

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 富野 康日己

平成17(2005)年3月

進行性腎障害に関する調査研究班(平成16年度)

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	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系内科	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
	西村 裕之	桐蔭横浜大学工学部人間科学工学センター	教授
	山田 研一	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター病態機能研究部	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	千葉大学フロンティア総合工学研究開発センター手術・生体機能支援機器研究部門	教授
	石橋 賢一	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター分子生物研究部	部長
	今井 裕一	愛知医科大学腎臓・膠原病内科	教授
	岩野 正之	奈良県立医科大学第一内科	講師
	江原 孝史	信州大学医学部病理学	助教授
	柏原 英彦	聖隷佐倉市民病院	院長
	香村 衡一	国立千葉東病院泌尿器科	医長
	河田 哲也	国立病院機構西札幌病院内科	副院長
	木田 寛	国立金沢病院	院長
	剣持 敬	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター先端医療技術開発研究部	部長
	佐藤 博	東北大学医学部腎・高血圧・内分泌科	講師
	柴田 孝則	昭和大学医学部腎臓内科	助教授
	島 正之	兵庫医科大学医学部公衆衛生学	教授
	城 謙輔	国立千葉東病院臨床研究センター	部長
	菅原 照	国立病院機構京都医療センター内科	医長
	須藤 博	東海大学医学部総合内科	講師
	高市 憲明	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
	永井 雅昭	国立病院機構千葉東病院第一診療部内科	医長
	西 慎一	新潟大学医学部血液浄化療法部	助教授
	西村 元伸	国立病院機構千葉東病院第一診療部内科	部長
	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
	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
	横野 博史	岡山大学大学院歯学総合研究所医学部腎免疫内分泌代謝内科	教授
	松村 竜太郎	国立病院機構千葉東病院第一診療部アレルギー科	医長
	松本 紘一	日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科学部門	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腎臓内科	科長	
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	国立病院機構金沢医療センター第二内科	医長	
頼岡 徳在	広島大学大学院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
	木原 正夫	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 e-mail: kawanabe@med.juntendo.ac.jp	

## 目 次

### 平成16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腎症における多施設共同研究 (分担研究報告)	川村 哲也	…………	7
2, 腎疾患における尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の臨床的有用性と今後の展開	木村 健二郎	…………	10
3, IgA腎症の蛋白尿減少および腎機能保持におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシンII受容体拮抗薬の有用性に関する文献的検討	小此木 英男 他	…………	14
4, WKYラット馬杉腎炎に対するアジュバントの影響	柴田 孝則	…………	16
5, ステロイド治療を要した小児IgA腎症例の中期的予後に関する検討	服部 元史	…………	18
6, IgA腎症におけるFc $\gamma$ R遺伝子多型と重症度との関連性	堀越 哲 他	…………	20
7, カチオン化ゼラチン粒子を用いたsiRNA導入の試み—HSP47 siRNA投与による腎間質線維化抑制効果の検討—	宮崎 正信	…………	25
8, 小児IgA腎症の治療研究	吉川 徳茂	…………	28

##### B. 急速進行性糸球体腎炎分科会

1, RPGNの診療指針の検証：RPGN全国アンケート調査結果からの検討 (分担研究報告)	小山 哲夫	…………	33
2, MPO-ANCA関連血管炎における悪性腫瘍の検討	有村 義宏 他	…………	52
3, 半月体形成性糸球体腎炎における糸球体podocin発現と治療成績および予後との関連性	二瓶 宏 他	…………	59
4, Angiotensin IIによるThy1腎炎修復過程における血管新生促進効果	槇野 博史 他	…………	62

##### C. 難治性ネフローゼ症候群分科会

1, プレドニゾロンとシクロスポリン併用療法およびプレドニゾロンとミゾリビン併用療法の多施設共同試験の実施とその問題点 (分担研究報告)	斉藤 喬雄	…………	67
--	-------	------	----

2, 膜性腎症と巣状糸球体硬化症の全国前向き調査 データベース登録症例の検討	岩野 正之 他	75
3, 2型糖尿病患者における血中IP-10/CXCL10の検討	佐藤 博 他	78
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	80
5, ネフローゼ症候群患者における尿中TNF- $\alpha$ の検討	松本 紘一	86
6, ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン療法に関する 検討	御手洗 哲也 他	90
7, 膜性腎症における初回腎生検病理所見と予後	横山 仁 他	92
8, 動脈硬化・腎硬化症と尿酸の研究	吉村 吾志夫 他	96
9, 腎間質線維化におけるJAK2/STAT3 情報伝達経路の関与	頼岡 徳在 他	98
<b>D. 多発性嚢胞腎分科会</b>		
1, イコサペント酸による常染色体優性多発性嚢胞腎の治療 (分担研究報告)	東原 英二	103
2, 常染色体優性多発性嚢胞腎のCTで測定した腎容積と 腎機能の関係について	東原 英二 他	106
3, 多発性嚢胞肝腫大機序の解明と治療の試み	乳原 善文 他	110
4, 多発性嚢胞腎の腹部腫大への動脈塞栓術に関する全国 アンケート調査	香村 衡一	128
5, 嚢胞腎関連蛋白ポリシスチンとanchor蛋白CD2APとの関連	二瓶 宏 他	130
6, 多発性嚢胞腎の貧血の検討	花岡 一成 他	133
7, 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	135
8, ADPKDにおける血管内皮と動脈硬化	堀江 重郎 他	140
<b>E. 病理総括研究班</b>		
1, 腎病理の記載の標準化への指針 (分担研究報告)	重松 秀一 他	145
2, 係蹄血管構築の保持が糸球体硬化を左右する	重松 秀一 他	150
3, 慢性移植拒絶腎の線維化に関する形質転換の免疫組織 化学的・経時的解析	城 謙輔	158
<b>F. 疫学に関する調査研究班 (I)</b>		
1, 進行性腎障害4疾患の患者推計およびIgA腎症疫学調査 (分担研究報告)	遠藤 正之 他	163
2, 糸球体内皮細胞Alpha-SMAの発現と糸球体修復について	呉 瓊	168

G. 疫学に関する調査研究班 (II)			
1, 全国国立病院機構腎疾患ネットワーク(腎ネット)における日本人2型糖尿病性腎症の病態と疫学(分担研究報告)	山田 研一	他	171
2, アクアポリン1 1ノックアウトマウスの多嚢胞腎形成機構の解明	石橋 賢一		177
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		180
4, 近位尿細管受容体メガリンの細胞内アダプター蛋白の検索	永井 雅昭		182
5, 全国規模で構築されたデータベース解析による糖尿病性腎症進展抑制と治療指針作成のための研究ー治療薬効果を最大限に引き出すための家庭血圧管理法と患者指導法の確立ー	西村 元伸	他	184
6, シェーグレン症候群間質性腎炎の成立機構	松村 竜太郎		194
7, 糖尿病性腎症の進行速度に対する腎硬化症の影響について	吉村 光弘		196
H. 難病特別研究班			
多因子疾患研究を支援するDNA多型解析支援施設(分担研究報告)	西村 裕之		205
研究成果の刊行に関する一覧表			208

# 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、進行性腎疾患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。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拡充し、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を目的としている。各分科会ともに、有効な治療法の確立のために、臨床試験を開始しているが、エビデンスを確立するために、さらなる症例登録が必要であり、全国の医療機関に研究への参加を呼びかけたい。また、各腎疾患における病理学的評価は必須であり、臨床医と病理医のより密接な協力体制を作るうえで、腎生検病理診断に関わる用語の定義、用語や組織分類の標準化を行った。さらに、エビデンスの確立のためには、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。これらの進行性腎疾患は遺伝因子や環境因子などを含めた多因子疾患であり、発症機序の解明と治療法の確立のためには、遺伝因子の解明が必須である。そこで、難病特別研究班を設け、DNA 多型解析を効率よく、かつ低いコストで行うことのできるシステムを構築し、各分科会と共同にて遺伝子解析を開始している。

**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）  
斉藤喬雄（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）  
西村裕之（桐蔭横浜大学工学部人間科学工学  
センター）  
山田研一（国立千葉東病院臨床研究部）

**A. 研究目的**

IgA 腎症・急速進行性糸球体腎炎症候群・難治性ネフローゼ症候群・多発性嚢胞腎の 4 疾患について、これまでの診療指針の再評価を行う。また、疫学研究や臨床試験により、新たなエビデンスを確立し、診療指針の改訂版を刊行し、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ことを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. IgA 腎症分科会

「IgA 腎症におけるアンジオテンシン 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、ARB とアンジオテンシン (ACE) 阻害薬の効果を比較検討する。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 ARB 群もしくは ACE 阻害薬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分科会

平成元年以降の RPGN 症例を全国主要腎疾患診療施設からアンケート調査により実態調査を行った。アンケート調査をデータベース化し、我が国の RPGN 症例の病型・臨床症状・検査所見・治療内容・予後を検討した。

### 3. 難治性ネフローゼ症候群分科会

難治性ネフローゼ症候群に対する新たな免疫抑制療法のエビデンスを確立するために、膜性腎症と巣状糸球体硬化症を対象としたプレドニゾン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 併用療法、および膜性腎症に対する PSL とミゾリビン (MZR) 併用療法の多施設共同試験を開始した。WEB サイトにて症例を登録してもらうシステムを導入し、症例の取り扱い、統計解析、研究

評価の公正さを期するため、有効性および安全性に対する評価委員、統計解析責任者を設けることとした。

### 4. 多発性嚢胞腎分科会

ω3 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) が ADPKD の腎不全進行に対して予防効果があるか否かを検討する。研究参加各施設における倫理委員会の審査を受けた後に、参加患者より書面による研究参加の同意を得た。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・高血圧の有無で、前向き無作為に EPA 投与群と非投与群に振り分け、EPA 投与群にはエパデール 2400mg/日 を 2 年間投与し、投与前後の腎機能を 6 ヶ月ごとに経時的に測定した。

### 5. 病理総括分科会

わが国の末期腎不全による透析患者数は増加の一途をたどっているが、その原因の一つに原疾患の把握が十分になされていないことが挙げられる。腎疾患の確定診断は病理診断に委ねられており、臨床と病理とのより密接な協力体制を作る上で、腎生検病理診断に関わる用語の定義、用語や組織分類の標準化が必要と考えられる。そこで、腎生検組織について光顕、免疫組織、電顕の三者についてそれぞれチェック表をもうけ、情報の客観化をはかり、また報告書の記載の背景を明らかにすることを試みた。

## 6. 疫学調査研究班(I)

IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎症候群、難治性ネフローゼ症候群、常染色体優性多発性嚢胞腎について、2003年1年間の受療患者数を推計するために、内科（腎臓内科含む）、小児科、泌尿器科を規模ごとに7層に分け、層化無作為抽出で調査した。また、IgA腎症全国調査の結果を臨床の場で使用できるように、腎生検時の臨床指標から予後予測（透析導入リスク）が計算可能な予後予測表を作成した。

## 7. 疫学調査研究班(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た。また、今年度は、全国国立病院機構腎疾患ネットワーク活用による日本人2型糖尿病性顕性腎症の病態と疫学的検討を行なった。

## 8. 難病特別研究班

難治性疾患の多くは、多数の疾患感受性遺伝子と環境因子が発症に関与する多因子疾患である。多因子疾患研究への積極的な展望において必要となるのは、小規模・中規模の遺伝連鎖解析プロジェクトが多数行われることであり、これを支援する研究システムの構築である。そこで、DNA マーカーとして情報量の多いマイクロサテライト DNA 多型解析を効率よく、かつ低いコストで行うことのできるシス

テムを構築することを目指した。

### (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およびそれに相当する審査委員会の承認を得ることを必須とした。特にインターネットを利用しての患者登録については、各施設での連結不可能匿名化を厳格に行い、集計上個人が特定されないように配慮した。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した。

## C. 結果および考察

### 1. IgA 腎症分科会

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 17 施設、登録患者数は 27 例 (ARB 群 14 例、ACE 阻害薬群 13 例) である。治療開始後1年間の血圧の推移については、両群の降圧度に差は認められず、血清 Cr 値、血清 K 値、PRA、PAC についても両群間に有意差は認められなかった。一方、1 日尿蛋白排泄量は、ARB 群で有意な低下が認められた。しかし、まだ登録患者数があまりに少ないため、解析は不十分である。今後、さらに登録症例を増やして解析できるよう、本研究への参加ならびに患者登録を全国の多くの施設に呼びかけていく。

## 2. 急速進行性糸球体腎炎分科会

これまでに全国から寄せられた RPGN 症例は 1342 例であった。病型別では、pauci-immune 型一次性半月体形成性腎炎が 40.2% と最も多く、MPO-ANCA 単独陽性例が全体の 55.5% を占めていた。治療開始時血清クレアチニン値をみると、1994 年以前と比較し 2002 年以降では有意に低下を認め、早期発見・早期治療がなされており、その結果、腎予後が有意に改善していることが明らかとなった。しかし、本疾患の死亡原因の 63.6% が感染症であり、ステロイド薬 (PSL) の投与量を含め、日和見感染には引き続き十分な注意が必要である。

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。

## 3. 難治性ネフローゼ症候群分科会

PSL と CyA 併用療法および PSL と MZR 併用療法の多施設共同試験への参加を表明していただいた施設は 81 施設であり、このうち 41 施設では倫理委員会等の承認を受け、症例の登録を開始した。平成 17 年 2 月末における登録症例数は、PSL と CyA 併用療法試験では膜性腎症 8 例、巣状糸球体硬化症 7 例であり、PSL と MZR 併用試験では膜性腎症 12 例となっている。登録可能施設での体制が整い次第、症例の増加が見込まれる。

## 4. 多発性嚢胞腎分科会

2004 年末までに、EPA 投与群 21 例、非投与群 20 例が登録された。研究開始前の腎機能と尿蛋白排泄量は両群間に有意な差はなかった。12 ヶ月後の解析では、EPA 投与群では BUN、Cr 値ともに投与前と有意な差はみられなかった。一方、EPA 非投与群では 12 ヶ月目に Cr の値が投与前より有意に増加した。ただし Ccr では、投与後有意な変化はみられなかった。現在 12 ヶ月までのデータしかなく、結論的なことはいえないが、EPA が ADPKD 患者腎機能悪化を遅延させる可能性が示唆された。今後、さらに観察期間を延長して検討する必要がある。

## 5. 病理総括分科会

糸球体、尿細管・間質、血管でそれぞれそれを構成する細胞群と細胞外基質の障害が、急性期・慢性期でどのように組織切片上に示されるかについて基本的病変群を説明し、その用語を解説し、光顕・免疫組織・電顕的検索についてチェック表を作成した。このチェック表を参照することにより、診療上積極的な治療に踏み込むか、保守的治療のほうがよいのかを判断する一つの根拠が示されるであろう。

## 6. 疫学調査研究班 (I)

2003 年 1 年間の受療患者数を推計したところ、IgA 腎症は、推計年間受療者数は 33000 人、急速進行性糸球体腎炎症候群は 3700 人、難治性ネフローゼ症候群は 5200 人、常染色体優性

多発性嚢胞腎は 7900 人であった。また、IgA 腎症全国調査 4 年目および 7 年目の疫学調査結果をもとに、腎生検時の所見から 4 年後および 7 年後の透析導入リスクを算定する予後予測表を作成した。この予測表と腎生存曲線は IgA 腎症患者の診療、患者説明に有用であると考えられる。

## 7. 疫学調査研究班(II)

比較的罹病期間の長い、日本人 2 型糖尿病性腎症の進展頻度は 15-20%/年と高率であった。種々のケモカインが糖尿病性腎症の進展に関与しており、特に Mig (IFN $\gamma$  誘導モノカイン) の尿中への排泄は、腎症進展の有意な危険因子となっていた。また、ARB は酸化ストレスを抑制し、抗蛋白尿効果をもつ可能性が示唆された。

## 8. 難病特別研究班

「DNA 多型解析ラボラトリー」を桐蔭先端医用工学センターに設置した。多色蛍光によって標識された DNA 断片を、その検出感度に従って適切な濃度になるよう混合する煩雑な操作をプログラムできる cost-effective な機器の開発を行った。多因子疾患研究への積極的な展望において必要となるのは、大規模かつ網羅的な case-control study よりはむしろ小規模・中規模の遺伝連鎖解析プロジェクトが多数行われることであり、このような研究を進めるうえで必要となるマイクロサテライト DNA 多型解析を支援するシステムである。わが国にお

いてもこのような支援システムが機能することが急務であり、諸外国で見られるように、このような施設の運営に公的な支援が必要である。

## D. 結論

各分科会においても、難治性疾患を克服するために、精力的な研究活動を行ってきた。しかし、臨床治験については、倫理面の問題を解決するために、全研究参加施設において倫理委員会およびそれに相当する審査委員会の承認を得ることに予想以上の時間を費やすこととなった。各研究プロジェクトとも現在までのところ、順調に登録症例数は増えているが、できるだけ早くエビデンスを得るために必要な症例数を得るために、学会・講演会・web site での告示などの方法で、積極的に全国の医療機関に参加を呼びかけていきたい。

## E. 健康危険情報

本研究班では、各分科会ともに合併症・偶発症などの有害事象が発現した場合には、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ことを徹底している。また、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。

F. 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 腎症における多施設共同研究」

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

IgA腎症分科会では、平成15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」を開始した。平成16年12月31日現在、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17施設、登録患者数は27例（バルサルタン群14例、エナラプリル群13例）である。以下に本研究の概要を記す。今後も登録患者数の増加のために、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 ARB、バルサルタンの腎保護作用を、ACE 阻害薬、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

スクリーニング期間の最終時点で、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 80 mg/日より、エナラプリル群は 5 mg/日より投与を開始する。以後、

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)

(研究の倫理面への配慮)

試験の実施、症例記録報告、取扱い等においては、患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者情報の機密保持について十分に配慮する。

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。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. 結果

平成16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17施設、登録患者数は27例(バルサルタン群14例、エナラプリル群13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差は認められていない。治療開始後の血圧、血清Cr値、1日尿蛋白排泄量、血清カリウム値、PRA、PACの推移をそれぞれ図1、2、3、4、5、6に示した。治療開始後1年間の血圧の推移については、両群の降圧度に差は認められず、血清Cr値、血清K値、PRA、PACについても両群間に有意差は認められなかった。一方、1日尿蛋白排泄量はバルサルタン群では治療前に比し4、6、9、12ヶ月目で有意な減少がみられたのに対し、エナラプリル群では全経過を通じて有意な減少はみられず、バルサルタン群の9ヶ月目、12ヶ月目でエナラプリル群に比し有意な尿蛋白減少が観察された。

各群における中止・脱落例は、エナラプリル群では13例中7例(53.8%)、バルサルタン群では14例中2例(14.3%)にみられた。中止・脱落の理由は、バルサルタン群では全例が咳嗽のため、バルサルタン群では1例は血圧低下によるふらつきのため、1例は患者の中止希望のためであった。

### D. 考察

平成16年12月31日現在、登録患者数は27例(バルサルタン群14例、エナラプリル群13例)と少なく、さ

らにエナラプリル群では 13 例中 7 例が咳嗽のために試験中止されたため、解析可能な症例が十分に集積されていないのが現状である。種々の臨床的なパラメーターのうち、尿蛋白減少作用については、バルサルタン群では平均 50%以上の尿蛋白減少率を示したのに対して、エナラプリル群では平均 30%程度に留まっていたことから、両者の抗蛋白効果に差が見られる可能性も示唆された。今後は、さらに登録症例を増やして解析できるよう、本研究への参加ならびに患者登録を全国の多くの施設に呼びかけたい。

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

「腎疾患における尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の  
臨床的有用性と今後の展開」

研究協力者 木村 健二郎  
聖マリアンナ医科大学医学部医学科 腎臓高血圧内科教授

研究要旨

尿中 L-FABP は、早期糖尿病性腎症の診断に有用なバイオマーカーである。今後、IgA 腎症を対象に、腎疾患進行のハイリスク群の早期同定、ならびに治療効果の早期判定における尿中 L-FABP の臨床的有用性の検討を展開させたい。

A. 研究目的

透析導入患者が増加し続けている現状において、腎疾患の早期診断臨床バイオマーカーの開発は、極めて重要である。特に腎臓は、「沈黙の臓器」と言われ、腎疾患では、ほとんど臨床症状がでない上、経過が慢性的に長期にわたる事から、検体採取が簡便で、測定の実用性が高く、病態の変化を鋭敏に反映する臨床バイオマーカーは、腎疾患診療に必須である。

私たちは、ヒトの腎臓に発現する肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)に注目し、ヒト L-FABP に対するモノクローナル抗体と ELISA による尿中 L-FABP の測定法を確立した。基礎実験では、L-FABP は、腎疾患の進行に関与する様々ストレスにより腎臓での発現が亢進し、尿中への排泄が増加することが見出された。IgA 腎症を含む様々な

非糖尿病性慢性糸球体疾患を対象にした臨床研究では、尿中 L-FABP は腎疾患の進行する患者を高い感度で判別し、腎疾患の進行を予測する新しいマーカーである可能性が示された。

そこで、さらなる尿中 L-FABP 測定の臨床的有用性を明らかにするため、同じ病因の腎疾患患者を対象に、患者を腎障害の病期に応じて群別し、尿中 L-FABP の臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

対象：

・同じ病因の腎疾患で、比較的多くの患者をエントリーできる糖尿病性腎症患者 {外来通院中の糖尿病患者 (n=147)} を対象にした。尿定性で、尿潜血反応が尿蛋白より有意に強い患者、肝障害のある患者、他の腎疾患が疑われる患者は除外した。

・正常対象者として病院職員のボランティア(n=79)を対象とした。腎機能異常(クレアチニンクリアランス80ml/min以上、尿中アルブミン20mg/g.cr以上)、生活習慣病、肝機能障害を認める場合は、除外した。

#### 方法：

1) 尿中 L-FABP の測定方法：ELISA(CMIC Co. Ltd., Tokyo, Japan)で施行。

2) 尿中 L-FABP の参考基準値を検討。

3) 糖尿病における尿中 L-FABP の測定意義の検討。

- ・3-6ヶ月間に3回の早朝尿および外来受診時の随時尿・採血、1回の蓄尿を採取。
- ・腎機能評価：折田の式からクレアチニンクリアランスを算出。
- ・尿中 L-FABP を含む各種パラメーター(尿アルブミン、尿 NAG、尿 type IV コラーゲン) 値は、採取した3回の平均値を用いた。
- ・患者を糖尿病性腎症の病期別に群別。

4) 尿中 L-FABP 測定の実験的安定性の検討。

・早朝尿、蓄尿、随時尿で尿中 L-FABP を測定。

・凍結融解による尿中 L-FABP 測定の影響を早朝尿・随時尿を使用し、検討。(研究の倫理面への配慮)

対象としたすべての患者からインフォームドコンセントを書面により得ている。

### C. 結果

1) 尿中 L-FABP の参考基準値：随

時尿における尿中 L-FABP の平均値は、 $2.0\mu\text{g/g.cr.}$ であり、 $0-7.3\mu\text{g/g.cr.}$ の範囲であった。

2) 糖尿病における尿中 L-FABP の測定意義

・尿中 L-FABP と各種パラメーターの関係

尿中 L-FABP は、尿中アルブミン( $r=0.79$ )、尿中 NAG( $r=0.61$ )、尿中 type IV コラーゲン( $r=0.72$ )、クレアチニンクリアランス( $r=-0.59$ )と有意な相関を認めた。

・糖尿病性腎症の病期と尿中 L-FABP の関係

尿中 L-FABP は、腎疾患の進行にともない有意に増加した{stage I:  $4.4\text{ g/g.cr.}$  (n=64), stage II:  $9.8\text{ g/g.cr.}$  (n=30), stage III:  $59.4\text{ g/g.cr.}$  (n=30), stage IV:  $137.2\text{ g/g.cr.}$  (n=23)}。

さらに stage I の患者では、正常対象者に比べて尿中 L-FABP が有意に高値であった( $p<0.0001$ )。

3) 尿中 L-FABP 測定の実験的安定性：

・随時尿の尿中 L-FABP 値は、早朝尿( $r=0.93$ )および蓄尿( $r=0.92$ )の尿中 L-FABP 値と高い相関を認めた。

・早朝尿および随時尿において、凍結融解尿の尿中 L-FABP 値は、非凍結尿の尿中 L-FABP 値と有意な相関を認めた(早朝尿： $r=0.97$ ，随時尿： $r=0.96$ )。

### D. 考察

糖尿病性腎症を対象に尿中 L-FABP の臨床的意義を検討した結果、病期の進行に応じて尿中への L-FABP の排泄が増加した。また微量アルブミン尿が

検出される前の stage I の患者でも、糖尿病がない正常対象者より、尿中への L-FABP の排泄が増加していた。これらの結果から、尿中 L-FABP 測定は、病期の進行を反映するとともに、早期糖尿病性腎症の診断に有用である事が示された。

尿中パラメーターの測定は、尿沈査の影響を受け、採尿条件(随時尿、早朝尿、蓄尿、凍結尿)が制限される事がある。尿中 L-FABP 測定は、採尿条件を変えた場合や凍結融解をおこなった場合においても、極めて再現性高く安定であり、沈査による影響は受けなかった。

今回の研究は、単一施設で施行したため、同じ病因の腎疾患として、患者数の多い糖尿病性腎症をターゲットにした。今後、原発性慢性糸球体腎炎である IgA 腎症を対象に、腎疾患進行のハイリスク群の早期同定、ならびに治療効果の早期判定における尿中 L-FABP の有用性を検討していきたい。

#### E. 結論

尿中 L-FABP は、早期糖尿病性腎症の診断に有用なバイオマーカーである。今後、IgA 腎症を対象にした尿中 L-FABP の臨床的有用性の検討を展開させたい。

#### 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

1) Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirata Y, Goto A, Omata M: Urinary fatty acid binding protein as a new clinical marker for the progression of chronic renal disease. J Lab Clin Medicine, 143, 23-30, 2004

2) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M, Honda A, Okabe M, Fujino T, Hirata Y, Omata M, Kaneko R, Fujii H, Fukamizu A, Kimura K: Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. Am J Pathol, 165, 1243-1255, 2004

3) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Kimura K: Clinical Evaluation of Urinary Excretion of Liver-type Fatty Acid Binding Protein as a Marker for Monitoring Chronic Kidney Disease: A Multi-Center Trial. J Lab Clin Med. in press, 2005

4) 上條敦子、木村健二郎、平田恭信、石光俊彦、沼部敦司、高木正雄、早川宏、田部井史子、杉本徳一朗、三瀬直文、菅谷健、山之内昌也、樋川明久、長田宏美: 慢性腎疾患における尿中 L-FABP の臨床的意義—多施設臨床性能試験の検討、Therapeutic Research, 25:45-46, 2004

5) 上條敦子、木村健二郎、菅谷健: 血液・尿化学検査・免疫学的検査—尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)、日本臨床増刊号、62:123-125, 2004

6) 上條敦子、木村健二郎: 尿中脂肪酸による尿細管間質障害、Annual Review 腎臓, 81-84, 2005

## 2. 学会発表

1) 上條敦子、木村健二郎、菅谷健: ワークショップ: 「腎硬化の指標と治療戦略」 一問質尿細管障害機序における遊離脂肪酸の役割と L-FABP、第 47 回日本腎臓学会、2004 年

2) Kamijo A, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Kimura K.: Clinical Evaluation of Urinary Excretion of Liver-type Fatty Acid Binding Protein as a Marker for Monitoring Chronic Glomerular Disease: A Multi-Center Trial, 第 5 回脂質結合タンパク国際会議, 2004 年

3) Kamijo A, Sugaya T, Ishii Y, Takama H, Kawada T, Ogawa Y, Kondo A, Ota A, Shima Y, Fujino T, Ominato M, Yasuda T, Sato T, Saito N, Kimura K.: Urinary Liver Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) is a Useful and Stable Diagnostic marker for the Early Stage of Diabetic Nephropathy, 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2004

5) 上條敦子、菅谷健、石井八寿子、小尾竜正、齋藤宣彦、木村健二郎: 尿中 L-FABP は、早期の糖尿病性腎症の診断に有用なバイオマーカーである。第 31 回東京糖尿病性腎症セミナー, 2005

6) 上條敦子、菅谷健、石井八寿子、小尾竜正、川田剛裕、小川裕、近藤明彦、太田明雄、島芳憲、藤田智弥、大湊政之、安田隆、佐藤武夫、齋藤宣彦、木村健二郎: 尿中 L-FABP は、早期糖尿病性腎症の診断に有用なバイオマーカーである。第 17 回腎と脂質研究会, 2005