

図2 プレドニゾロンとミゾリビン併用療法プロトコール

表1 シクロスポリン血中濃度(C0-4)と血中濃度曲線か面積(AUC0-4)

(自験例 49 例)

	C0	C1	C2	C3	C4	AUC0-4
平均値±SE	75±7	796±79	740±54	562±49	445±41	2367±143
最大値	198	2031	1924	1502	1168	4803
最小値	0.4	53	178	163	127	736
AUC0-4との 相関係数	0.419	0.633	0.898	0.688	0.504	——

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

「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」

研究協力者 岩野 正之

奈良県立医科大学第1内科講師

共同研究者 鮫島謙一、中谷公彦、椎木英夫、斎藤能彦

研究要旨

今回われわれは、2回目の難治性ネフローゼ症候群全国前向き調査（平成15年度）を実施した。追跡調査が可能であった症例は、膜性腎症227例、巣状糸球体硬化症59例である。前回（平成13年）調査後の2年間で、末期腎不全移行例あるいは透析移行例が14例（膜性腎症8例、巣状糸球体硬化症6例）、ネフローゼ症候群の再燃例が26例（膜性腎症18例、巣状糸球体硬化症8例）認められた。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ分科会による膜性腎症に関するコホート研究で、膜性腎症の長期予後は、発症15年以降に急に悪化することが明らかとなった。さらに、治療効果と長期予後については、寛解例に比して、不完全寛解II型と無効例の予後は有意に悪いことが示された。これらの成績から難治性ネフローゼ症候群の長期予後検討の重要性が示されたため、今回われわれは難治性ネフローゼ症候群全国前向き調査を引き続き実施することにした。

B. 研究方法

今回われわれは、2回目の難治性ネ

フローゼ症候群全国前向き調査（平成15年度）を実施した。対象疾患は膜性腎症と巣状糸球体硬化症である。平成12年に難治性ネフローゼ症候群分科会に登録された膜性腎症817例と巣状糸球体硬化症204例に対してアンケート調査を行った。対象を、副腎皮質ステロイド単独使用群、免疫抑制薬併用群、および未治療群（ACEI, ARBの使用例は含まれる）に分類し、ネフローゼ症候群の治療効果および腎機能の推移を検討した。

C. 結果

膜性腎症486例（59.5%）、巣状糸球体硬化症138例（67.6%）から回答が得られた。追跡調査が可能であった

症例は、膜性腎症 227 例（男性 129 例，女性 98 例），巣状糸球体硬化症 59 例（男性 41 例，女性 18 例）であった。追跡可能例の平均経過観察期間は、膜性腎症が 15.1 年、巣状糸球体硬化症が 14.1 年であった。

前回の平成 13 年度前向き調査後の 2 年間で、透析移行例が 7 例（膜性腎症 4 例，巣状糸球体硬化症 3 例）、末期腎不全移行例が 7 例（膜性腎症 4 例，巣状糸球体硬化症 3 例）であった。透析移行例のうちで、1 例がステロイド単独使用群、1 例が免疫抑制薬併用群、5 例が無治療群であった。末期腎不全移行例のうちで、5 例がステロイド単独使用群、2 例が無治療群であった。

前回調査時に不完全寛解 II 型あるいは無効例であった 83 例（膜性腎症 62 例，巣状糸球体硬化症 21 例）の中で、28 例（膜性腎症 19 例，巣状糸球体硬化症 9 例）が不完全寛解 I 型あるいは完全寛解に至った。逆に寛解中であった 203 例（膜性腎症 165 例，巣状糸球体硬化症 38 例）の中で、26 例（膜性腎症 18 例，巣状糸球体硬化症 8 例）が再燃あるいは増悪した。新たに寛解導入可能であった 28 例の中で、ステロイド単独使用群は 9 例，免疫抑制薬併用群は 0 例，無治療群は 19 例であった。今回，再燃あるいは増悪した 26 例の中で，ステロイド単独使用群は 6 例，免疫抑制薬併用群は 2 例，無治療群は 18 例であった。

治療群による寛解導入率あるいは再燃率には有意差は認められなかった。また、治療群による腎機能予後に

についても有意差が認められなかった。

D. 考察

本調査からは、難治性ネフローゼ症候群に対するステロイド療法の有用性は認められなかった。しかし、本調査には、1) 追跡可能症例数が少ない、2) 対象症例の経過観察期間が著しく長い、などの問題点があるため、この成績から難治性ネフローゼ症候群におけるステロイド療法の有用性を否定することはできないと思われる。

E. 結論

本調査の対象例のように、経過観察期間が長期にわたる症例でも、腎機能悪化例（膜性腎症 3.5%、巣状糸球体硬化症 10.2%）やネフローゼ症候群の再燃例（膜性腎症 10.9%、巣状糸球体硬化症 21.1%）が認められた。また、難治性ネフローゼ症候群で長期経過観察をした症例では、ステロイド療法や免疫抑制薬併用療法が寛解導入率や腎機能予後を改善するとはいえなかった。

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) Iwano M, et al. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol and*

Hypertens 13:279-284, 2004

2) Shiiki H, Saito T et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 65:1400-1407, 2004

3) Nakatani K et al. Endothelial adhesion molecules in glomerular lesions: association with their severity and diversity in lupus models. *Kidney Int* 65:1290-1300, 2004

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

「2型糖尿病患者における血中 IP-10/CXCL10 の検討」

研究協力者 佐藤 博、中山謙二
東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

研究要旨

2型糖尿病103症例についてTh1リンパ球ケモカインIP-10の血中濃度を測定し、他の炎症性サイトカインや臨床パラメーターの変動との関連を調べた結果、IP-10が糖尿病性腎症の進展に関わる可能性が明らかになった。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群を呈する糖尿病性腎症の進展機序については未だ不明の点が多いが、近年、細胞性免疫やケモカインの関与が注目されている。IP-10/CXCL10はTh1リンパ球のケモカインであり、腎内在細胞や大血管の動脈硬化病変での発現が報告されている。しかしながら、これまで糖尿病症例についての報告は少ない。今回、2型糖尿病を対象にIP-10関与について検討を行った。

B. 研究方法

当施設の2型糖尿病症例のうち、正常アルブミン尿群(N群)29名、微量アルブミン尿群(M群)45名、顕性アルブミン尿群(O群)29名、以上103名と、非糖尿病コントロール群(C群)8名について、その血中IP-10、MCP-1、IL-6、IL-18、TNF- α 、INF- γ を測定し、臨床パラメーターの結果を含めて

回帰分析にて検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究内容について口頭・書面にて患者さんに説明し、同意を得て研究を行った。なお、本研究は遺伝子・ゲノムの解析に関わるものではない。

C. 結果

血中IP-10濃度は、糖尿病全症例の検討では、C群 65.6 ± 9.3 pg/mlに対して 183 ± 12.5 pg/mlと有意に高値であり、血中MCP-1、IL-6、IL-18、TNF- α とも相関が見られた。IP-10濃度は腎症の進展に伴って増加する傾向があり、C群に比較してO群では有意にIP-10、MCP-1、IL-6、IL-18、TNF- α が高値であった。臨床的パラメーターとの関連では、IP-10はHbA1c、尿中4型コラーゲンと相関が認められた。

D. 考察

今回の結果は、IP-10が2型糖尿病、とくにその顕性蛋白尿期において

上昇することを示しており、炎症性サイトカインの下流のエフェクターの一つとして病態に関与する可能性が示唆された。なお、今回の検討は尿蛋白 3.5 g 以下の症例が大半であり、今後ネフローゼ症例での検討を進める予定である。

E. 結論

Th1 リンパ球ケモカイン IP-10 が 2 型糖尿病の腎症進展に関わる可能性が明らかになった。

F. 健康危険情報

直接的な健康危険情報とはならないが、リンパ球から産生されるケモカインが糖尿病性腎症の進行に関わる可能性が示された。

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

なお、本研究とは別に、今年度も肥満関連巣状糸球体硬化症 (O-FSGS) について長期予後を含めた臨床調査を行った。昨年までの研究結果と同様に、O-FSGS の予後は一次性巣状糸球体硬化症 (I-FSGS) と比べて決して良好ではないことがわかった。O-FSGS の治療法についてはさらなる基礎的・臨床的検討が必要である。

H. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama K, Natori Yu, Sato T, Kimura T, Sugiura A, Sato H, Saito T, Ito S, Natori Ya: Altered expression of NDST-1 messenger RNA

in puromycin aminonucleoside nephrosis. *J Lab Clin Med*, 143: 106-114, 2004

2. 学会発表

1) 中山謙二、小川晋、許紅蘭、杉浦章、加藤太郎、佐藤寿伸、佐藤博、伊藤貞嘉：微量アルブミン尿期糖尿病患者における血中 IP-10 濃度の検討。第 47 回日本腎臓学会学術総会、東京、2004

2) 許紅蘭、中山謙二、小川晋、杉浦章、加藤太郎、佐藤寿伸、佐藤博、伊藤貞嘉：2 型糖尿病患者及び培養メサンギウム細胞におけるケモカイン IP-10/CXCL10 の検討。第 16 回日本糖尿病性腎症研究会、東京、2004

3) Nakayama K, Honglan X, Ogawa S, Sugiura A, Kato T, Sato T, Sato H, Ito S: Elevated serum concentration of IP-10/CXCL10 and its correlation with proinflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Society of Nephrology 37th Annual Meeting & Scientific Exposition*, St. Louis, 2004

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

「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-」

研究協力者 西 慎一

新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部

共同研究者 今井直史、井口清太郎、Alchi Bassam、上野光博、下条文武
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学

研究要旨

膜性腎症では、糸球体基底膜への免疫複合体沈着物形成にlectin pathwayが75%の症例に確認された。lectin pathwayには、MBLとFicolinにより活性化される経路があるが、殆どの症例で、二つのレクチンが初期反応物質として関与していることが判明した。さらに、lectin pathway陽性の膜性腎症例の尿蛋白量は陰性症例と比較して有意に多いことが確認された。lectin pathwayは膜性腎症の重症化を惹起する可能性が示唆された。

A. 研究目的

補体活性経路には、Classical pathway、Alternative pathwayに加え、第3の経路としてLectin pathwayが存在することが証明されている。膜性腎症は、糸球体基底膜に免疫複合体が沈着し補体活性化経路が活性化されるために、糸球体基底膜障害が発症し難治性ネフローゼ症候群を呈する疾患である。本研究では、原発性膜性腎症の発症機序を解明する目的で、免疫複合体形成に関する補体活性経路の解析を目的とした。特に Lectin pathway の関与に関する検討を主目的とした。

B. 研究方法

当施設で2003年～2004年度に腎生検で確定診断された原発性膜性腎症20例を対象とした。男性14例、女性6例であった。平均年齢は 59.2 ± 10.2 歳、平均尿蛋白(UP) 3.9 ± 2.3 g/day、平均Cr 0.8 ± 0.2 mg/dl、平均TP 5.4 ± 0.9 g/dl、平均コレステロール 278.7 ± 76.8 mg/dlであった。

腎生検標本は、通常施行されている光顕、蛍光抗体法、電顕を用いて組織確定診断を行なった。蛍光抗体法、免疫組織化学法には凍結切片を用いた。使用抗体は、抗IgG、IgM、IgA、C3c、C1q、C4d抗体の他に、lectin pathwayの活性化を確認するために、抗MBL抗

体、抗 MASP1 抗体、抗 Ficolin 抗体を利用した。

(倫理面への配慮)

腎生検を施行するに当たっては、個々の患者さんに対して、腎生検の必要性と危険性について説明を行い、インフォームドコンセントを紙面で得た後に施行した。患者個人が特定できないように配慮しデータ作成は行なった。

C. 結果

膜性腎症における lectin pathway 活性化の指標となる MBL、MASP1、Ficolin いずれかの沈着率は 20 例中 15 例 (75.5%) で、これらは糸球体基底膜 (GBM) 上に陽性であった。また、Classical pathway あるいは Lectin pathway の活性化を示唆する C4d が全例 (100%) GBM に陽性であった。C3c 陽性症例は、20 例中 12 例であった。これらをまとめると表 1 に示す結果となった (表 1)。MBL 陽性例、MASP1 陽性例はそれぞれ 10 例であり、どちらか一方が陽性である症例は 12 例であった。Ficolin 陽性例は 10 例であった。

MBL、MASP1、Ficolin いずれかが陽性である症例を Lectin pathway 陽性群とした。Lectin pathway 陽性群 (15 例) と陰性群 (5 例) に分けて、臨床所見を比較した。Lectin pathway 陽性群は、尿蛋白量が有意に多く ($p=0.0347$)、血中総蛋白が有意に低い ($p<0.0373$) ことが判明した (表 2)。その他、年齢、クレアチニンクリアランス (Ccr)、血清クレアチニン (s-Cr)、血清免疫グロ

ブリン、補体などを比較したが、両群に有意差はなかった。

次に、MBL または MASP1 陽性例を MBL 系陽性群 (12 例) とし、陰性群 (8 例) との 2 群間で臨床データを比較した。やはり、MBL 系陽性群において、尿蛋白量と血中総蛋白の 2 項目において有意差が認められた。MBL 系陽性群の尿蛋白量は有意に多く ($p=0.0109$)、血中総蛋白は有意に低かった ($p=0.0144$)。また、Ficolin 系陽性群 (10 例) と陰性群 (10 例) に分けて検討したところ、2 群間の臨床データの比較では、尿蛋白量と血中総蛋白も含め有意差は認められなかった。

膜性腎症 20 例のうち、C3 陽性症例は 12 例であった。C3 陽性症例と陰性症例の 2 群間で臨床データを比較したが、尿蛋白量は陽性症例で多い傾向にあったが有意差はなく、他のデータにも有意差はなかった。

D. 考察

原発性糸球体腎炎においては、その免疫学的発症機序に Classical pathway あるいは Alternative pathway が関与していると考えられてきた。

Lectin pathway 発見以来、原発性糸球体腎炎では、IgA 腎症と膜性腎症においてこの Lectin pathway も活性化されていることが報告されてきた。更に近年では、Lectin pathway を起動させる Lectin として、従来から報告のある MBL、MASP 系の他に、Ficolin 系があることが報告され¹⁾、Lectin pathway は複数の Lectin によって起

動されることが認識されようになった。

膜性腎症では、Lhotta²⁾らが、15例ではあるが、MBLの陽性率を検討している。彼らの検討では、原発性膜性腎症で、MBLが陽性であったのは10例(66.7%)であったと報告している。しかし、MBL陽性所見と臨床所見との関連は記載されておらず、MBLによって起動されるLectin pathwayの臨床的意義は明確ではなかった。

私たちが20例の原発性糸球体腎炎を対象としてLectin pathwayの関与を検討した結果では、MBLあるいはMASP1が陽性例(MBL系陽性群)である症例は60.0%でありLhottaの結果と頻度的には類似していた。更に、MBL群の尿蛋白量が多く、血中総蛋白が低いことが分かり、Lectin pathwayが稼働している症例は、重症の膜性腎症であることが示唆された。

一方、Lectin pathwayにおける一経路であるFicolin系陽性群と陰性群の比較では、両群に尿蛋白量、血中総蛋白に有意差は認められず、同じLectin pathwayでも、腎炎発症機序あるいは腎炎重症度に与える影響は異なることが示唆された。

全ての症例でC4dが陽性であったことから、Lectin pathwayが稼働していない症例は、少なくともClassical pathwayが稼働していることが分かる。Classical pathwayのみが活性化されている場合は軽症であり、Lectin pathwayとともにClassical pathwayが活性化されている症例は重症であ

る可能性がある。

C3cが陽性群と陰性群の比較では、臨床検査データに有意な差は見出せなかった。C3cが陽性であることは、Alternative pathwayが活性化されていることを示唆する。従って、Alternative pathwayは、少なくともLectin pathwayと比較すると膜性腎症の重症化に寄与する程度は軽いと考えられる。

Hisanoらは³⁾、IgA腎症を呈する紫斑病性腎炎においては、MBL Lectin pathwayの稼働が証明される症例は、糸球体障害あるいは蛋白尿持続が有意に認められたとしている。この結論も我々の膜性腎症での結論と矛盾するものでなく、MBLにより起動されるLectin pathwayの糸球体腎炎への関与は、普遍的に障害を重篤化される要因とも考えられる。

E. 結論

膜性腎症には、Classical pathway、Alternative pathway、Lectin pathwayが単独ではなく、オーバーラップして複雑に活性化されていることが考えられる。特に、MBLにより起動されるLectin pathwayの関与は、膜性腎症の重症化を招くことが示唆された。

参考文献

1. Ma YG, Cho MY, Zhao M, Park JW, Matsushita M, Fujita T, Lee BL. :Human mannose-binding lectin and L-ficolin function as specific pattern recognition proteins in the lectin activation pathway of complement. J Biol Chem 279:25307-25312, 2004
2. Lhotta K, Wurzner R, Konig P: Glomerular

deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 14:881-886, 1999

3. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Iwasaki H. : Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schonlein purpura nephritis. Am J Kidney Dis 45:295-302, 2005

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表 (Lectin pathway に関する発表)

Nishi S, Imai N, Ito Y, Ueno M, Fukase S, Mori H, Arakawa M, Bassam A, Saito K, Takahashi K, Gejyo F : Pathological Study on the Relationship between C4d, CD59 and C5b-9 in Acute Renal Allograft Rejection. Clin Transplant 18: Suppl 11 18-23, 2004.

2. 学会発表 (Lectin pathwayに関する発表)

Imai N, Nishi S, Ueno M, Iguchi S, Gejyo F : Lectin pathway in the patients with acute rejection in ABO incompatible kidney transplantation. 日韓腎移植フォーラム, 2004 (韓国ソウル)で発表

Table1A. The multivariate Cox hazard analysis of histopathological factors

	Hazard ratio	95%CI	<i>p</i> value
Focal segmental glomerulosclerosis	1.038	1.003 - 1.074	0.032
Interstitial MCP-1 expression	2.077	1.038 - 4.156	0.039
Interstitial CCR2 positive cells	1.331	1.024 - 1.728	0.032
Interstitial CD68 positive cells	1.125	1.019 - 1.241	0.019
Interstitial α SMA expression	1.029	0.489 - 2.165	NS
Total glomerular obsolescence	0.927	0.848 - 1.012	NS
Interstitial fibrosis	3.735	0.702 - 19.874	NS
Arteriolosclerosis	2.528	0.932 - 6.858	NS

NS, not significant

Table 1B. The multivariate stepwise Cox hazard analysis

	Hazard ratio	<i>p</i> value
Interstitial CD68 positive cells	1.039	0.0061

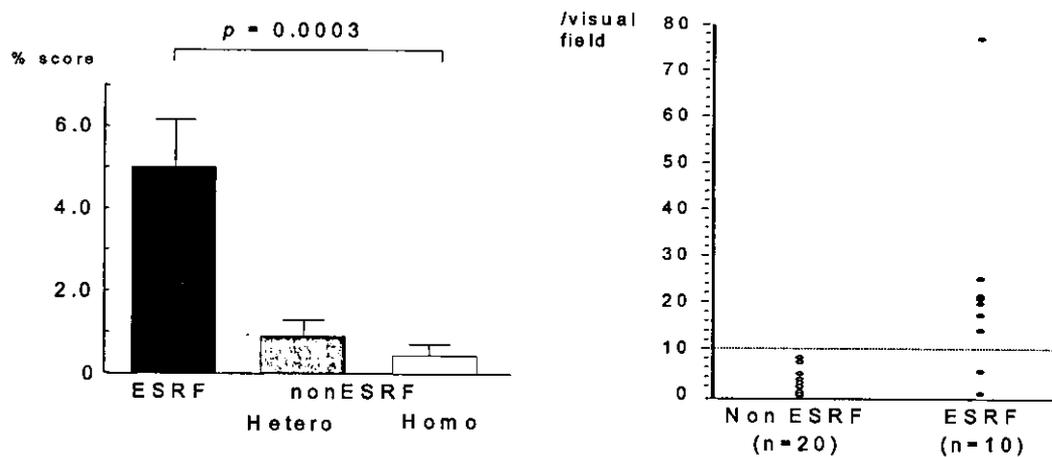


Fig.1 Interstitial MCP-1

表1. 膜性腎症におけるMBL, MASP1, Ficolinの陽性率

	MBL	MASP	Ficolin
case1	N	N	N
case2	P	P	P
case3	N	N	N
case4	P	N	N
case5	P	P	N
case6	N	P	N
case7	N	P	P
case8	N	N	P
case9	N	N	P
case10	P	N	P
case11	P	N	N
case12	N	N	N
case13	P	P	P
case14	N	P	N
case15	N	N	N
case16	N	N	N
case17	P	P	P
case18	P	P	P
case19	P	P	P
case20	P	P	P

表2. Lectin pathway陽性群と陰性群

		陽性群 n=15	陰性群 n=5	p
収縮期血圧	mmHg	137.8 ± 28.1	143.1 ± 19.8	ns
拡張期血圧	mmHg	81.3 ± 6.7	82.0 ± 13.3	ns
尿蛋白量	g/day	1.8 ± 2.2	4.7 ± 2.6	p=0.0347
Ccr	ml/min	91.8 ± 19.9	104.5 ± 27.5	ns
S-Cr	mg/dl	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.2	ns
尿酸	mg/dl	6.6 ± 1.7	5.9 ± 1.7	ns
総蛋白	g/dl	255.4 ± 69.5	287.2 ± 79.8	p=0.0373
総コレステロール	mg/dl	226.0 ± 54.3	202.4 ± 92.0	ns
中性脂肪	mg/dl	6.1 ± 0.7	5.1 ± 0.9	ns

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

「ネフローゼ症候群患者における尿中 TNF- α の検討」

研究協力者 松本紘一

日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門教授

研究要旨

Tumor necrosis factor (TNF)- α は単球・マクロファージ系の細胞をはじめ、血管内皮細胞、線維芽細胞など種々の細胞から産生される多彩な作用を持った炎症性サイトカインである。今回我々は原発性ネフローゼ症候群患者の病態における TNF- α の関与を解析する目的で尿中 TNF- α を測定した。巣状糸球体硬化症 (FGS) 患者の尿中 TNF- α は正常者、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 患者および膜性腎症 (MN) 患者に比較して有意に高値を示した。FGS 患者の尿中 TNF- α は活動期に高値を示し、ステロイド治療によりネフローゼ症候群が寛解すると低下傾向を示した。糸球体および尿細管間質にマクロファージの浸潤が著明な FGS 症例において尿中 TNF- α が高値を示す傾向がみられた。尿中 TNF- α は臨床的および組織学的な活動性を反映している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Tumor necrosis factor (TNF)- α はマクロファージ系の細胞の他、腎臓ではメサンギウム細胞や近位尿細管細胞から産生され、炎症、免疫調節、細胞増殖等の多彩な作用を持ったサイトカインである。TNF レセプターは体内に広く分布しており、低親和性 (p55TNF レセプター/CD120a) と高親和性 (p75 TNF レセプター/CD120b) レセプターの両者を介して細胞増殖や免疫応答を活性化させる情報が伝達される。

今回我々は原発性ネフローゼ症候

群患者の病態における TNF- α の関与を解析する目的で尿中 TNF- α を測定し若干の知見を得たので報告する。

B. 研究方法

患者および正常者の尿中 TNF- α を anti-TNF- α monoclonal antibody (R&D Systems, Minneapolis, MN) を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を使用して測定した。この際 FGS 患者の臨床経過における尿中 TNF- α の変動を測定すると同時に、各種臨床検査所見および腎組織所見との相関も解析した。

(研究の倫理面への配慮)

本研究は機密保持に配慮した。検査成績からは個人が特定できない旨の説明をし、インフォームドコンセントを得たうえで行われた。

C. 結果

1) 巣状糸球体硬化症 (FGS) 患者の尿中 TNF- α は正常者、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 患者および膜性腎症 (MN) 患者に比較して有意に高値を示した。2) FGS 患者の尿中 TNF- α は疾患の活動期に高値を示し、ステロイド治療により病態が寛解すると低下傾向を示した。3) 糸球体および間質にマクロファージの浸潤が著明な FGS 症例において尿中 TNF- α が高値を示す傾向がみられた。

D. 考察

腎疾患の TNF- α の関与については主に実験腎炎で解析されてきた。しかしながら、ヒトの FGS における研究報告は少ない。本研究では主に FGS 患者の病態に焦点を当て、TNF- α の関与について検討した。

TNF- α は主にマクロファージで産生されるサイトカインであるが、腎臓ではメサングウム細胞や近位尿細管で産生されると報告されている。腎臓における作用の主なものとしては、メサングウム細胞の増殖に関与する他、*in vitro* で糸球体への白血球浸潤や内皮細胞障害を惹起させ、炎症反応を促進させることが示唆されている。接

着分子、活性酸素、prostaglandin E2 や cAMP などを産生して、糸球体内および間質の炎症を増幅する可能性も示唆されている。

本研究においては、糸球体および間質にマクロファージの浸潤が著明な症例において尿中 TNF- α の値が高値を示す傾向がみられた。この事実は尿中 TNF- α は糸球体および間質のマクロファージの浸潤の程度を反映している可能性を示唆している。

尿中 TNF- α の由来も考察する必要がある。尿中 TNF- α は腎臓局所の障害を反映している可能性もあるが、尿中の TNF- α には糸球体基底膜の蛋白透過性および尿細管上皮細胞の再吸収が関与していることが予測され、尿中 TNF- α の由来を同定するには更なる解析が必要である。

E. 結論

尿中 TNF- α は FGS 患者の病態を反映している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumoto K, Kanmatsuse K: Interleukin-17 stimulates the release of pro-inflammatory cytokines by blood monocytes in patients with IgA nephropathy. Scand J Urol Nephrol 37:

- 164-171, 2003
- 2) Okada K, Matsumoto K: Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial* 8(5): 419-422, 2004
 - 3) Kuno T, Matsumoto K: Clinical benefit of preserving residual renal function in patients after initiation of dialysis. *Blood Purif* 22(Suppl): 67-71, 2004
 - 4) Fujita T, Matsumoto K: Spontaneous remission in a case of severe crescentic IgA nephropathy without long-term treatment. *Clin Nephrol* 61: 297-298, 2004
 - 5) Okada K, Matsumoto K: Effect of dietary salt restriction on tubular hypertrophy in rats with early-stage chronic renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 38: 326-331, 2004
 - 6) Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MDP: Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 15: 1785-1793, 2004
 - 7) Lin ZH, Fukuda N, Jin XQ, Yao EH, Ueno T, Endo M, Saito S, Matsumoto K, Mugishima H: Complement 3 is involved in the synthetic phenotype and exaggerated growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 44: 42-47, 2004
 - 8) Higuchi T, Abe M, Okada K, Nakajima Y, Ohnishi Y, Hagi C, Fukuda N, Kuno T, Saito S, Nagura Y, Matsumoto K: The salvage of graft occlusion in a maintenance hemodialysis patient with tuberous sclerosis by percutaneous transluminal angioplasty using intravascular ultrasound: case report. *Ther Apher Dial* 8, 164-167, 2004
 - 9) Lin ZH, Fukuda N, Suzuki R, Takagi H, Ikeda Y, Saito S, Matsumoto K, Kanmatsuse K, Mugishima H: Adenovirus-encoded hammerhead ribosome to PDGF A-chain mRNA inhibits neointima formation after artery injury. *J Vas Res* 41(4): 305-313, 2004
 - 10) Ando H, Fukuda N, Kotani M, Yokoyama S, Kunimoto S, Matsumoto K, Saito S, Kanmatsuse K, Mugishima H: Chimeric DNA-RNA hammerhead ribozyme targeting transforming growth factor- β 1 mRNA inhibits neointima formation in rat carotid artery after balloon injury. *Eur J Pharmacol* 483: 207-214, 2004
 - 11) Higuchi T, Yamamoto C, Kuno T, Okada K, Soma M, Fukuda N, Nagura Y, Takahashi S, Matsumoto K: A comparison of bicarbonate hemodialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration on cytokine production. *Ther Apher Dial* 8(6): 460-467, 2004
 - 12) Nakayama T, Soma M, Sato N, Haketa A, Kosuge K, Aoi N, Sato M, Izumi Y, Matsumoto K, Kanmatsuse K, Kokubun S: An association study in essential hypertension using functional polymorphisms in lymphotoxin-alpha gene. *Am J Hypertens* 17(11): 1045-1049, 2004
 - 13) Haketa A, Soma M, Nakayama T, Sato M, Kosuge K, Aoi N, Matsumoto K: Two medium-chain acyl coenzyme A synthetase genes, SAH and MACS 1, are associated with plasma high-density lipoprotein cholesterol levels, but they are not associated with essential hypertension. *J Hypertens* 22(10): 1903-1907, 2004
 - 14) Ikeda Y, Fukuda N, Wada M, Matsumoto T,

Satomi A, Yokoyama S, Saito S, Matsumoto K, Kanmatsuse K, Mugishima H: Development of angiogenic cell and gene therapy by transplantation of umbilical cord blood with vascular endothelial growth factor gene. *Hypertens Res* 27(2): 119-128, 2004

15) Okada K, Okawa E, Shibahara H, Maruyama T, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K, Takahashi S: Combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and oral adsorbent of uremic toxins can delay the appearance of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis in established renal failure. *Kidney Blood Press Res* 27: 218-225, 2004

16) Okada K, Matsumoto K, Takahashi S: Uremic toxins absorbed by AST-120 promote tubular hypertrophy and interstitial fibrosis in nephrectomized rats. *Kidney Blood Press Res* 28: 8-13, 2005

17) Matsumoto K, Maruyama N, Maruyama T, Ohnishi S, Nonaka S, Inoshita A, Ito K, Kitajima S, Abe M, Satomura A, Fujita T: Elevated MIF levels in the urine of patients with focal glomerular sclerosis. *Clin Exp Immunol* 139: 338-347, 2005

18) Okada K, Matsumoto K, Takahashi S: Oral Adsorbent prevents reduction of anionic sites of the glomerular basement membrane in diabetic nephropathy. *Nephron* 99:e56-e62, 2005

2. 学会発表

1) Matsumoto K, Okada K, Higuchi T, Fujita T: Urinary levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with focal and segmental glomerulosclerosis. 37th Annual

Meeting of the American Society of Nephrology, St. Louis, 2004.

2) 松本紘一、藤田宜是、里村厚司、日高睦子: IgA 腎症患者における interleukin-17 の関与、第 101 回日本内科学会講演会、東京、2004. (日本内科学会雑誌 93、臨時増刊号: 228、2004)

3) 松本紘一、藤田宜是、里村厚司、日高睦子、福家吉伸、野中佐智子: IgA 腎症における macrophage migration inhibitory factor の関与、第 47 回日本腎臓学会学術総会、宇都宮、2004. (日本腎臓学会誌 46: 281、2004)

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

「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」

研究協力者 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

共同研究者 野入千絵、吉川賢、長谷川元、松村治

埼玉医科大学総合医療センター第四内科

研究要旨

我々はネフローゼ症候群における適切なCSAの使用方法を検討する目的で、血中濃度のモニタリング方法を検討してきたが、 AUC_{0-4} 値のモニタリングは腎移植領域ばかりでなくNSにおいても投与量・投与法を決める上で重要な指標となると考えられる。我々の検討では寛解維持期における AUC_{0-4} 値は1000～1600 ng・hr/ml程度が安全性の観点から推奨された。

A. 研究目的

シクロスポリン（CSA）の薬効・副作用の発現は血中濃度・時間曲線からのAUC値と高い相関を示すことから、移植領域では AUC_{0-4} 値、およびこれと相関の高い C_2 値のモニタリングが行われている。我々はネフローゼ症候群（NS）における適切なCSAの使用方法を検討する目的で、血中濃度モニタリング方法として AUC_{0-4} 値と服薬後2時間値（ C_2 値）との関連性を検討してきた。本年度は、初回 AUC_{0-4} 測定時から6ヵ月後、12ヵ月後の腎機能、尿蛋白排泄量、ステロイド投与量等より、臨床的に有効な AUC_{0-4} 値と臨床効果の関係を検討した。

B. 研究方法

対象はインフォームドコンセントが得られ、経時的に AUC_{0-4} 値モニタリングを実施中の23症例で、男性16例、女性7例、平均年齢は 40 ± 19 歳である。服薬前、服用後1、2、3、4時間目の5ポイントにおいてEDTA加全血採血（1ml）を施行し、全血中CSA濃度は蛍光偏光免疫測定法（FPIA）にて測定、 AUC_{0-4} 値は台形法を用いて計算した。

（研究の倫理面への配慮）

十分なインフォームドコンセントのもとに研究への参加は文書で同意を得た。また、連結可能な匿名化により、検査データからは個人が特定できないようにして、臨床研究を行った。

C. 結果

CSA とステロイド薬を併用中の 2 例で再発を認めたが、21 例は不完全寛解 I 型・完全寛解に至り、十分な臨床効果が得られた。

AUC₀₋₄ 値の平均値は 1563.8 ± 662.3ng・hr/ml で、昨年報告と同様に、腎機能低下 (Ccr<70ml/min) 例では AUC₀₋₄ 値の上昇傾向が見られた。AUC₀₋₄ 値が 1800ng・hr/ml を超える症例では経過中腎機能の低下する症例があった。本研究では AUC₀₋₄ 値が 1000 ~1600 ng・hr/ml の症例が大多数を占めたが、750~1800ng・hr/ml の症例では明らかな副作用は認めず、寛解維持に有効であった。

D. 考察

この 3 年間、我々はネフローゼ症候群における適切な CSA の使用方法を検討する目的で、血中濃度のモニタリング方法を検討してきた。一昨年度は、腎移植症例から得られた推定式を用いた場合、トラフ値からの推定値は実測値に比べて明らかに高値を示し、CSA 血中濃度を over estimate する危険があること、および 1 ポイントの採血による血中濃度のモニタリングには C2 値が有用であることを確認した。昨年は、同一患者における反復測定結果を解析し、多くの症例で寛解導入期と寛解期の血中濃度・時間曲線は投与量が変更されても類似していることを明らかにした。さらに、腎機能障害が血中濃度・時間曲線に及ぼす影響を検討した結果、腎機能障害時に AUC₀₋₄

値が高値を示す傾向を認めた。

本年度は、経時的に AUC₀₋₄ 測定が可能で、1 年以上経過観察できた症例について、臨床効果との関連性を検討し、推奨できる AUC₀₋₄ 値について考察した。その結果、寛解維持には AUC₀₋₄ 値が 1600ng・hr/ml 以下の症例が多く、血中濃度がこの範囲に留まる症例では明らかな CSA の副作用は認められなかった。しかし、AUC₀₋₄ 値が 1800ng・hr/ml を超える症例では経過中腎機能の低下する症例があった。

E. 結論

AUC₀₋₄ 値のモニタリングは NS においても投与量・投与方法を決める上で重要な指標となると考えられ、少数例ではあるが AUC₀₋₄ 値は 1000~1600 ng・hr/ml 程度が安全性の観点から推奨された。

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
準備中

2. 学会発表

野入千絵、吉川賢、長谷川元、松村治、御手洗哲也：ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン (CSA) AUC₀₋₄ 値と臨床効果の検討。第 47 回日本腎臓学会総会 2004

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

「膜性腎症における初回腎生検病理所見と予後」

研究協力者 横山 仁

金沢大学医学部附属病院腎臓内科・血液浄化療法部助教授

共同研究者 吉本敬一、和田隆志

研究要旨

これまで免疫複合体の沈着パターンが特発性膜性腎症の予後と重要な関連を持つことを明らかにしたが、この分類に基づいて、monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1)とその受容体である chemokine receptor 2 (CCR2)の発現を比較し、末期腎不全進展への関与を検討した。末期腎不全群で巣状分節硬化、間質線維化、尿細管萎縮、間質内 CD68 および α -SMA 陽性細胞ならびに CD68 陽性泡沫細胞が高率であった。MCP-1 は尿細管間質において尿細管上皮細胞、単核細胞ならびに泡沫細胞に陽性であり、間質 MCP-1 ならびに CCR2 は末期腎不全群でより高率に発現していた。Cox 比例ハザードモデル stepwise 分析では CD68 陽性細胞のみが末期腎不全に対する予後規定因子として抽出され、判別係数として光学顕微鏡 200 倍視野あたり CD68 陽性細胞数 10 個以上でハザード比 4.096 で末期腎不全への進展が予測された。以上より MCP-1 および CCR2 の発現を伴う CD68 陽性細胞の間質への浸潤はヒト特発性膜性腎症の最も重要な予後規定因子であった。

A. 研究目的

ヒト特発性膜性腎症は成人領域ネフローゼ症候群の原因疾患の約 1/3 を占める重要な疾患である。その予後は多様であり、日本人ではネフローゼ症候群を呈する症例の約 40%が発症 20 年以内に末期腎不全に陥るか合併症により死亡する。一方、約 25%の症例は自然寛解するが、その予後規定因子については必ずしも明らかではない(1-2)。そこで我々は初回腎生検を用い

てヒト特発性膜性の予後推測因子を検討し、電子顕微鏡観察による免疫複合体の沈着パターンが特発性膜性腎症の予後と重要なかかわりを持つことを明らかにした(3)。すなわち、複数の異なる時相にわたって高電子密度沈着物が存在する混合型は、同一時相の高電子密度沈着物で形成される均一型に比べて高率に末期腎不全に陥り、予後も不良であった。しかしながら、混合型を呈する症例のうち、多