

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性腎障害に関する調査研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 富野 康日己

平成16（2004）年3月

平成15年度進行性腎障害に関する調査研究班名簿

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	遠藤 正之	東海大学医学部腎代謝内科	助 教 授
	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
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部第四内科	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
	広瀬 幸子	順天堂大学医学部第二病理	助 教 授
	山田 研一	国立千葉東病院臨床研究部	部 長
研究協力者	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科	助 教 授
	五十嵐 辰男	千葉大学医学部泌尿器科	助 教 授
	今井 裕一	愛知医科大学腎臓・膠原病内科	教 授
	江原 孝史	信州大学医学部病理学	講 師
	柏原 英彦	聖隷佐倉市民病院	院 長
	木田 寛	国立金沢病院	院 長
	香村 衛一	国立千葉東病院泌尿器科	医 長
	剣持 敬	国立千葉東病院外科	医 長
	佐藤 博	東北大学医学部腎・高血圧・内分泌科	講 師
	椎木 英夫	奈良県立医科大学第一内科	講 師
	柴田 孝則	昭和大学医学部腎臓内科	助 教 授
	島 正之	千葉大学医学部公衆衛生学	助 教 授
	城 謙輔	国立千葉東病院臨床研究センター免疫病理部	医 長
	菅原 照	国立京都病院内科	医 長
	鈴木 和男	国立感染研究所生体防御物質室	室 長
	須藤 博	東海大学医学部総合内科	助 手
	高市 憲明	虎の門病院腎センター腎臓内科	部 長
	寺脇 博之	国立千葉東病院内科	医 師
	洞 和彦	信州大学病院人工透析部	助 教 授
	西 慎一	新潟大学医学部血液浄化療法部	助 教 授
	西村 元伸	国立千葉東病院内科	医 長
	二瓶 宏	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター内科	教 授
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	助 教 授
	浜崎 智仁	富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床科学研究部門	教 授
	浜野 慶朋	順天堂大学医学部第二病理学	助 手
	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	教 授
	堀江 重郎	帝京大学医学部泌尿器科	教 授
	堀越 哲	順天堂大学医学部腎臓内科	助 教 授
	楨野 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
	松本 紘一	日本大学医学部内科第二部門	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
	宮崎 正信	長崎大学医学部第二内科	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	
吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教 授	
吉村 吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	助 教 授	
吉村 光弘	国立金沢病院内科	医 長	
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科学講座	助 教 授	
若井 建志	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部	研究員	
事務局	鈴木 仁	順天堂大学医学部腎臓内科	医 師
	泉田 江利	〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL 03-5802-1065, FAX 03-3813-1183	
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15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腎症の総括 (分担研究報告)	川村 哲也	7
2, IgA腎症組織病変の臨床予後予測因子としての評価と そのステロイド治療による修飾に関する統計学的解析	城 謙輔 他	14
3, 尿中脂肪酸結合蛋白の臨床的意義の検討	木村 健二郎	18
4, 腎炎増悪因子の検討	柴田 孝則	21
5, 原発性FSGS患者血漿のポドサイド糸球体基底膜接着に及 ぼす影響-とくにintegrin-linked kinase(ILK)の役割-	服部 元史	23
6, IgA腎症における尿中IV型コラーゲンと予後分類 の関連性	堀越 哲	25
7, 可逆性メサンギウム増殖性腎炎における アンジオテンシンII阻害	宮崎 正信	28
8, 小児IgA腎症における副作用の少ないカクテル治療の検討	吉川 徳茂	31

B. 急速進行性糸球体腎炎分科会

1, 平成元年以降の我が国のRPGN1082例の病型、治療成績 について-急速進行性腎炎症候群の診療指針の改訂作業 に向けて- (分担研究報告)	小山 哲夫	35
2, 顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷	有村 義宏 他	52
3, 急速進行性糸球体腎炎に於ける臨床経過の類型分類と その臨床的有用性	木田 寛 他	58
4, 急速進行性糸球体腎炎における半月体形成とポドシン発現	内田 啓子 他	64
5, MPO-ANCA陽性急速進行性腎炎に対するステロイド単独対 シクロフォスファミドパルス併用療法前向きパイロット 研究の提案	榎野 博史 他	67

C. 難治性ネフローゼ症候群分科会

1, 全国アンケート調査の再検討およびステロイドと免疫 抑制薬併用療法多施設共同試験に向けて (分担研究報告)	斉藤 喬雄	73
2, 糖尿病性糸球体硬化症の組織学的進展における最終 糖化産物AGEの関わり	佐藤 博	77
3, ヒト尿細管上皮細胞内シグナル伝達における	椎木 英夫 他	80

ブラジキニンの作用

4, 膜性腎症における補体活性経路の分析と臨床所見との関連-classicalそしてlectin pathwayからみて-	西 慎一 他	83
5, 巣状糸球体硬化症患者における尿中MIFの臨床的意義	松本 紘一	87
6, 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検討	御手洗 哲也 他	91
7, 新しいWHOループス糸球体腎炎分類に基づいた臨床病理学的検討	横山 仁 他	94
8, タンパク尿の出現とポドシンの発現	吉村 吾志夫	97
9, ヒト培養メサングウム細胞においてアンギオテンソンIIはp38 MAPKとJNKを介してトロンボスポンディン-1の産生を促進する	頼岡 徳在 他	99

D. 多発性嚢胞腎分科会

1, 常染色体優性多発性嚢胞腎に対する腎保護作用を考えた薬物療法 (分担研究報告)	東原 英二	115
2, 常染色体優性多発性嚢胞腎の腎容積と腎機能の関係について	奴田原紀久雄 他	119
3, 多発性嚢胞腎のデータベースに関する研究	香村 衡一 他	121
4, 多発性嚢胞肝腫大機序の解明と治療の試み	乳原 善文 他	123
5, イコサペント酸による常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の治療	浜崎 智仁	126
6, ADPKDの嚢胞形成におけるcAMPの関与について	花岡 一成	128
7, Polycystin-1はendothelin-1 (ET-1) によるmitogen-activated protein kinase (MAPK) の活性化を媒介する	堀江 重郎 他	130
8, 嚢胞腎起因蛋白ポリシスチンとその関連蛋白の相互作用および機能解析	二瓶 宏 他	138

E. 病理総括研究班

1, 急速進行性腎炎症候群に関する調査研究 -肺腎症候群の病理学的背景- (分担研究報告)	重松 秀一 他	141
2, IgA腎症診療指針の予後組織分類改訂に関する第1報: 組織病変評価に関する分類法lumped systemとsplit systemの比較	城 謙輔 他	143

F. 疫学に関する調査研究班 (I)

1, IgA腎症患者の予後調査-7年間の追跡調査 (分担研究報告)	遠藤 正之	147
2, 各種腎炎組織におけるT細胞活性化補助刺激分子CD80およびCD86の発現について	呉 瓊	149

G. 疫学に関する調査研究班（Ⅱ）

1, 腎疾患ネットワーク・データベース活用による疫学研究 （分担研究報告）	山田 研一	……………	151
2, 慢性移植腎障害の進展因子としてのレニン・ アンギオテンシン系とTGFβ1	剣持 敬	……………	160
3, FSGS（巣状糸球体硬化症）のわ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研究	菅原 照	……………	162
4, 肥満の糖尿病性腎症の発症・進展に対する影響に 関する検討	西村 元伸 他	……………	164
5, IgA腎症の point of no return	吉村 光弘	……………	167

H. 難病特別研究班

MPO-ANCA関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kjマウスの遺伝的解析（第2報）（分担研究報告）	広瀬 幸子 他	……………	173
---	---------	-------	-----

研究成果の刊行に関する一覧表

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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。各腎疾患における病理学的評価は必須であり、病理班では各分科会をこえた専門的な評価・考察を行っている。また、エビデンスの確立の為には、精度の高い臨床疫学研究が必須であり、国立病院ネットワークを活用した疫学的研究も進めている。さらに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、遺伝学的研究班と共同研究を行なっている。腎疾患の発症・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

遠藤正之（東海大学医学部腎代謝内科）
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）
斉藤番雄（福岡大学医学部第四内科）
重松秀一（信州大学医学部病理学）
東原英二（杏林大学医学部泌尿器科）
広瀬幸子（順天堂大学医学部第二病理学）
山田研一（国立佐倉病院臨床研究部）

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した。今後さらに同指針に対する全国的調査を行い、診療指針の見直しと改訂に向けての作業を行う。また、「IgA腎症におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬の腎保護作用に関する多施設共同研究」を立案・計画し、高血圧を伴うIgA腎症におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、バルサルタンの腎保護作用を、ACE阻害薬(ACE-I)、エナラプリルと比較検討をおこなう。新たなエビデンスを確立し診療指針

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

として提供する。

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、診療指針の再評価と同時に治療法に関する前向き検討を行う。

3. 難治性ネフローゼ症候群

難治性ネフローゼ症候群の膜性腎症に関するコホート研究について詳細な再検討を行い、ステロイド等による治療効果をより明確化し長期予後の変化について考察する。さらに、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法に関する多施設共同試験について計画案を具体化し、エビデンスを確立する。

4. 多発性嚢胞腎 (ADPKD)

高血圧を有するADPKD患者の降圧と腎保護作用について、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カルシウム拮抗薬 (CCB) と比較検討する。また本疾患において、 ω 3不飽和脂肪酸であるイコサペント酸（商品名エパデール:EPA）のADPKDの腎不全進行に対する緩和効果を検討する。その結果をもとに、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、急速進行性糸球体腎炎あるいは血管炎症候群では急性呼吸障害と急性腎不全が随伴して起こることが多い。この両臓器に共通した病態、組織障害が惹起されている可能性を検証するため、実験・剖検にて病理学的検討を行った。

6. 疫学調査 (I)

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。わが国におけるIgA腎症患者の予後と進行因子を明らかにするために、1995年のIgA腎症患者全国疫学調査で把握された患者の7年後の予後調査を行なった。

7. 疫学調査 (II)

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. 難病特別研究

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。各種モデルマウスを用いて疾患感受性遺伝子の同定を行い、遺伝子治療への応用を目指すものである。

B. 研究方法

1. IgA 腎症

患者をインターネットのホームページ上で登録し、最小化法によりバルサルタン群もしくはエナラプリル群のいずれかに無作為に割付ける。各薬物の投与開始後、血圧、一日尿蛋白排泄量、クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン値、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度の推移と安全性（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。

2. 急速進行性糸球体腎炎

これまでに全国から寄せられた平成元年以降の RPGN 症例 1082 例について、本分科会の治療成績、予後調査データ公表後の 1999 年以降に発症した症例と 1998 年以前に発症した症例の治療内容、病型を比較検討し、特に最も患者数の多い MPO-ANCA 陽性の RPGN を中心に検討した。

3. 難治性ネフローゼ症候群

膜性腎症のコホート研究については、全国の腎疾患専門施設から得ら

れた約1000例にのぼる膜性腎症症例を、長期予後、危険因子、治療効果と予後の関係、治療法の予後への効果について解析する。ステロイドと免疫抑制薬併用療法に関する多施設共同研究については、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症および巣状糸球体硬化症成人例を対象にプレドニゾロンとシクロスポリンの併用を、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症成人例を対象にプレドニゾロンとミゾリビンの併用療法の効果について検討した。

4. 多発性嚢胞腎 (ADPKD)

49 名の高血圧を有する ADPKD 患者を無作為に CCB 投与群と ARB 投与群の 2 群に振り分け、36 ヶ月、血圧、腎機能に関して観察した。イコサペント酸の効果検討については、15 歳以上 70 歳未満の終末期腎不全に至っていない ADPKD 患者を、性別、年齢、腎機能（クレアチニン値）、高血圧の有無、で無作為に EPA 投与群と非投与群に振り分け、エパデール 2400mg を 2 年間投与し、腎機能を 6 ヶ月ごと、腎容積を 1 年ごとに測定した。

5. 病理総括

肺腎症候群（肺腎出血病）のモデルとなりうるいくつかの実験腎炎（馬杉腎炎、血清病腎炎、自家感受性腎炎）および肺腎症候群を呈した後剖検された 7 症例の肺腎組織を病理組

織学的、免疫組織学的に検討した。特に、血管構築の障害を詳しく観察するため両組織の毛細血管基底膜での VI 型コラゲン・ラミニン発現を PAM 染色で観察した。また、IgA 腎症の組織分類の改訂にむけて、腎生検により糸球体数 8 ヶ以上、生検後 2 年以上経過観察しえた国立佐倉病院の IgA 腎症内科症例 275 例を対象とし、疾患活動性を示す形態的要素と疾患の慢性病変を示す形態的要素に分けて腎組織を解析した。

6. 疫学調査(I)

全国の病院から抽出した内科・腎臓内科・小児科を対象に 1995 年に全国疫学調査で IgA 腎症患者 5,324 人のデータベースを構築した。このうち 3,409 人を予後調査の対象患者として選択して、今回の調査では、すでに死亡や慢性透析療法への導入が判明した者などを除く 2,285 人を対象とした。

7. 疫学調査(II)

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っている。腎疾患患者の病理診断、検査データ、使用薬剤、合併症、経過・予後などの診療情報を登録し、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、統計解析可

能な診療支援環境を構築した。

8. 難病特別研究

半月体形成性腎炎を自然発症する SCG/Kj マウスの雄と雌 B6 マウスから(B6 x SCG/Kj) F1 マウス及び F2 intercross マウスを作製し、腎炎関連形質(タンパク尿・血尿・血液尿素窒素)及び免疫学的形質(末梢白血球表面マーカー等)を解析した。

(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たっては、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。現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会(IRB)によって本研究のプロトコールが承認された施設は 11 施設、登録患者数は 17 例(バルサルタン群 8 例、エナラプリル群 9

例)である。目標症例数(各群 200 例)に少しでも近づけられるよう、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめとして、全国の多数の施設に参加を呼びかけていく。

2. 急速進行性糸球体腎炎

これまでに全国から寄せられた RPGN 症例 1082 例の中で、特に MPO-ANCA 型 RPGN について、本分科会の治療成績、予後調査データ公表後の 1999 年以降に発症した症例と 1998 年以前に発症した症例の治療内容と予後を比較検討したところ、治療開始時の腎機能が有意に良好となっており、早期発見・早期治療がなされていることが明らかとなり、腎機能予後・生命予後の改善が示唆された。今後、さらなる RPGN の症例集積をはかるとともに、前向き比較試験や関連他班との合議を進め、急速進行性腎炎症候群の診療指針の改訂作業を行う予定である。

3. 難治性ネフローゼ症候群

膜性腎症のステロイドの単独投与については、無作為対象試験(RCT)の結果から欧米ではその有効性に否定的な見解が多く、ガイドラインでも有用な治療とは認められていない。これに対して、当分科会での調査研究では、ステロイド単独投与の有効性を肯定するものであった。後ろ向きながらも多数の症例によるわが国の全国的な研究で、従来とは異なる

見解が示され、この研究の意義は大きいと思われる。また、ステロイドにすぐれた免疫抑制薬を併用して、その予後の改善を図ることは、難治性ネフローゼ症候群に対する治療の大きな課題であり、当調査研究班に所属する内科系 25 施設に詳細な説明を行い、参加を呼びかけた。さらにそれらの施設を中心として全国の腎専門施設に加わっていただき、次年度よりこの多施設共同研究を実施する。

4. 多発性嚢胞腎(ADPKD)

49 名の高血圧を有する ADPKD 患者を無作為に CCB 投与群と ARB 投与群の 2 群に振り分け、検討した結果 ARB には CCB と比較して、尿中蛋白排泄量やアルブミン排泄量を減少させ、腎機能悪化に陥る頻度を減少させる効果のあることが判明した。今後の ADPKD 患者の高血圧治療に対して、新しいエビデンスを示したといえる。EPA の ADPKD 患者に対する効果の検討については、42 名の患者登録がなされているが、まだその効果を判定できる段階にはない。

5. 病理総括

病理学的検討を行った結果、肺腎症候群では肺胞および糸球体の毛細血管レベルでの脈管炎が惹起されており、共通した急性炎症細胞反応と基質障害が認められることが明らかにされた。また、IgA 腎症の治療方針に役立つ組織分類改訂を目指して、

split system の臨床への応用の実例を提示した。これまでの lumped system では、急性活動性病変に対して積極治療、慢性病変に対して消極治療の判断が出来なかったが、split system では、それが可能で治療方針と予後の双方に使用できことが実証された。しかし、判断操作が依然として煩雑であり、再現性の検証が今後の課題である。

6. 疫学調査(I)

2,133 人の予後調査票が返送され(回答率 93.3%)、追跡データの更新が可能であった。これまでの国内外の少数での報告と同様に、IgA 腎症の予後に影響するのは、高血圧、高度蛋白尿、腎生検での高度障害であった。我が国において多数例で検討されている意義は大きいと考えられる。

7. 疫学調査(II)

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(原発性腎疾患、糖尿病性腎症、腎透析導入症例、腎移植症例)のデータベース(腎ネットデータベース)の構築を開始し、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の疫学的解析研究を行っている。これによって、慢性腎炎、糖尿病性腎症、腎移植、あるいは腎透析に関するデータの構築と成果もできつつある。今後の診断指針や治療方針の確立に貢献することが期待される。

8. 難病特別研究

半月体形成性腎炎を自然発症する SCG/Kj マウスを用いて、その腎症について解析した。その結果、顆粒球のプライミングとその表面における MPO・MPO-ANCA による免疫複合体が腎炎発症に関わることが示唆された。このモデルはヒト腎炎との類似性が高く、ヒト腎炎の発症機構の解明に寄与すると考えられた。このモデルマウスを用いて疾患感受性遺伝子の同定を行い、遺伝子治療への応用を目指す。現在、F2 intercross を用いた各形質の支配遺伝子のマッピングが進行中である。

D. 健康危険情報

本研究班では、各分科会ともに患者の健康被害に関する情報をインターネットのホームページ上に報告するなど、迅速に対応できるようなシステムをとっている。現在までのところ、重大な副作用の報告例はなく患者の健康は守られていると考えられる。

E. 知的所有権の出現登録状況

特になし

IgA 腎 症 分 科 会
分担・各個研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

IgA 腎症分科会分担研究報告書

「IgA 腎症の総括」

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 腎症分科会では昨年度より「IgA 腎症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の腎保護作用に関する多施設共同研究」を計画・立案し、本年度より研究を開始した。平成 15 年 12 月 31 日現在で、所属の倫理委員会または治験審査委員会(IRB)によって本研究のプロトコールが承認された施設は 11 施設、登録患者数は 17 例（バルサルタン群 8 例、エナラプリル群 9 例）である。今後も本研究の目標症例数（各群 200 例）に少しでも近づけられるよう、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめ、全国の多数の施設にご参加を呼びかけたい。

A. 研究目的

高血圧を伴う IgA 腎症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)、バルサルタンの腎保護作用を、ACE 阻害薬（ACEI）、エナラプリルと比較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 腎症患者で、尿蛋白が 0.5 g/日以上かつ血清 Cr 値が 3.0 mg/dl 以下の患者（但し 3.0 mg/dl 以上の患者でも主治医が試験への参加が可能と判断

すれば登録することができる）、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を投与中の患者、3) スクリーニング期間(-8 週～0 週)において、降圧薬未投与の患者では収縮期血圧 130～159 mmHg かつ拡張期血圧 85～99 mmHg の軽症高血圧患者、ARB および ACEI 以外の降圧薬を投与中の患者では収縮期血圧 159 mmHg 以下または拡張期血圧 99 mmHg 以下の患者（正常血圧にコントロールされている

患者を含む)とする。

2. 方法

本研究のプロトコルを図 1 に示す。スクリーニング期間(8 週間)の最終時点で、上記の基準を満たす患者をインターネットのホームページ上で登録し、最小化法によりバルサルタン群もしくはエナラプリル群のいずれかに無作為に割付ける。その後、バルサルタン群は 80mg/日より、エナラプリル群は 5mg/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正常血圧(130/85mmHg 未満)にコントロールされている患者では、バルサルタン群で 20mg/日、エナラプリル群で 2.5mg/日からの投与開始も可能とする。バルサルタン群、エナラプリル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バルサルタン群では 160mg/日に、エナラプリル群では 10mg/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。バルサルタン 160mg/日またはエナラプリル 10mg/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、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。降圧目標は 130/85mmHg 未満(双方)とし、尿蛋白 1g/日以上では 125/75mmHg 未満(双方)とする。各薬物の投与開始後、血圧、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。

3. 評価項目

1) 一次評価指標

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

2) 二次評価指標

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、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)

C. 結果

平成 15 年 12 月 31 日現在で、所属の倫理委員会または治験審査委員会(IRB)によって本研究のプロトコルが承認された施設は 11 施設、登録患者数は 17 例(バルサルタン群 8 例、エナラプリル群 9 例)である。表 1、2、3 はベースラインにおける患者背景を両群で比較したものであるが、いずれの臨床的背景においても両群間で有意な差は認められていない。本研究の登録期間は 2005 年 3 月 31 日までであるため、目標症例数(各群 200 例)に少しでも近づけられるよう、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめとして、全国の多数の施設にご参加を呼びかけた。

D. 健康危険情報

本研究では、患者の健康被害に関する情報はインターネットのホームページ上に報告され、迅速に対応できるシステムをとっている。平成 15 年 12 月 31 日現在で、重大な副作用の報告例や脱落例はなく患者の健康は守られていると考えられる。

図1. IgA腎症におけるARBの腎保護作用に関する
多施設共同研究(プロトコル)

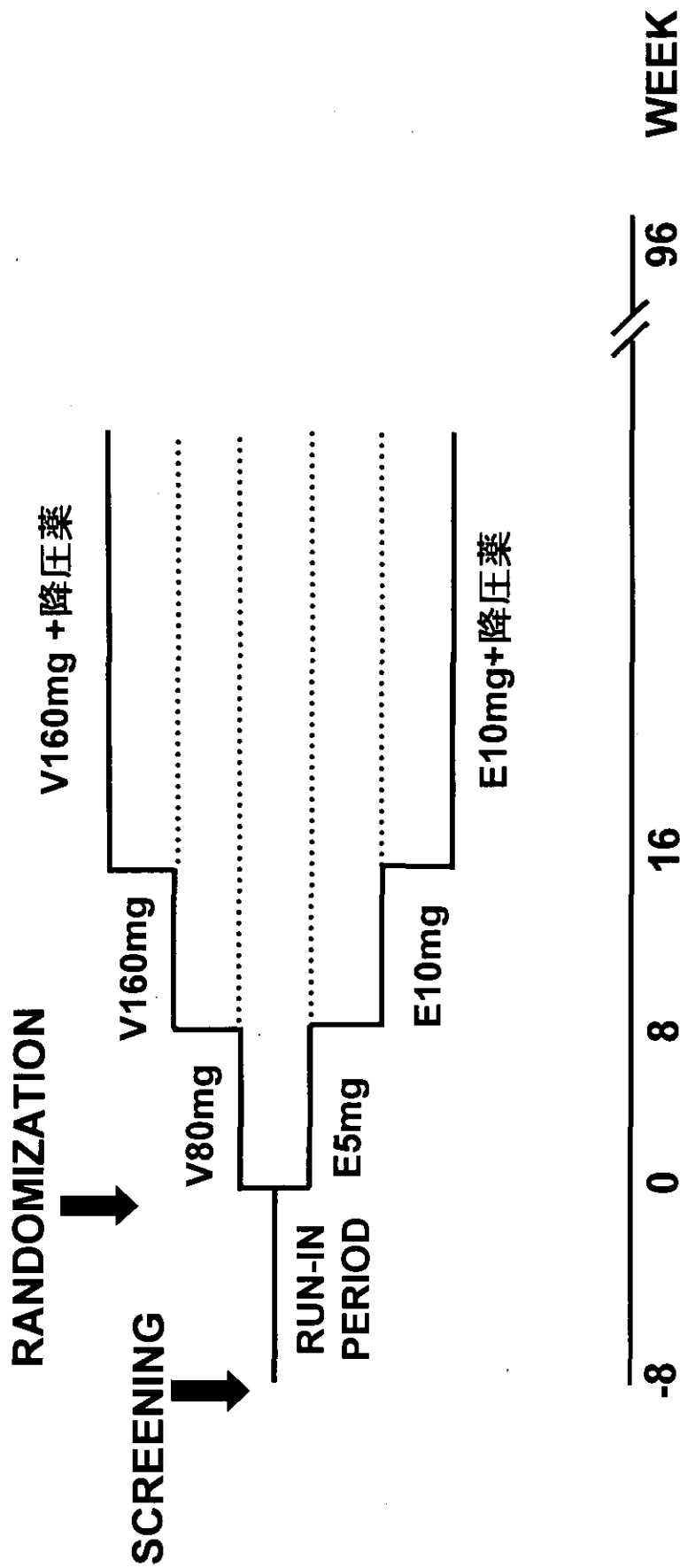


表1. ベースライン時の患者背景(1)

	バルサルタン群 (n = 8)	エナラプリル群 (n = 9)	P 値
年齢[歳]	48.6 (15.8)	47.6 (15.5)	ns
性[男性 / 女性]	4 / 4	6 / 3	ns
収縮期血圧[mmHg]	139.6 (7.5)	136.1 (12.4)	ns
拡張期血圧[mmHg]	90.7 (8.1)	89.4 (7.3)	ns
前降圧薬投与患者	5 (62.5%)	4 (44.4%)	ns
Ca拮抗薬	5 (62.5%)	3 (33.3%)	ns
降圧利尿薬	0 (0%)	0 (0%)	
α遮断薬	2 (25.0%)	1 (11.1%)	ns
β遮断薬	0 (0.0%)	3 (33.3%)	
αメチルドーパ	1 (12.5%)	0 (0.0%)	

表2. ベースライン時の患者背景(2)

	バルサルタン群 (n=8)	エナプリル群 (n=9)	P 値
観察期正常血圧患者	4 (50.0%)	3 (33.3%)	ns
合併症・危険因子			
高脂血症	5 (62.5%)	5 (55.6%)	ns
高尿酸血症	5 (62.5%)	5 (55.6%)	ns
糖尿病	0 (0%)	0 (0%)	
喫煙	1 (12.5%)	2 (22.2%)	ns
BMI	22.8 (10.5)	24.3 (3.7)	ns
前投与薬			
ループ利尿薬	1 (12.5%)	0 (0%)	
高脂血症薬	0 (0%)	0 (0%)	
尿酸降下薬	0 (0%)	2 (22.2%)	
抗血小板薬	3 (37.5%)	2 (22.2%)	ns
EPA	1 (12.5%)	1 (11.1%)	ns

表3. ベースライン時の患者背景(3)

	バルサルタン群 (n=8)	エナラプリル群 (n=9)	
血清クレアチニン値 [mg/dl]	0.9 (0.2)	0.9 (0.3)	ns
尿中クレアチニンクリアランス [ml/min]	98.1 (32.6)	98.4 (42.9)	ns
尿蛋白排泄量 [g/day]	1.1 (0.9)	1.0 (0.6)	ns
0.5 ≤ < 1.0	7 (87.5%)	8 (88.9%)	ns
1.0 ≤ < 2.0	1 (12.5%)	1 (11.1%)	
2.0 ≤	0 (0%)	0 (0%)	
1日蛋白摂取量 [g/day]	59.2 (21.6)	60.9 (21.4)	ns
尿中Na排泄量 [mEq/day]	144.6 (61.4)	137.1 (62.2)	ns
血清LDLコレステロール [mg/dl]	121.6 (21.3)	123.1 (6.7)	ns
血清トリグリセリド [mg/dl]	105.0 (58.5)	131.0 (92.5)	ns
血清カリウム値 [mEq/L]	4.1 (0.4)	4.2 (0.3)	ns