

6) 血管炎と悪性腫瘍発見時期との関連

悪性腫瘍合併例の 83% (5/6) で血管炎発症後に悪性腫瘍が発見された。血管炎から悪性腫瘍発見までの平均期間は 19.5 ヶ月 (19.5±16.0) であった。また、悪性腫瘍が血管炎より先に発見された症例は 17% (1/6) で、悪性腫瘍発見から血管炎指摘までの期間は 2 ヶ月であった。

7) 悪性腫瘍合併例の予後、死因

表 2 に示すように 83.3% (5/6) が死亡し、その死因で血管炎例は 1 例のみで、癌死が 3 例、60% (3/5) であった。残りの 1 例の死因は脳梗塞であった。

血管炎で死亡した症例の死亡時期は、血管炎の治療開始 3 ヶ月後であったのに対し、癌死例は血管炎治療開始後 1 年 4 ヶ月から 3 年後であった。また、癌による死亡例は、いずれも死亡時には BVAS 値は 0 で血管炎は寛解時期にあった。

D. 考察

MPO-ANCA 関連血管炎 89 例において、血管炎と悪性腫瘍との関連について検討を行った。その結果、MPO-ANCA 関連血管炎の 6.7% に悪性腫瘍を認めた。性別の悪性腫瘍の頻度は、男性 10.8%、女性 3.8% と男性に多かった。60 歳から 79 歳の MPO-ANCA 関連血管炎症例における悪性腫瘍の頻度は 8.6% で、男性が 16% で、女性が 3% であった。これら MPO-ANCA 関連血管炎の悪性腫瘍の頻度を、わが国の同年齢層の

人口における悪性腫瘍の頻度と比較したところ、悪性腫瘍罹患率は男性で 5.2 倍、女性で 1.7 倍と高率で、悪性腫瘍罹患率比は特に男性に高率であった。悪性腫瘍の種類では肺癌が半数を占め最も多かった。

悪性腫瘍を合併した症例はこれまで少数ながら報告例されている。2004 年、Pankhurst ら²⁾ は英国で経験した ANCA 関連血管炎 200 例 (MPA:122 例, WG: 78 例) のうち悪性腫瘍を 10%

(MPA: 11.5%、WG 7.7%) に認め、同年齢層に比べ ANCA 関連血管炎症例の悪性腫瘍の危険率は 6.02 倍であったと報告している。わが国の MPO-ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍の合併例を医学中央雑誌で検索したところ、2005 年 1 月までに 19 例の MPO-ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍合併例が報告されていた。平均年齢は 67 歳 (67.1±5.6) と高齢で、男女比は 5.3:1 (男性 16 例、女性 3 例) と圧倒的に男性に多かった。悪性腫瘍の種類は肺癌が 31% (5/19) と最も多かった。その他、慢性骨髄性白血病 2 例、悪性リンパ腫 2 例、大腸癌 2 例で、胃癌、直腸癌、膀胱癌、前立腺癌、咽頭癌が各 1 例ずつであった。このように、わが国の報告例の検討でも今回の自験例と同様に、MPO-ANCA 関連血管炎に合併した悪性腫瘍は男性に多く、肺癌が多かった。

悪性腫瘍と自己免疫疾患や腎炎の関連については、悪性腫瘍が自己抗体産生の増悪因子である可能性や腫瘍抗原が免疫複合体を形成し病態に関連していることなどが推測されてい

る。MPO-ANCA 関連血管炎と腫瘍発症の病態は明らかでないが、MPO-ANCA 関連血管炎では、血中 TNF α 値が高いこと⁴⁾、in vitro で TNF α で好中球を刺激することで、ANCA による好中球活性化が増強すること⁵⁾ が報告されており、悪性腫瘍と血管炎の病態との関連が注目される。

MPO-ANCA 関連血管炎では、疾患概念の普及、MPO-ANCA 測定の保険適用により早期発見例が増加したこと、治療法の工夫などにより、予後は改善傾向にある¹⁾。このため長期にわたる治療例も増加している。MPO-ANCA 関連血管炎では、悪性腫瘍の発症頻度が高いことを念頭に置き診療することが重要と思われた。

E. 結論

MPO-ANCA 関連血管炎では悪性腫瘍のリスクの高いことが示唆された。MPO-ANCA 関連血管炎に見られた悪性腫瘍は特に男性に高く、種類は肺癌が多かった。

ANCA 関連血管炎では悪性腫瘍の発症に留意し加療することが重要である。

謝辞

本研究の統計学的解析をご指導頂いた杏林大学公衆衛生学教室、高島豊先生に深謝申し上げます。

文献

1) 有村義宏：結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎。膠原病・血管炎の腎障害。長

澤俊彦，二瓶宏，湯村和子編，東京医学社、東京，p182-193，2002。

2) Pankhurst T, Savage CO et al. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*43(12):1532-5. Epub 2004.

3) がんの統計編集委員会. がんの統計 '03: Cancer statistics in Japan 2003. 財団法人がん研究振興財団，東京，p46-49，2003.

4) Arimura Y, Minoshima S, Nagasawa T et al.: Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 256-264

5) Falk, R. J., Terrell, R. S., Charles, L. A., Jennette, J. C.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 4115-9, 1990.

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Kimura R, Matsuzawa N, Arimura Y et al. Auroidin-specific-ANCA-related idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 43:e7-10, 2004.

2) Kurata A, Nishimura Y, Yamato T, Arimura Y, Yamada A, Sakamoto A, Fujioka Y. Systemic granulomatous necrotizing vasculitis in a MPO-ANCA-positive patient. *Pathol Int* 54: 636-40, 2004.

3) 有村義宏：全身血管炎と肺、呼吸器科 5: 258-264, 2004.

4) 有村義宏：Goodpasture 症候群、リウマチ科 31:241-247, 2004.

- 5) 有村義宏：顕微鏡的多発血管炎、呼吸器科 3:484-492, 2003.
- 6) 有村義宏、軽部美穂：特発性間質性肺炎の経過中に急速進行性腎炎を生じた MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例、治療学 38 : 108-111, 2004.
- 7) 有村義宏：急速進行性腎炎の治療、EBM ジャーナル 5 (2):8-15, 2004.

2. 学会発表

- 1) 有村義宏：血管炎の治療戦略. 第 19 回日本臨床リウマチ学会総会、シンポジウム「膠原病の難治性病態の治療戦略」、平成 16 年 11 月 27 日、東京.
- 2) 有村義宏：ANCA 関連腎炎
一病因・病態一、第 34 回日本腎臓学会東部部会、教育講演、平成 16 年 11 月 5 日、東京.
- 3) 有村義宏、吉原 堅、佐藤美玲他：
急速進行性腎炎の治療-ANCA 関連血管炎に対するミゾリビン治療の検討-、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性向上に関する研究班平成 16 年度業績報告会、平成 17 年 1 月 8 日、東京.
- 4) Ikuko Komiya¹, Yoshihiro Arimura¹, Kimimasa Nakabayashi et al.: Elevated levels of antibody against heat shock protein (HSP) 60 / 70 in patients with MPO-ANCA positive microscopic polyangiitis. The 4th International Peroxidase Meeting Joint with The 10th MPO Meeting Oct. 2004, Kyoto.

表1 悪性腫瘍を呈したMPO-ANCA関連血管炎の主な臨床所見

	Age	Sex	Diagnosis	Renal Histology	RPGN (mg/dl)	s-Cr	BVAS	MPO-ANCA (EU)	Malignancy
1)	63	M	MPA	Pauci-I-NCGN	+	6.0	29	2630	Lung cancer (small cell)
2)	59	F	MPA*	Pauci-I-NCGN	-	1.0	12	316	Lung cancer (small cell)
3)	75	M	MPA	Pauci-I-NCGN	+	6.0	27	312	Lung cancer (adenocarcinoma)
4)	66	M	MPA	Pauci-I-NCGN	+	3.9	26	700	Prostatic cancer
5)	71	M	MPA*	Pauci-I-NCGN	+	3.9	12	16	Colon cancer (adenocarcinoma)
6)	76	F	MPA	Pauci-I-NCGN	+	2.5	13	630	Acute myeloid leukemia

MPA: Microscopic polyangitis, MPA*: Renal limited MPA
 RPGN: Rapidly progressive glomerulonephritis
 Pauci-I NecGN: Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis
 BVAS: Birmingham vasculitis activity score

表 2. 悪性腫瘍を合併したMPO-ANCA関連血管炎の予後

年齢	性	診断	透析	予後	死因	BVAS (死亡時)	治療期間
1) 63歳	男	MPA	+	死亡	血管炎	35	3ヶ月
2) 59歳	女	MPA*	-	死亡	悪性腫瘍	0	1年4ヶ月
3) 75歳	男	MPA	-	死亡	悪性腫瘍	0	3年2ヶ月
4) 66歳	男	MPA	-	生存			8年
5) 71歳	男	MPA*	+	死亡	脳梗塞	0	12年
6) 76歳	女	MPA	+(離脱)	死亡	悪性腫瘍	0	3年4ヶ月

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
各個研究報告

「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」

研究協力者 二瓶 宏
東京女子医大第四内科 教授
共同研究者 新田孝作、内田啓子 東京女子医大第四内科

研究要旨

11 例の半月体形成性腎炎において、残存糸球体上皮細胞におけるポドシンの発現と予後との関連性を検討した。非透析導入例に比し、透析導入症例では生検時の血清クレアチニン値と半月体形成率は高く、ポドシン陽性面積は低い傾向を認めた。また、残存糸球体壁の断裂や上皮細胞の剥離を認める部位では、ポドシン染色性は低下していた。半月体形成性糸球体腎炎において、残存糸球体糸球体壁におけるポドシン陽性面積を検討することにより、その腎予後や治療反応性を予測できる可能性がある。

A. 研究目的

半月体形成性腎炎においては、半月体形成率が腎予後に影響すると考えられている。しかし、残存糸球体における上皮細胞の viability と腎予後の関係を検討した報告はない。今回我々は、残存糸球体上皮細胞におけるポドシンの発現と予後との関連性を検討した。

B. 研究方法

当科で施行した経皮的もしくは開放人腎生検組織のうち、半月体形成性腎炎と診断され、かつ観察できる糸球体数が 20 個以上の標本を用いた。

パラフィン包埋または凍結切片を用い、酵素抗体法または蛍光抗体法にて。一次抗体として、抗ヒトポドシン抗体、抗ヒトサイトケラチン抗体、抗ヒト CD34 抗体および抗ヒトポドカリキシン抗体を用いた。糸球体糸球体壁は、抗ヒト $\alpha 5$ (IV) コラーゲン抗体とヒト $\alpha 2$ (IV) コラーゲン抗体) の染色性により評価した。ポドシンの発現に関しては、画像解析装置を用い、糸球体面積におけるポドシン陽性面積の割合を測定した。腎生検時の血清クレアチニン値と ANCA 値、一日尿蛋白量などの臨床データ、治療成績および予後との関連性について検討した。尿中

のポドシン陽性細胞数をフローサイトメトリーで検討した。

(研究の倫理面への配慮)

腎生検施行時に、すべての症例より検体の一部を研究に用いることへの承諾をとっており、かつ検討の間は個人が特定されない配慮を行った。

C. 結果

1) 臨床データ

透析導入5例、非透析導入6症例の計11例を検討した。非透析導入例に比し、透析導入症例では生検時の血清クレアチニン値と半月体形成率は高く、ポドシン陽性面積は低い傾向を認めた。ポドシン陽性面積は、尿蛋白量や治療内容との間に一定の傾向を認めなかった。

2) 糸球体係蹄壁の検討

ポドシン陽性領域はサイトケラチン陰性(半月体形成細胞、ボーマン嚢上皮は陽性)で、ポドカリキシン陽性領域とほぼ重なっていた。しかし、IV型コラーゲンやCD34の染色性と比較した場合、残存係蹄壁の断裂や上皮細胞の剥離を認める部位では、ポドシン染色性は低下していた。

3) 尿中ポドシン陽性細胞の検討

IgA腎症に比し、半月体形成性腎炎患者では、尿中ポドシン陽性細胞数が増加していた。

D. 考察

ポドシンは、糸球体係蹄壁のスリット膜構成蛋白の一つである。我々は *in vitro* で、ポドシンの遺伝子異常があ

ると、ポドシン蛋白が小胞体にとどまり、細胞膜に分布しなくなることをすでに報告している。さらに、ポドシン陽性のヒト糸球体上皮細胞株において、副腎皮質ホルモンにより、そのmRNAと蛋白とも誘導されることを報告している。半月体形成性腎炎における腎予後を考える際、残存糸球体係蹄壁における濾過機能、すなわち上皮細胞の機能の保持が大切であり、そのマーカーとして、糸球体上皮細胞の足突起に局限して存在するポドシンをマーカーにすることは意義深い。今回の結果からも、半月体形成糸球体および非形成糸球体において、正常の糸球体よりポドシン染色面積は低下していた。さらに、半月体形成率が高い透析導入症例では、陽性面積がより低い傾向を認め、病理組織像と臨床所見の関連性を検討する上で有意義であると考えられた。

E. 結論

半月体形成性糸球体腎炎において、残存糸球体係蹄壁におけるポドシン陽性面積を検討することにより、その腎予後や治療反応性を予測できる可能性がある。

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) Ohashi T, Uchida K, Uchida S, Sasaki S, Nihei H.: Intracellular mislocalization of mutant podocin and correction by chemical chaperones. *Histochem Cell Biol*: 119(3): 257-64, Mar 2003

2) IgA腎症における間質病変の重要性-色抽出による画像解析法を用いた間質面積の定量的評価-: 網代晶子, 内田啓子, 本田一穂, 新田孝作, 二瓶宏: 日腎会誌(0385-2385)45 巻2号 Page84-90(2003.02)

2. 学会発表

1) Ohashi T, Uchida K, Suzuki K, Nitta K, Ohno M, Horita S, Nihei H: Relationship between podocin expression and glomerular epithelial cell injury in primary membranous nephropathy. 342A, ASN, 2004

2) 膜性腎症におけるポドシン発現と糸球体上皮細胞障害に関する検討大橋禎子(東京女子医科大学 第四内科), 内田啓子, 鈴木啓子, 新田孝作, 堀田茂, 湯村和子, 二瓶宏: 日本腎臓学会誌(0385-2385)46 巻3号 Page203(2004.04): 論文種類: 会議録

3) IgA腎症におけるポドシン発現と上皮細胞障害に関する検討: 内田啓子, 大橋禎子, 内藤順代, 新田孝作, 堀田茂, 湯村和子, 二瓶宏日本腎臓学会誌(0385-2385)46 巻3号 Page195(2004.04): 論文種類: 会議録

4) Uchida K, Ohashi T, Nitta K, Nihei H: Regulation of podocin expression in SV40-transformed human podocytes. 103A, ASN, 2003

5) ヒト培養糸球体上皮細胞における podocin 発現調節に関する検討: 内田啓子,

大橋禎子, 森山能仁, 関根淑江, 内藤順代, 武井卓, 小池美菜子, 新田孝作, 二瓶宏: 日本腎臓学会誌(0385-2385)45 巻3号 Page189(2003.04) 論文種類: 会議録

6) NPHS2 遺伝子(h-Podocin)の点突然変異 R138Q における分子生物組織学的検討: 大橋禎子, 内田啓子, 内田信一, 佐々木成, 新田孝作, 二瓶宏: 日本腎臓学会誌(0385-2385)45 巻3号 Page189(2003.04) 論文種類: 会議録

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

「Angiotensin II による Thy1 腎炎修復過程における血管新生促進効果」

研究協力者 槇野 博史

岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学教授

共同研究者

高沢有紀、前島洋平、来山浩之、山本佳彦、呉 燕、杉山 斉、山崎康司

岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

河内 裕、清水不二雄

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究施設分子病態学分野

研究要旨

A-IIは主に1型受容体を介して血管新生を誘導するが、腎糸球体内皮細胞における同様の効果は明らかでない。今回我々は、抗Thy-1腎炎修復過程においてA-II-infusionによる糸球体内での血管新生促進効果とその作用機序を検討した。雄性Wistar rat に浸透圧ポンプにてA-II、Norepinephrine (NE) を投与し、5日後に抗Thy-1抗体 (mAb 1-22-3) により腎炎を惹起し、6日後に屠殺した。A-II群、NE群では同様な高血圧を認めたが、組織学的検討ではA-II+Thy-1群でThy-1単独群、Thy-1+NE群に比較し、糸球体内皮細胞領域の増加と単核球浸潤・基質増加の有意な抑制を認めた。また尿蛋白も有意に減少していた。免疫染色、分離糸球体でのウェスタンブロットではA-II群で有意にVEGF、flk-1、Ang1、Tie2の発現増加が認められ、A-II持続注入により誘導された血管新生促進因子がThy-1腎炎修復過程を促進したと考えられた。

A. 研究目的

Angiotensin II (A-II) は主に1型受容体を介して血管新生を誘導するが、腎糸球体内皮細胞における同様の効果は明らかでない。今回我々は、抗Thy-1 腎炎修復過程においてA-II-infusion による糸球体内での血管新生促進効果とその作用機序を検

討した。

B. 研究方法

雄性 Wistar rat(170g 程度) に浸透圧ポンプにて A-II (170ng/min)、高血圧対照としてNorepinephrine(NE, 600ng/min)を投与し、5 日後に抗

Thy-1抗体 (mAb 1-22-3) により腎炎を惹起。腎炎惹起後6日目に屠殺した (A-II+Thy-1群、NE+Thy-1群)。その他対照群として血圧正常対照群、Thy-1腎炎単独群を作成し比較検討した。血清クレアチニン、尿素窒素、尿蛋白量を測定した。血圧はTail-cuff法で測定した。摘出した腎臓はホルマリン固定後薄切しPAS染色標本を用いて、糸球体病変を評価した。パラフィン包埋した薄切切片を用いた免疫組織化学染色、分離糸球体を用いたwestern blotにて血管新生誘導因子VEGF, flk-1 (同受容体), 血管安定化・成熟に重要なangiopoietin-1 (Ang1), その拮抗因子Ang2, tie-2 (Ang1受容体)発現を検討した。また、RECA-1染色、ED-1染色にて糸球体内皮細胞領域および単核球浸潤の変化を観察した。

(研究の倫理面への配慮)

動物実験は岡山大学動物実験施設における倫理規定にしたがって行われた。

C. 結果

A-II+Thy-1群、Thy-1単独群では、コントロールに比較し、腎機能低下と蛋白尿を認めた。血圧はA-II群、A-II+Thy-1群、NE-Thy-1群で有意に高値であったが、尿蛋白はA-II+Thy-1でThy-1単独群よりやや減少傾向、NE+Thy-1群より有意に低値であった。組織学的検討では、Thy-1腎炎惹起群でA-II+Thy-1群で、Thy-1単独群に比較して糸球体細胞数の減少

(86.4 ± 5.5 vs 118.5 ± 3.8 , $P < 0.01$) 糸球体基質スコアの低下 (2.30 ± 0.12 vs 3.52 ± 0.06 , $P < 0.05$) が認められた (Fig.1)。また内皮細胞特異的抗体 (RECA-1) を用いた免疫染色による内皮細胞領域の比較ではA-II+Thy-1群で有意に内皮細胞が保たれている領域が増加していた。NE-Thy-1群ではA-II-Thy-1群で観察された腎炎の改善効果は認められなかった。糸球体でのVEGF発現はコントロール群で糸球体上皮細胞を中心に観察されたが、Thy-1単独群では糸球体上皮での発現は低下し、メサンギウム領域で陽性細胞の増加を認めた (Fig. 2)。A-II+Thy-1群では糸球体上皮細胞での発現が増強しており、分離糸球体でのウェスタンブロットでも有意にVEGF増加が観察された。VEGF受容体(Flt-1, Flk-1)はA-II群、Thy-1単独群で増加するが、A-II+Thy-1群では更に増加していた。またAng-1はA-II+Thy-1群で増加、Ang-2はThy-1群で増加するが、A-II群、A-II+Thy-1群で低下していた。

D. 考察

Thy-1腎炎はラットメサンギウム細胞が発現するThy-1に対する抗体を投与することにより、メサンギウム溶解に引き続き、一過性のメサンギウム細胞増加、基質蓄積が認められる腎炎モデルであるが、抗体投与直後に糸球体毛細血管の減少が観察され、内皮細胞の修復が腎炎の修復にも重要な役割を果たす事が報告されている。本研究

では、腎炎の進展に悪影響を及ぼすと考えられている A-II を持続投与することで、血行動態的な悪影響を凌駕して、糸球体での VEGF 発現を誘導し、血管内皮細胞の修復を促進する効果があることが証明された。腎臓の機能や構築の保持に A-II は必須な働きをしており、本研究で見られた種々の血管新生因子を介する作用が明らかになれば、将来血行動態に悪影響を及ぼさない腎保護に向けた新たな治療法開発の可能性があると考えられた。

不二雄、杉山齊、山崎康司、榎野博史

2) Renal week 2004, American Society of Nephrology (St. Louis)

Angiotensin II induces glomerular capillary repair in anti-Thy-1 nephritis

via regulating angiogenesis-associated factors:

Yuki Takazawa, Yohei Maeshima, Hiroyuki Kitayama, Yoshihiko Yamamoto,

Hiroshi Kawachi, Fujio Shimizu, Hitoshi

Sugiyama, Yasushi Yamasaki, Hirofumi

Makino

E. 結論

A-II には血管新生誘導因子 VEGF・Ang-1 活性化、Ang-2 抑制などを介して糸球体腎炎の修復過程における血管新生を促進し、腎炎を抑制する効果があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

1) 第 47 回 (平成 16 年度) 日本腎臓学会
学術総会 (宇都宮)

Angiotensin II(A-II)による糸球体内皮細胞
修復促進効果の検討: 高沢有紀、前島洋平、
来山浩之、山本佳彦、呉燕、河内裕、清水

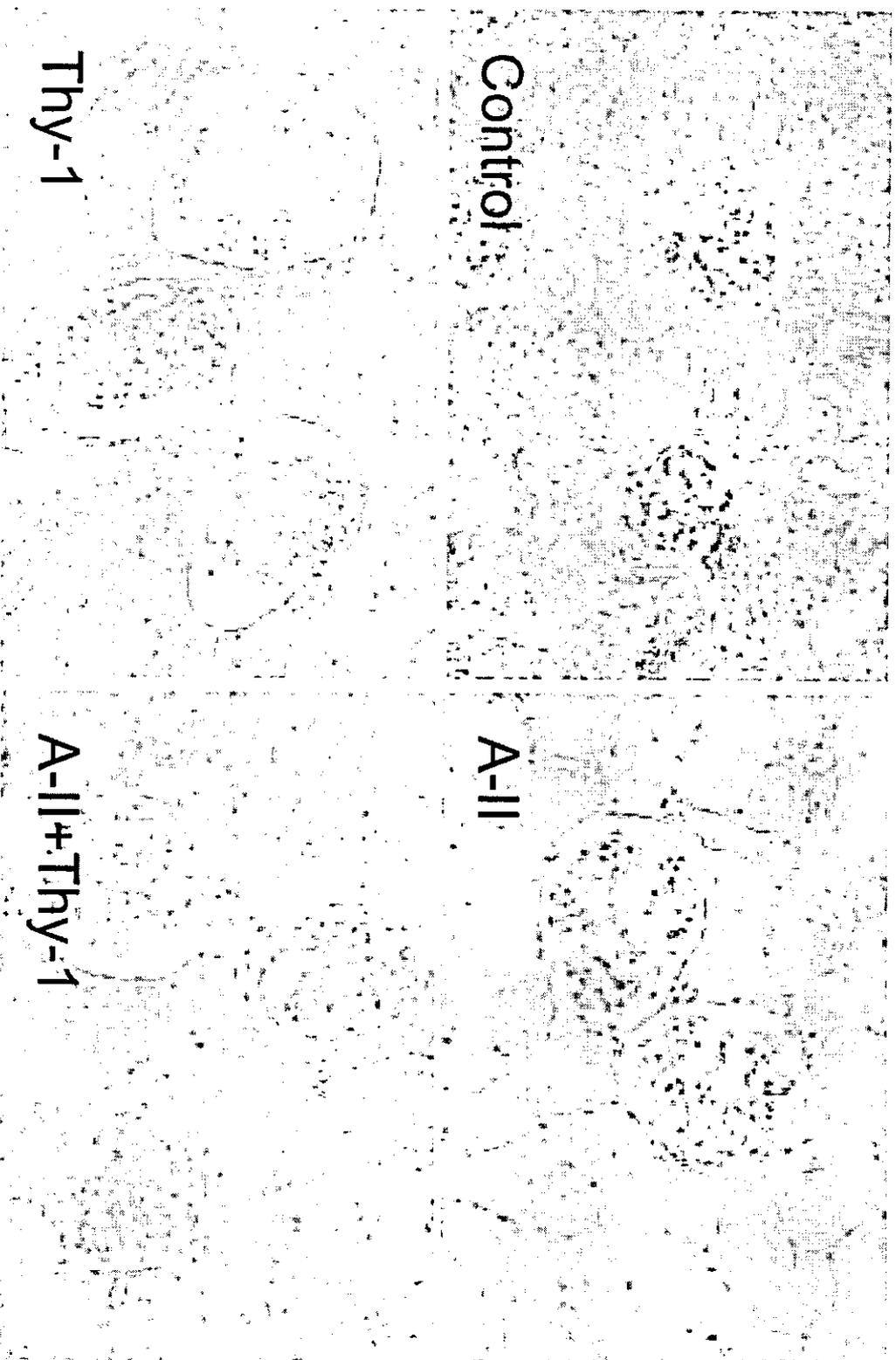
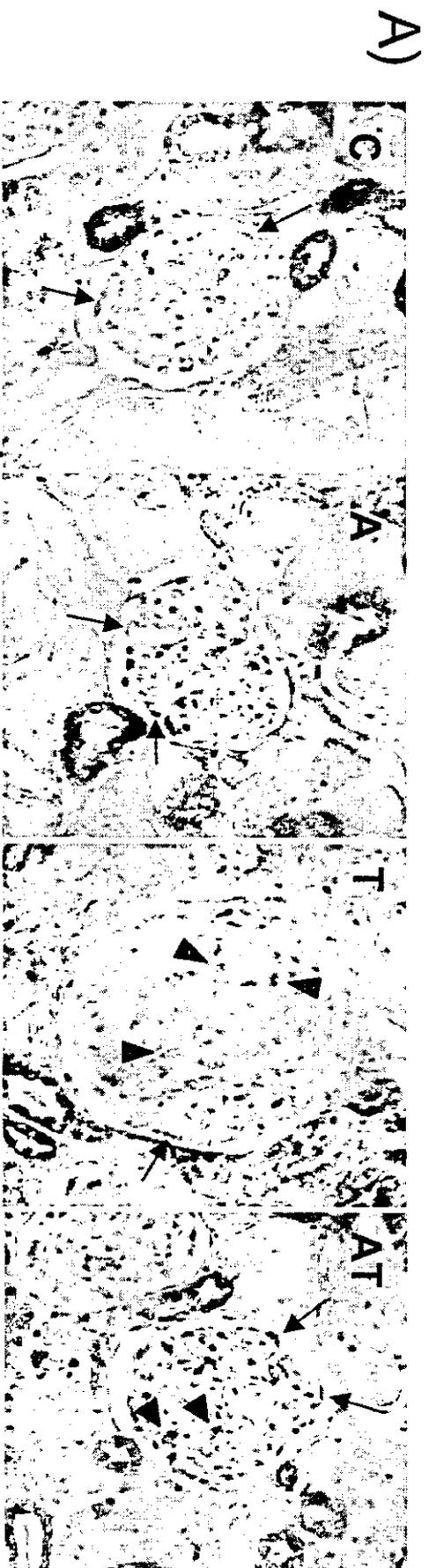


Fig.1 光顕組織像 (x200, PAS染色)
All注入によって抗Thy-1腎炎におけるメサンジウム増殖が軽減している。



B)

IB: VEGF

C A T AT NT

IB: actin

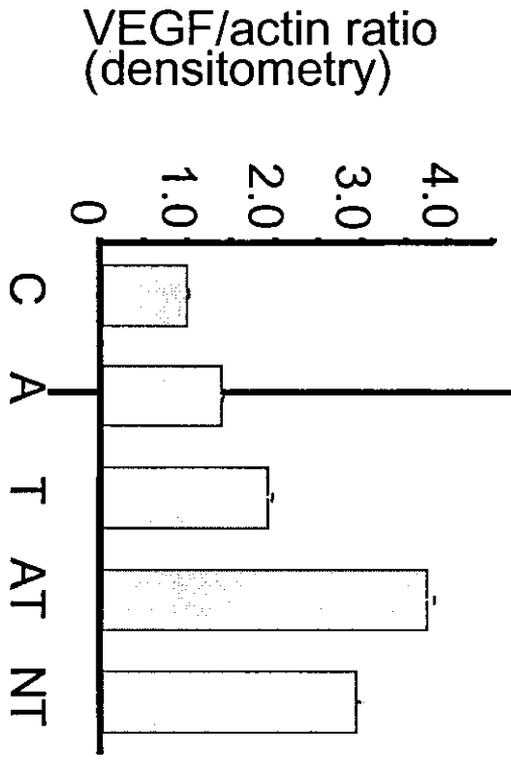


Fig.2 AIIによるVEGF発現の誘導.
 A)糸球体でのVEGF発現、
 A-II注入群では糸球体上皮細胞での
 VEGF発現が増強している(矢印)
 B)精製糸球体でのVEGF蛋白

C:Control, A:All, T:Thy-1,
 AT:All+Thy-1,
 NT:Norepinephrin+Thy-1

難治性ネフローゼ症候群分科会

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）

難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書

「プレドニゾンとシクロスポリン併用療法およびプレドニゾンとミゾリピン併用療法の多施設共同試験の実施とその問題点」

分担研究者 齊藤 喬雄

福岡大学医学部内科学第四講座教授

研究要旨

プレドニゾン(PSL)とシクロスポリン(CyA)併用療法およびPSLとミゾリピン(MZR)併用療法の多施設共同試験を、コンピュータのWEBサイトから症例を登録することにより開始した。現在まで41施設が倫理委員会等の承認を得て登録可能な状況であり、実際にPSLとCyA併用療法に関して膜性腎症8例および巣状糸球体硬化症7例、PSLとMZRに関して膜性腎症12例の登録が行われた。また、CyAおよびMZRの服用前より服用4時間目までの血中濃度(C0-4)を測定して血中濃度曲線下面積(AUC0-4)を算出し、薬物血中濃度モニタリングから至適投与法を定める意義を、パイロットスタディ等で検討した。

A. 研究目的

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、前年度に発表したプレドニゾン(PSL)とシクロスポリン(CyA)併用療法およびPSLとミゾリピン(MZR)併用療法の多施設共同試験を開始し、その際に生じる諸問題について検討を行い、研究の円滑な推進を図った。

B. 研究方法

1. PSL と CyA 併用療法による多施設共同試験

膜性腎症と巣状糸球体硬化症を対象とする。方法、評価項目、観察項目等は、昨年の本研究報告書に示したと

おりであり、概略を図1に示す。平成16年4月よりWEBサイトに症例をコンピュータ登録していただくために、本調査研究班に所属する内科施設をはじめ研究に賛同する施設への参加を呼びかけ、まずそれぞれの施設での倫理委員会あるいはそれに相当する審査委員会への申請を依頼した。

前年度の検討段階では明確化されていなかったが、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。

本研究を行うに当たっての重要なポイントは、移植の際のCyA経口投与においても重要視されてきたCyAの体

内への吸収と分布に基づく薬物濃度モニタリング(TDM)を、難治性ネフローゼ症候群での治療においても確立し、至適投与法を定める。このため、本研究において服用前より服用4時間目までの血中濃度(C0-4)を測定し、血中濃度曲線下面積(AUC0-4)を算出する意義を、パイロットスタディ等から検討した。

2. PSL と MZR 併用療法による多施設共同試験

膜性腎症を対象とする。方法、評価項目、観察項目等は、昨年の本研究報告書に示したとおりであり、概略を図2に示す。PSL と CyA 併用療法試験の場合と同様に平成16年4月よりWEBサイトに症例をコンピュータ登録していただくこととし、本調査研究班に所属する内科施設をはじめ研究に賛同する施設への参加を呼びかけ、まずそれぞれの施設での倫理委員会あるいはそれに相当する審査委員会への申請を依頼した。有効性および安全性に対する評価委員、統計解析責任者の設置も、PSL と CyA 併用療法試験と同様である。

これまでのMZR投与に当たっては、TDMについて十分理解されてきたとは言いが、CyAの場合と同様にその確立により至適投与法を定めることが重要との研究がある。そこで、本研究におけるC0-4の測定とAUC0-4算出の意義を、パイロットスタディ等から検討した。

(研究の倫理面への配慮)

昨年も記したように、これらの多施設

共同研究の実施に当たっては、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」に従うこととし、とくにインターネットを利用しての登録については、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、被験者に対する研究内容の説明や同意書の作成を義務付けることとした。なお、以上の内容について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で、各施設での登録が可能となる。

C. 結果

1. 多施設共同試験の実施状況

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、症例の登録が可能な状況である。

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。

2. CyA 投与におけるC0-4 と AUC0-4

CyA のマイクロエマルジョン製剤2-3mg/kg 体重を朝に経口で服用した49例における、CyA のトラフ値(C0)からC4、AUC0-4を表1に示す。このうち、最高血中濃度(Cmax)がC1に一致した例が24例、C2、C3、C4に一致し

た例はそれぞれ11、11、3例であった。朝食前服用の症例の大半はC1がCmaxとなっており、一方C3やC4がCmaxの症例では消化器系等に何らかの障害を示す例が多かった。また、各ポイントの血中濃度とAUC0-4の間では、C2がもっとも強い相関を示した。

3. MZR投与におけるC0-4とAUC0-4
MZR 100~200mgを朝1回一括服用から3回に分けて服用した各種腎疾患8例(移植例2例を含む)の延べ11回におけるMZRのC0からC4、AUC0-4を検討した。朝1回一括服用した6例では、Ccrが42ml/minに低下した1例でC4がCmaxとなり5.78 μ l/minと高値を示したが、他はC3がCmaxであり、それぞれ0.91、1.88、1.88、1.92、3.82 μ l/minを示した。分割服用例では、C2がCmaxとなった例が2例(0.81、2.09 μ l/min)、C3が1例(0.85、1.31 μ l/min、同一例を2回測定)、C4が1例(1.36 μ l/min)であった。各時間の血中濃度とAUC0-4との間には、トラフ値以外いずれも有意な相関がみられたが、とくにC2においてR=0.984と極めて強い相関を示した。

D. 考察

1. 多施設共同研究の実施

難治性ネフローゼ症候群の治療については、平成13年度までの研究成果や診療指針において、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法を主体に行うことが示されたが、エビデンスが十分とはいえなかった。今回の研究班における当分科会での課題は、この治療法

の確立である。その点に関して、さまざまな検討を重ねた結果、PSLとCyAおよびPSLとMZRそれぞれの併用療法を候補としてあげ、多施設共同研究の実施に漕ぎつけることができた。しかし、実際に症例の登録をいただき、目標の症例数により結果を解析して治療法を確立するまで、一連の作業は緒に就いたばかりである。

2. CyA投与におけるTDM

薬物から十分な効果を得て副作用を最小限に抑えるためには、血中薬物濃度を測定し薬物投与法を計画する必要がある。このような手法であるTDMに関して、薬学的にはその重要性が指摘されてきたが、血中濃度の煩雑さから医療の面では十分に浸透しているとはいえない。このなかで、CyAに関しては、移植に使用された当初より、血中濃度が効果と副作用に密接に関係していることが知られている。しかし、脂溶性であるCyAの性質から、従来の製剤では個体間での吸収に差が大きいため、薬剤投与前のいわゆるトラフ値を指標として投与量を決定せざるを得なかった。これに対して、マイクロエマルジョン製剤の実用化により、多くの症例ではC1またはC2で最高濃度(Cmax)に達し、安定するとされている。最近の草場らの研究(Pharmacotherapy 25:52-58, 2005)では、食事前の服用でそのことが一層明らかであるが、我々の検討でも同様の結果であった(表1)。薬剤の効果はAUC0-4に依存すると考えられるが、Tリンパ球におけるカルシニューリン

活性や IL-2 産生を十分に抑えるためには、Cmax を 750~1000ng/ml にすべきであるとの研究がある。自験例の結果では、CyA2~3mg/kg 体重の 1 回投与にてこのような点を満足できるが、従来から行われてきた 2 分割では血中濃度の上昇が十分でなく、効果が得られない可能性が考えられた。したがって、今回の研究では、この点を明らかにするために、一括投与と二分割投与の比較が重要なポイントである。また、AUC0-4 を得るために C0 から C4 までの 1 時間ごと計 5 回の採血を繰り返すことは、患者に苦痛であり、常に行うことはできない。一方、C1 が Cmax となる症例が多いものの、AUC0-4 との関係において C2 がもっとも相関性が高かったことから、CyA の TDM に関しては C2 を重視する必要がある。今回の多施設共同研究では、AUC0-4 の測定と、C2 による薬剤投与量のコントロールから至適投与法の検討を行いたい。

3. MZR 投与における TDM

TDM は MZR 投与においても考慮すべき問題と思われる。一般的に用いられている 150mg 3 分割の投与法は、十分な血中濃度が得られないことが指摘されている。市販後調査で、膜性腎症について著効例と無効例に分かれたのも、血中濃度と関連している可能性が高い。今回は少数例での検討であったが、CyA に比較して最高血中濃度への上昇に時間を要する結果であった。とくに MZR は腎排泄性であり、腎機能低下に伴う血中濃度の上昇には注意

を要することが判明した。しかし、C2 と AUC0-4 の相関性は高いことが示されたので、多施設共同研究でもこの点を明らかにし、至適投与法を定める必要がある。

E. 結論

難治性ネフローゼ症候群分科会における、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実施の状況を示した。とくに、CyA や MZR については至適投与法を決定するための TDM の確立が重要であり、そのために今回の研究に盛り込まれた C0-4 の測定や AUC0-4 の算出は、大きな意義を持つものと考えられる。

F. 健康危険情報

難治性ネフローゼ症候群に関する情報は、本分科会での知見をもとに、一般利用者向け、医療従事者向けとして、難病情報センター・ホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/> に掲載している。

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

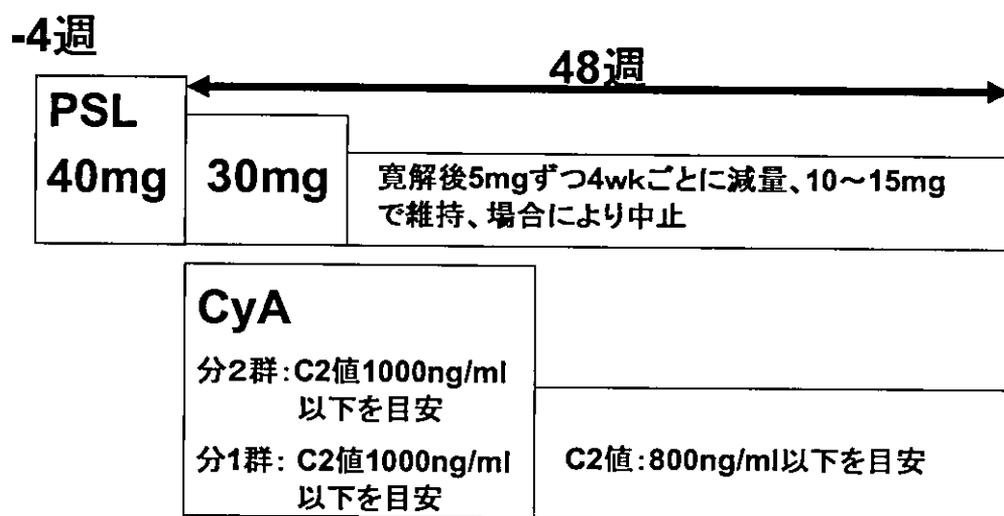
- 1) Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yorioka N, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in

Japan. *Kidney Int* 65(4):1400-1407, 2004

- 2) 齊藤喬雄. 進行性腎障害の治療の進歩.
ネフローゼ症候群. 日内会誌
93(5):906-911, 2004
- 3) 齊藤喬雄、小河原悟、片岡泰文 難治性
ネフローゼ症候群. 浅野泰、下条文武、
秋澤忠男、編集主幹:先端医療シリーズ
31, 腎臓病診断と治療の最前線、先端医
療技術研究所、東京、2005 年刊、p65-69

2. 学会発表

- 1) Saito T. Cyclosporin dosing regimens and
monitoring. Cyclosporin in idiopathic
nephrotic syndrome: Current and
future perspectives-An international
guidelines meeting, London, 2005
- 2) 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群分
科会報告. 第 48 回日本腎臓学会学術総
会公開シンポジウム、横浜、2005 年



トランプ値の目安: 寛解まで80~100ng/mlを、その後80ng/ml以下
 AUC0-4の目安: 寛解まで1500~2000ng·hr/ml

図1 プレドニゾロンとシクロスポリン併用療法プロトコール