプリル) 治療と ACE-I+ARB (リシノプリル+ロサルタン) 併用治療との間でランダム化に基づく有効性と安全性の群間比較を行い、標準治療の決定を行うためのプロトコル案を作成した。

G. 研究発表

英文原著論文

Satoh H, Moriyama N, Hara C, Yamada H, Horita S, Kunimi M, Tsukamoto K, Iso-O N, Inatomi J, Kawakami H, Kudo A, Endou H, Igarashi T, Goto A, Fujita T, Seki G: Localization of Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter (pNBC-1) variants in rat and human pancreas. *Am J Physiol Cell Physiol* 284: C729-C737, 2003

Nagura M, Nagao Y, Takita J, Igarashi T, LeGuren E, Hayashi Y: The kinesin superfamily protein RabKIFL is not involved in the pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C. *Int J Mol Med* 11: 45-47, 2003

Hirose H, Arayama T, Takita J, Igarashi T, Hayashi Y, Nagao Y: A family of episodic ataxia type 2: No evidence of genetic linkage to the CACNA1A gene. *Int J Mol Med* 11: 187-189, 2003

Ozawa H, Kodama H, Kawaguchi H, Mochizuki T, Kobayashi M, Igarashi T: Renal function in patients with Menkes disease. *Eur J Pediatr* 162: 51-52, 2003

Yoshimura-Uchiyama C, Yamaguchi M, Nagase H, Fujisawa T, Ra C, Matsushima K, Iwata T, Igarashi T, Yamamoto K, Hirai K: Comparative effects of basophil-directed growth factors. *Biochem Biophys Res Comm* 302: 301-206, 2003

Moulin P, Igarashi T, Van der Smissen P, Cosyns JP, Verroust P, Thakker RV, Scheinman SJ, Courtoy PJ, Devuyst O: Altered polarity and expression of H⁺-ATPase without ultrastructural changes in kidney of Dent's disease patients. *Kidney Int* 63: 1285-1295, 2003

和文原著論文

滝田順子、井田孔明、大関由起子、樋渡光輝、康勝好、高見沢勝、関根孝司、林泰秀、五十嵐隆：先天性横紋筋肉腫の1例 小児科臨床 56: 2057-2062, 2003

総説論文

雑誌

五十嵐隆：二次性低尿酸血症 尿細管機能異常症 日本臨床 (増刊号) 386-389, 2003

五十嵐隆：腎尿細管性アシドーシス 小児科診療 66: 665-671, 2003

五十嵐隆：身代わりほら吹き男爵症候群 健康教室 第629集 76-78, 2003

五十嵐隆：腎尿細管機能異常症と成長障害 小児内科 35: 465-468, 2003

五十嵐隆：ネフロン癆 腎と透析 54: 483-486, 2003

五十嵐隆：遺伝性腎疾患と水・電解質異常 日本内科学会雑誌 92: 818-825, 2003

五十嵐隆：蛋白尿、血尿発症機序解明の foothold 小児内科 35: 809-810, 2003

五十嵐隆：尿中低分子タンパク 内科 91: 1117, 2003

五十嵐隆：Cl⁻ チャネルと Dent 病 内科 91: 1118-1119, 2003

五十嵐隆：RTA の分子機序 内科 91: 1120-1122, 2003

五十嵐隆：遺伝性腎性低尿酸血症 内科 91: 1123-1124, 2003

五十嵐隆：日常よくみる疾患と診療のポイント、

腎尿路系と生殖器疾患、実践小児診療、日本医師会雑誌特別号 129: S236-S248, 2003

五十嵐隆：腎性低尿酸血症 Nephrology Frontier 2: 121-124, 2003

五十嵐隆：検査値の読み方—酸塩基平衡の異常、臨床と研究 80: 993-997, 2003

五十嵐隆：Dent 病（特発性尿細管性タンパク尿症） 内科 92: 56-59, 2003

五十嵐隆：経口補液の進歩、小児内科 35: 1211-1217, 2003

五十嵐隆：知っておきたい小児疾患のキャリアオーバー、腎疾患 治療 85: 2515-2519, 2003

五十嵐隆：小児医療の最前線 はじめに 医学のあゆみ 206: 527-528, 2003

五十嵐隆：わが国の小児医療の課題 保健の科学 45: 645-649, 2003

五十嵐隆：低尿酸血症：尿細管機能異常 腎と透析 55: 349-352, 2003

五十嵐隆：小児の糖尿病性ケトアシドーシス レジデントノート 5: 130-133, 2003

五十嵐隆：Dent 病（特発性尿細管性蛋白尿症） Medicina 40: 1916-1917, 2003

五十嵐隆：水・電解質異常症—序、小児内科 35: 1760-1761, 2003

五十嵐隆：evidence-based treatment 01: 腸管出血性大腸菌感染症に対する抗生物質の投与は溶血性尿毒症症候群の発症を予防できるか？ 小児内科 35: 1890-1891, 2003

五十嵐隆：小児医療の新たな医療体系の構築 教育と医学 607: 70-77, 2003

書籍

五十嵐隆：尿細管疾患、外来診療のすべて、高久史磨総監修、溝口秀昭、矢崎義雄、狩野庄吾、武藤徹一郎監修、p770-773、Medical View 社、東京、2003

五十嵐隆：9 代謝疾患、小児科学第 5 版、森川昭廣、内山聖編集、pp179-206、医学書院、東京、2003

五十嵐隆：学会での症例報告の準備と学会発表の仕方、小児科研修医ノート、小児科研修医ノート、医のこころ、五十嵐隆、渡辺博、田原卓浩編集、p69-72、診断と治療社、東京、2003

五十嵐隆：小児科研修医のストレス予防の知恵、小児科研修医ノート、医のこころ、五十嵐隆、渡辺博、田原卓浩編集、p119-121、診断と治療社、東京、2003

五十嵐隆：輸液の適応と内容、小児科研修医ノート、小児科研修医ノート、医のこころ、五十嵐隆、渡辺博、田原卓浩編集、p436-439、診断と治療社、東京、2003

五十嵐隆：腎臓の働きとその病気、新・学校検尿のすべて、p87-116、財団法人日本学校保健会、東京、2003

五十嵐隆：HUS, TTP 抗生物質 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス、黒川清監修、吉村吾志夫、南学正臣編集、p188-190、文光堂、東京、2003

関根孝司、五十嵐隆：HUS, TTP 抗血小板薬、抗凝固薬 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス、黒川清監修、吉村吾志夫、南学正臣編集、p193-195、文光堂、東京、2003

五十嵐隆：学校検尿：検尿システムと腎疾患管理 今日の小児治療指針 第 13 版、大関武彦、古川漸、横田俊一郎編集、p526-527、医学書院、東京、2003

五十嵐隆：小児科 医学生のための進路ナビ 第二編、p110-112、日本医事新報社、東京、2003

五十嵐隆：腎臓の働きとその病気、新・学校検尿のすべて、p87-116、財団法人日本学校保健会、東京、2003

五十嵐隆：ロタウイルス感染症による嘔吐・下痢により脱水症を呈した幼児、研修医のための輸液療法、浅野泰編集、p132-136、朝倉書店、東京、2003

五十嵐隆：ケトン血性低血糖症による脱水症を呈した幼児、研修医のための輸液療法、浅野泰編集、p137-138、朝倉書店、東京、2003

五十嵐隆：肥厚性幽門狭窄症の新生児、研修医のための輸液療法、浅野泰編集、p139-141、朝倉書店、東京、2003

学会発表

五十嵐隆：RTAの診断と治療、第38回日本小児腎臓病学会、東京都、7/4

五十嵐隆：Mutational and functional analysis of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter

gene (*SLC4A4*) in patients with permanent isolated proximal renal tubular acidosis and Ocular abnormalities, Philadelphia, USA, 11/15

五十嵐隆：Clinical and molecular analysis of Dent's disease、第70回関東小児腎研究会、東京都、12/8

研究実施計画書番号：JSKDC01

JSKDC Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(H15-小児-002)
「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための
多施設共同研究と臨床試験体制整備」班

中等症 IgA 腎症を有する小児患者を対象とした
リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム
併用療法の有効性及び安全性の
多施設共同ランダム化比較試験

研究実施計画書（案）

2003 年 10 月 27 日
2004 年 1 月 23 日

計画書案第 1 版作成
計画書案第 2 版作成

目次	
0 研究計画の概要	13
1 研究の背景	16
2 研究の目的	17
3 研究薬の概要	17
4 対象	17
5 患者への説明及び文書による同意取得	17
6 研究計画	18
7 評価項目	19
8 観察・検査項目	20
9 中止基準	21
10 有害事象発生時の取扱	21
11 研究実施計画書からの逸脱	22
12 研究実施期間	23
13 データの収集	23
14 統計解析	23
15 患者の人権及び安全性・不利益に対する配慮	24
16 患者の費用負担	25
17 健康被害の補償及び保険への加入	25
18 倫理	25
19 記録の保存	25
20 研究実施計画書の変更	26
21 研究の中止	26
22 研究結果の公表	26
23 研究組織	26
24 文献	27

0 研究計画の概要

0.1 目的

巣状メサンギウム増殖を示す中等症 IgA 腎症を有する小児患者を対象に、リシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の群間比較を行い、多施設共同臨床研究グループ内での標準治療の決定を行う。

0.2 対象

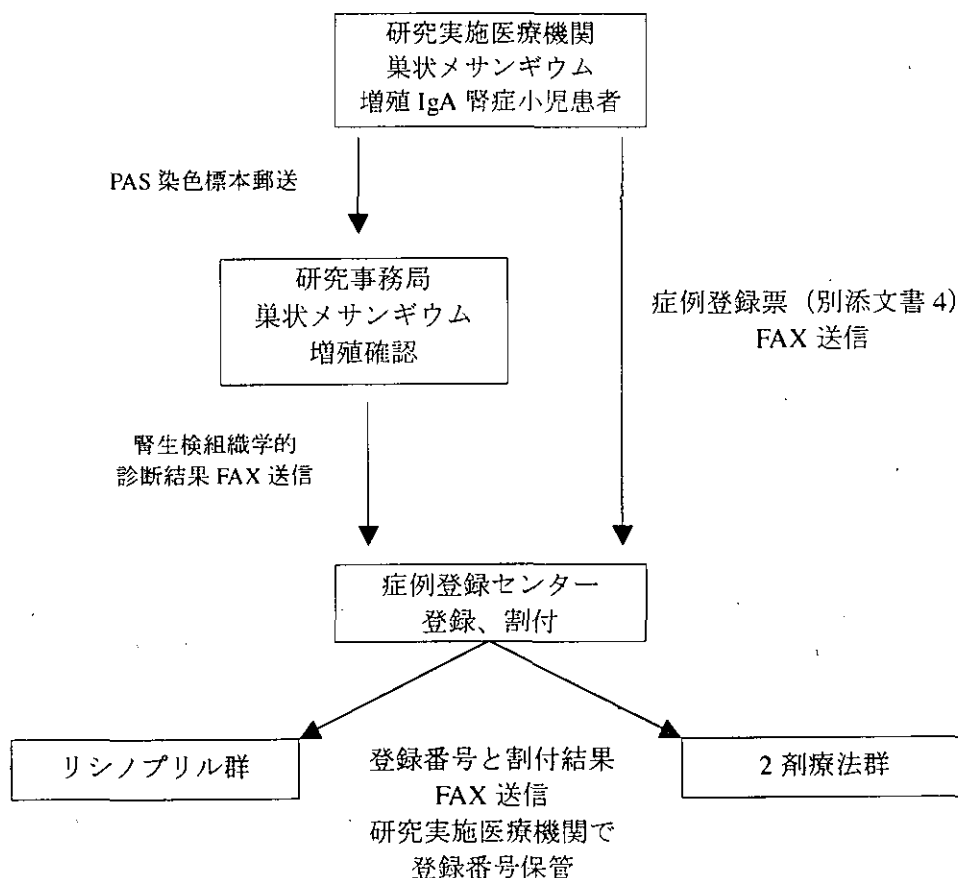
以下の選択基準の全てを満たす患者を対象とする。

- 1) 腎生検所見にて IgA 腎症と確定診断された患者
- 2) 腎生検所見にて巣状メサンギウム増殖 (WHO 診断基準) を示す患者
- 3) 発症または発見年齢が 2 歳以上 15 歳以下、研究治療開始時 18 歳以下の患者
- 4) 同意説明文書 (別添文書 1) による同意が患者の両親または法的保護者から得られた患者

ただし、研究への参加を理解できる知的レベルにある患者 (概ね 7 歳以上) では、アセント文書 (別添文書 2,3) または説明同意文書 (別添文書 1) による同意を得るものとする。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者が署名した同意文書に、本人からアセントを取られたことを記載するものとする。

0.3 研究計画

以下の投与計画に従い 2 年間の投与を行う。



0.4 用法及び用量

薬投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

1) リシノプリル(リシノプリル群及び2 剤療法群)

投与量①から開始し、有害事象がなければ投与量②に増量する。

①0.2mg/kg/日 1日1回 1週間

②0.4mg/kg/日 1日1回 23ヶ月3週間 (体重 50kg 以上では 20mg/日を超えない)

2) ロサルタンカリウム(2 剤療法群のみ)

投与量①から開始し、有害事象がなければ投与量②に増量する。

①0.5mg/kg/日 1日1回 1週間

②1.0mg/kg/日 1日1回 23ヶ月3週間 (体重 50kg 以上では 50mg/日を超えない)

0.5 評価項目

1) 有効性の評価項目

主要評価項目：蛋白尿寛解割合

副次評価項目：腎生存期間、クレアチニンクリアランス、尿蛋白/クレアチニン比、慢性腎機能障害割合

2) 安全性の評価項目：有害事象発生割合

0.6 観察・検査項目

	登録時	治療開始後		
		3・6・9・12・ 15・18・21ヶ月時	24ヶ月 時	25ヶ月以後 ^a
患者背景 ^b	○			
身長・体重・血圧	○	○	○	○
有害事象 ^c		○	○	○
服薬コンプライアンス ^d		○	○	○
思春期の評価 ^e				
尿検査 ^f	○	○	○	○
血液一般検査 ^g	○	○	○	○
血液生化学的検査 ^h	○	○	○	○
免疫学的検査 ⁱ	○	○	○	○
腎生検	○			○

^a12ヶ月毎に10年間調査

^b薬既往歴の有無、妊娠希望の有無

^c診断名、発現日及び消失日、処置、中等症度、転帰、研究治療薬との因果関係を有害事象の判定基準(付表1)にて評価

^d割付日から4週間以内に研究治療開始、各薬につき服薬コンプライアンスを聴取して0%、50%、75%、100%で評価

^e男児では Prader の睾丸測定器(orchidometer)で睾丸容量を測定、女児では Tanner stages(付表2)で乳房発育を評価、及び男女とも研究治療開始直前1年間の身長増加を聴取により、思春期の段階(付表3)を診断

^f早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量、1日尿蛋白量、尿潜血定性(1日尿蛋白量は入院時など測定可能な場合のみ)

^gヘモグロビン、白血球数、血小板数

^hBUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、尿酸、GOT、GPT(登録時のみ C3、C4)

ⁱIgG、IgA、IgM