

くは末期腎不全に陥らない。免疫複合体沈着のパターンに加えて、さらに他の末期腎不全に陥る要因の存在が示唆された。ところで、間質への細胞浸潤は腎機能障害の進展に関与する重要な因子と考えられているが、我々はこれまで細胞浸潤へのケモカインの関与を検討してきた (4)。そこで電子顕微鏡における分類に基づいて、代表的な炎症性および走化性ケモカインである monocyte chemoattractant 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。

## B. 研究方法

1965年から1994年までの間に特発性膜性腎症と診断された220例のうち、電子顕微鏡による観察がなされており、初回腎生検後、最低5年以上もしくは末期腎不全に陥るか死亡するまでの経過観察が可能であった105例を対象とした。その中から、背景因子を一致させた末期腎不全に陥った混合型10例、末期腎不全に陥らなかった症例を混合型から10例、均一型から10例の合計30例を抽出し、初回腎生検における組織病理所見の予後との関連を検討した。病理組織所見として光学顕微鏡にてびまん性硬化糸球体、巣状分節性糸球体硬化 (FSGS)、泡沫細胞、間質線維化および尿細管萎縮について検討した。それらに加えて、腎におけるCD68、 $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)、MCP-1、CCR2の発現につ

いてマウスモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検討した。さらにMCP-1についてはin situ hybridization法により mRNA の発現についても検討した。これらの臨床病理学的因子に関してCox 比例ハザードモデルを用いて腎死に関与する有意因子を解析した (5)。

## C. 結果と考察

光学顕微鏡所見の中では、FSGSが末期腎不全群に高率に認められたが、びまん性硬化糸球体病変は3群間で差はなかった。また、間質病変に関しては、間質線維化および尿細管萎縮が末期腎不全群で高率に認められた。次に、CD68陽性細胞は糸球体内および間質の泡沫細胞を含む浸潤細胞に出現していた。糸球体内CD68陽性細胞出現率は3群間で差はないものの、間質内CD68陽性細胞ならびにCD68陽性泡沫細胞の出現率は末期腎不全群で有意に高率であった (Fig.1)。また、 $\alpha$ -SMAは間質および血管平滑筋に陽性を認めた。間質における陽性細胞は末期腎不全群で高率に出現していたが、血管内の発現に関しては3群間で差を認めなかった。次に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は末期腎不全群でより高率に発現していた。In situ hybridization法ではMCP-1 mRNAの発現が、間質の浸潤細胞ならびに尿細管上皮細胞に確認された。MCP-1の受容体であるCCR2に関しては間質の浸潤

細胞に発現しており、末期腎不全群で高率に発現していた。次に、膜性腎症の末期腎不全に対する予後規定因子を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討したところ、FSGS に加えて間質 CD68 陽性細胞あるいは間質 CCR2 陽性細胞、間質 MCP-1 陽性細胞が予後規定因子であった。さらに stepwise 分析をおこなうと CD68 陽性細胞のみが有意な危険因子として抽出された (Table 1A, B)。そこで、末期腎不全に至る初回腎生検標本における間質内 CD68 陽性細胞数の判別係数を求めたところ、光学顕微鏡 200 倍視野にて 1 視野あたり CD68 陽性細胞数が 10 個 (8 個/mm<sup>2</sup>) 以上認めた場合、ハザード比 4.096 (95%信頼区間 1.272-15.029、 $\chi^2$  係数 25.21,  $p < 0.001$ ) で末期腎不全への進展が予期できた (Fig.2)。

#### D. 結論

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。

#### E. 文献

- 1) Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, et al: Long-term prognosis of membranous nephropathy. Clin Nephrol 25: 64-69, 1986
- 2) Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al: Prognosis and risk factors for membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 65:1400-1407, 2004
- 3) Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, et al: Pathologic findings of initial biopsies reflect

the outcomes of membranous nephropathy.

Kidney Int 65:148-153, 2004

4) Wada T, Furuichi K, Sakai N, et al: Up-regulation of monocyte chemo-attractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. Kidney Int 58: 1492-1499, 2000

5) Yoshimoto K, Wada T, Furuichi K, et al: CD68 and MCP-1/CCR2 expression of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. Nephron Clin Pract 98: c25-c34, 2004

#### F. 健康危険情報

特記なし

#### G. 知的所有権の出現登録状況

出願なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yokoyama H, Wada T, Hara A, et al: The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. Kidney Int 66:2382-88, 2004

2) Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, et al: Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. Kidney Int 65:148-53, 2004

3) Yoshimoto K, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yokoyama H : CD68 and MCP-1/CCR2 expression of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. Nephron Clin Pract 98: c25-c34, 2004

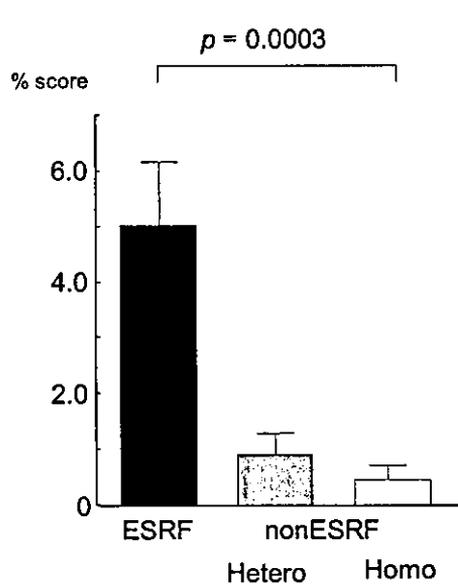


Fig.1 Interstitial MCP-1

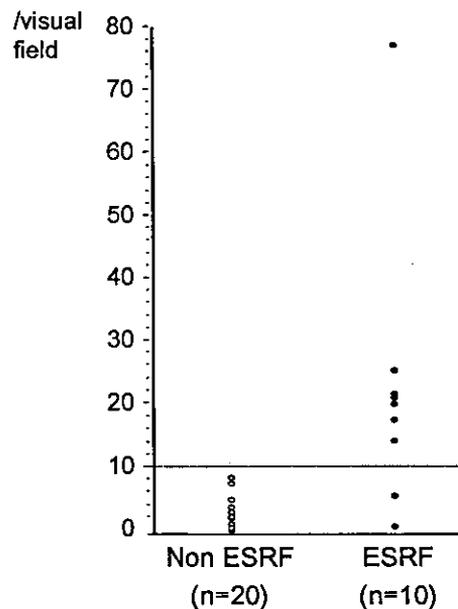


Fig.2 Interstitial CD68 positive cells

Table1A. The multivariate Cox hazard analysis of histopathological factors

	Hazard ratio	95%CI	<i>p value</i>
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 $\alpha$ 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
Arteriosclerosis	2.528	0.932 - 6.858	NS

NS, not significant

Table 1B. The multivariate stepwise Cox hazard analysis

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

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

「動脈硬化・腎硬化症と尿酸の研究」

研究協力者 吉村 吾志夫  
昭和大学藤が丘病院腎臓内科助教授  
共同研究者 渡辺 励

研究要旨

高尿酸血症は高血圧、心血管系疾患と密接な関係があることは以前より知られているが、尿酸がもたらす直接作用に関するメカニズムについて解明されていない。最近、尿酸そのものが血管平滑筋細胞に作用して細胞増殖を誘発したり MCP-1 の発現が増強することが報告されている。我々は尿酸がもたらす血管平滑筋細胞への直接作用を検討するため培養細胞を用いて実験を行った。尿酸の刺激により細胞シグナル伝達物質 (P38, ERK などの MAPkinase) や転写因子 (AP-1, NF- $\kappa$ B など) が活性化され、尿酸による動脈硬化病変発症の構築に関与している可能性が示唆された。これらの inhibitor は尿酸による MCP-1 を介した動脈硬化病変の構築を抑制する可能性が考えられた。これは今後の腎硬化症における尿酸の関与の解明においても重要と考えられる。

A. 研究目的

尿酸が血管平滑筋細胞に及ぼす直接作用を研究する。

B. 研究方法

ラット血管平滑筋細胞を培養し、尿酸を添加した際に起きる現象を観察した。

1. ラット血管平滑筋細胞を尿酸で刺激し、MCP-1 の発現を ELISA 法にて検討した。

2. ラット血管平滑筋細胞を尿酸で刺激し、細胞シグナル伝達物質 (p38, ERK) の活性化を W-B 法により

検討した。

3. ラット血管平滑筋細胞を尿酸で刺激し、転写因子 (AP-1, NF- $\kappa$ B) の誘導を EMSA 法により検討した。

4. P-38, ERK の inhibitor を予め添加したラット血管平滑筋細胞において尿酸による MCP-1 の発現が抑制できるかどうかを ELISA 法にて検討した。

(研究の倫理面への配慮)

昭和大学動物実験委員会での承認のもとに施行しており問題はない。

C. 結果

1. 尿酸で刺激したラット血管平滑筋細でMCP-1の発現が上昇していた。
2. 尿酸で刺激したラット血管平滑筋細胞において細胞シグナル伝達物質(p38, ERK)が活性化され、転写因子(AP-1, NF- $\kappa$ B)の誘導も認められた。
3. P38, ERK inhibitorは尿酸によるラット血管平滑筋細胞におけるMCP-1の発現を抑制しえた。

40(3):355-60.2002

- 2) Kanellis J, Watanabe S, et al: Uric acid stimulates monocyte chemo-attractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 41(6):1287-93.2003

- 3) 渡辺 励、吉村吾志夫：尿酸と高血圧 Annual Review 腎臓 2005 (伊藤克巳、他、編集) p.103-108, 2005 (中外医学社)

#### D. 考察

尿酸によるMCP-1を介した動脈硬化性病変の構築に細胞シグナル伝達物質や転写因子が関与していることが示唆され、これらのinhibitorを使用することにより動脈硬化性病変の構築を抑制できる可能性が考えられた。

#### E. 結論

尿酸はMCP-1を介して直接動脈硬化性病変を構築し、そのメカニズムに細胞シグナル伝達物質(p38, ERK)や転写因子(AP-1, NF- $\kappa$ B)が関与している。

#### F. 健康危険情報

本研究に直接関係した特記事項はない。

#### G. 知的所有権の出現登録状況

特許などは出願していない。

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Watanabe S, et al: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*.

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

「腎間質線維化における JAK2/STAT3 情報伝達経路の関与」

研究協力者 頼岡 徳在

広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態制御医科学講座助教授

共同研究者 倉恒正利、正木崇生

広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態制御医科学講座

研究要旨

ラット尿管結紮モデルにおいて、JAK2/STAT3情報伝達経路が活性化され、腎間質線維化に関与しているかを検討した。リン酸化JAK2、STAT3は、免疫染色にて、腎尿細管及び間質のmyofibroblastに局在を認めた。腎間質線維化に伴い、免疫染色、western blotにて、リン酸化JAK2、STAT3の発現亢進を認めた。間質のmyofibroblastにおいて、リン酸化JAK2、STAT3と $\alpha$ -SMAの二重染色陽性が多数認められ、間質の線維化にリン酸化JAK2、STAT3の関与が示唆された。

A. 研究目的

我々は、ヒト培養メサンギウム細胞において Thrombospondin-1 産生に MAPK を中心とした細胞内情報伝達経路が関与することを報告した。膜性腎症の腎予後には、間質病変の関与が示唆されており、我々は腎間質における細胞内情報伝達に着目し、腎間質線維化と JAK2/STAT3 情報伝達経路の関連について検討した。

B. 研究方法

ラット尿管結紮(UUO)モデルを用いて免疫染色にてリン酸化 JAK2、STAT3 の局在、また免疫染色、western blot 法にて、腎間質線維化と JAK2、STAT3 のリン酸化の関連について検討した。  
オス Wistar rat (220-250g)を用い

て、4-0 ナイロン糸により、左の尿管を二重結紮することで、UUO モデルを作成した。コントロール群を含め、day1、3、5、7 の各タイムコースを作成（各群 N=10）。

免疫染色及び western blot には以下の抗体を用いた。一次抗体；anti- $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)、anti-CD 68 antibody (ED-1)、anti-fibronectin (FN)、anti-phosphospecific JAK2 (pJAK2)、anti-phosphospecific STAT3 (pSTAT3)、anti-aquaporin 2 (AQP-2)。二次抗体；biotinylated goat anti-rabbit IgG、biotinylated rabbit anti-goat IgG、goat anti-rabbit IgG HRP。

Western blot は、結紮腎の 1/2 を氷上にて、1mL の Lysis buffer (10

mmol/L Tris-HCl, pH 7.4, 100 mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L EGTA, 1mmol/L NaF, 2mmol/L Na<sub>2</sub>VO<sub>4</sub>, 1% Triton X-100, 10% glycerol, 0.5% deoxycholate, 1mmol/L PMCF, 10% protease inhibitor cocktail) 中でホモジェナイズし、10 分間 vortex。15,000g で 20 分遠心後、上清を-80°C に保存。SDS PAGE 後、PVDF membrane にトランスファー。pJAK2、pSTAT3 抗体を一次抗体に、goat anti-rabbit IgG HRP を二次抗体に用い、ECL Western blotting detection system で発色し、X-ray フィルムに取り込んだ。

免疫染色は、10%ホルマリン固定のパラフィン切片を用いて行った。pH6.0, 0.01mol/L クエン酸バッファーで microwave 後、一次抗体を 4°C で overnight。0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で内因性ペルオキシダーゼのブロックを行い、ABC kit を用い、DAB または Vector SG にて発色し、pJAK2、pSTAT3 の局在をみた。また、染色された尿細管・間質細胞を 400 倍で 10 視野カウントした。

統計は ANOVA (Dunnett multiple comparison post-hoc test) を用いて行い、P<0.05 を有意とした。

(倫理面への配慮)

この実験は、1987 年 1 月発行のアメリカの実験動物学会誌、特別号に掲載されている「倫理的基準に基づいたヒト以外の動物種を用いた生物医学実験の分類」(Consensus Recommendation on Effective Institutional Animal care and Use

Committees Laboratory Science, January 1987, Special Issue) による Category として、広島大学自然科学研究支援開発センターの動物実験施設倫理委員会の承認を受けたものである。

### C. 結果

組織標本にて、day0 から day7 のタイムコースに伴い、UUO 腎の尿細管が拡張し、間質が拡大した。免疫染色において、FN、 $\alpha$ -SMA の染色面積が拡大し、間質の線維化が見られた。また、ED-1 陽性細胞すなわち、マクロファージの増加がみられた。

Western blot にて、pJAK2 の発現は day5 で day0 と比較して 4 倍増加しているのをピークに、day7 では減少していたが、pSTAT3 の発現はタイムコースに伴い増加し、day7 では day0 に比較して 12 倍増加していた。

pJAK2、pSTAT3 の免疫染色での陽性細胞数カウントにて、pJAK2 陽性細胞数は、尿細管では day5 がピークで、間質細胞においては、タイムコースと共に増加していた。pSTAT3 陽性細胞数は、尿細管細胞・間質細胞共に、タイムコースと共に増加していた。

pJAK2 及び pSTAT3 の免疫染色にて、pJAK2 は集合管を中心に、尿細管の核及び、細胞質に認め、糸球体内にも一部陽性細胞を認めた。pSTAT3 は尿細管の核を中心に、集合管の細胞質、糸球体内、血管平滑筋に認めた。

pJAK2 及び pSTAT3 と集合管のマーカーである AQP-2 との二重染色にて、day0 では、pJAK2 及び pSTAT3 は集合

管に局在していた。Day3 においては、pJAK2 及び pSTAT3 は共に、集合管以外の尿細管にも発現を認めた。

pJAK2・pSTAT3 と  $\alpha$ SMA の二重染色陽性細胞が、間質に多数見られた。一方で、マクロファージのマーカである ED-1 と pJAK2・pSTAT3 が二重染色された細胞は、殆ど見られなかった。

#### D. 考察

本研究では、ラット UUO モデルにおいて、腎間質線維化に JAK2/STAT3 の情報伝達経路が関与していることが示唆された。JAK2 は Angiotensin II type1 受容体を介してリン酸化されることで活性化され、その情報伝達が STAT3 に伝達されるとされている。腎間質の線維化に Angiotensin II が関与することは既に明らかにされており、Angiotensin II 情報伝達経路に JAK2/STAT3 の関与が示唆される。また結果から、浸潤マクロファージに、JAK2/STAT3 は殆ど認められないが、腎間質の myofibroblast に JAK2/STAT3 の存在を認めることから、腎間質線維化への関与が強く示唆される。但し、リン酸化の阻害により、腎間質線維化に影響を及ぼすかどうか今後の検討を要する。

#### E. 結論

JAK2、STAT3 は尿細管及び間質の myofibroblast に局在が認められ、腎間質線維化増加に伴い、JAK2、STAT3 のリン酸化亢進が認められた。腎線維化に JAK2/STAT3 情報伝達経路が関与

していることが示唆された。

#### 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

なし。

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakashima A, Yorioka N, Mizutani T, Yamagata Z, Ueno T, Takasugi N: Serum Cross-Linked N-Terminal Telopeptide of Type I Collagen for Evaluation of Renal Osteodystrophy in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract.* 19: 78-85, 2005
- 2) Ogata S, Naito T, Yorioka N, Kiribayashi K, Kuratsune M, Kohno N: Effect of lactate and bicarbonate on human peritoneal mesothelial cells, fibroblasts and vascular endothelial cells, and the role of basic fibroblast growth factor. *Nephrol Dial Transplant.* 19: 2831-2837, 2004
- 3) Nakashima A, Nakashima R, Ito T, Masaki T, Yorioka N: HMG-CoA reductase inhibitors prevent bone loss in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 21: 1020-1024, 2004
- 4) Doi S, Yorioka N, Masaki T, Ito T, Shigemoto K, Harada S: Increased serum osteoprotegerin level in older and diabetic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 8: 335-339, 2004
- 5) Shibasaki T, Koyama A, Hishida A, Muso E, Osawa G, Yamabe H, Shiiki H, Makino H, Sato H, Ishikawa I, Maeda K, Tomita K, Arakawa M, Ishida M, Sato M, Nagase M, Kashihara N,

- Yorioka N, Koike T, Saito T, Harada T, Mitarai T, Sugisaki T, Nagasawa T, Tomino Y, Nojima Y, Kobayashi Y, Sakai O: A randomized open-label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (postmarketing survey).. *Clin Exp Nephrol.* 8: 117-126, 2004
- 6) Asakimori Y, Yorioka N, Tanaka J, Takasugi N, Harada S, Shigemoto K, Yamashita K, Usui K, Arita M, Kohno N: Association between ENOS gene polymorphism and cardiovascular events in nondiabetic hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 44: 112-120, 2004
- 7) Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 65: 1400-1407, 2004
- 8) Ogawa T, Hayashi T, Kyoizumi S, Kusunoki Y, Nakachi K, MacPhee DG, Trosko JE, Kataoka K, Yorioka N: Anisomycin downregulates gap-junctional intercellular communication via the p38 MAP-kinase pathway. *J Cell Sci.* 117: 2087-2096, 2004
- 9) Nakashima A, Yorioka N, Doi S, Masaki T, Ito T, Harada S: Effects of vitamin K2 in hemodialysis patients with low serum parathyroid hormone levels. *Bone.* 34: 579-583, 2004
- 10) Goodman WG, LondonG, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy Z, McCarron DA, Raggi P, Shanahan CM, Yorioka N; Vascular Calcification Work Group: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 43: 572-579, 2004
- 11) Naito T, Masaki T, Nikolic-Paterson DJ, Tanji C, Yorioka N, Kohno N: Angiotensin II induces thrombospondin-1 production in human mesangial cells via p38 MAPK and JNK: a mechanism for activation of latent TGF-beta1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 286: 278-287, 2004
2. 学会発表
- Kiribayashi K, Masaki T, Yorioka N, Kohno N: Angiotensin II Induces Fibronectin Expression in Human Peritoneal Mesothelial Cells Via ERK1/2 and p38 MAPK. The ASN 37<sup>th</sup> Annual Meeting, St. Louis.

多発性嚢胞腎分科会  
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）  
多発性嚢胞腎分科会分担研究報告書

「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」

分担研究者 東原英二  
杏林大学医学部泌尿器科 教授

**研究要旨**

常染色体優性多発性嚢胞腎患者に対して、前向き無作為に割り振りを行いイコサペント酸(EPA: エパデール)投与の効果を見た。EPA投与群では、EPA投与6ヶ月目で、BUN、Crの悪化が観察されたが、12ヶ月目では投与前と差がなかった。一方EPA非投与群では研究開始後12ヶ月でCrの悪化を観察した。観察期間が短いのでまだ確定的なことはいえず、今後さらに観察期間を延長して腎機能の変化を見る必要がある。

**A. 研究目的**

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の病態は一部の腎尿細管上皮細胞から嚢胞が発生し増大する課程と、さらに嚢胞を形成しない尿細管の萎縮と腎実質の炎症により、腎硬化症へと進展する課程の2つの特徴を持つ。最近ADPKDの動物モデルであるHan;SPRDラットにおいて、大豆蛋白の投与により嚢胞形成が抑制されたとの報告がみられる。これは大豆蛋白に含まれる $\omega$ 3不飽和脂肪酸である $\alpha$ リノレイン酸が抗炎症作用を持つことによると考えられている。そこで今回我々は $\omega$ 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)がADPKDの腎不全進行に対する予防効果があるかを検討した。

**B. 研究方法**

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。また降圧剤はARBを第一選択とした。

(研究の倫理面への配慮)

各患者には研究参加の意思を文書で確認し、得られたデータは本人が特定できないようにしてから統計処理を行った。

**C. 結果**

2004年末までに、EPA投与群21例(男性15例、平均年齢46.9歳、女性

6例、平均年齢46.7歳)、非投与群20例(男性14例、平均年齢45.0歳、女性6例、平均年齢52.3歳)が登録された。研究開始前のBUN値、血清Cr値、クレアチニンクリアランス値(Ccr)、総コレステロール値、中性脂肪値、尿酸値、尿中アルブミン排泄量、血中 $\omega 3/\omega 6$ 、血中EPA/AA値において両群間に差はなかった。EPA投与群では研究開始後6ヶ月でBUN、Cr値ともに増加が見られたが、12ヶ月では投与前と有意な差はなかった。一方EPA非投与群では12ヶ月目にCrの値が投与善より有意に増加した。ただしCcrでは、投与後有意な変化は見られなかった。また総コレステロール値はEPA投与群で12ヶ月目に有意な減少を示した。中性脂肪、尿酸、尿中アルブミン排泄量では経過中有意な変化は見られなかった。 $\omega 3/\omega 6$ 、及びEPA/AAは研究開始後6ヶ月で、投与群においてのみ有意に増加していた。

#### D. 考察

まだ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投与後6ヶ月でBUN、Cr値が上昇したのは腎のプロスタグランジン合成が阻害され、一過性に腎機能が悪化した可能性があると考えられる。12ヶ月目の症例数がまだ少なく、またそれ以後のデータがないため、確定的なことはいえないが、12ヶ月ではEPA非投与群でCr値が有意に上昇し、Ccrも低下傾向があるため、EPAは常染色体優性多発性嚢胞腎患者の腎機能の悪化のス

ピードを長期的には抑える可能性があるかもしれない。なおEPA投与群で投与後6ヶ月目の $\omega 3/\omega 6$ 、及びEPA/AAが増加していたことは、EPA投与群では確実に内服が行われていることを示していると考えられた。

#### E. 結論

常染色体優性多発性嚢胞腎患者に対してEPAが腎機能悪化のスピードを遅延させるか否かについては、さらに観察期間を延長して検討する必要がある。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 東原英二・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・進行性腎障害に関する調査研究班平成16年度研究報告会・2005年
- 2) 東原英二・常染色体優性多発性嚢胞腎に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬とイコサペント酸の腎保護作用の検討・第47回日本腎臓学会学術総会(公開シンポジウム)2004年

表. 検査データ

検査項目	群	研究開始時	6ヶ月後	12ヶ月後
BUN	EPA 投与	23.4±9.4(21)	26.6±11.8(20)*	24.9±9.6(9)
	EPA 非投与	26.1±12.0(20)	26.6±13.0(19)	26.1±15.3(7)
Cr	EPA 投与	1.53±0.63(21)	1.75±0.84(20)**	1.72±0.66(9)
	EPA 非投与	1.75±0.80(20)	1.79±0.84(19)	2.18±1.11(7)**
Ccr(ml/min)	EPA 投与	64.2±37.2(18)	59.6±31.6(20)	56.7±15.6(8)
	EPA 非投与	58.3±28.8(18)	56.9±25.8(19)	48.3±26.9(6)
T.chol	EPA 投与	198±47(21)	189±37(20)	180±32(8)**
	EPA 非投与	207±34(20)	204±37(19)	196±28(7)
TG	EPA 投与	183±280(21)	135±193(20)	121±65(8)
	EPA 非投与	118±52(20)	132±90(19)	121±56(7)
UA	EPA 投与	6.4±1.0(21)	6.3±1.3(20)	6.5±1.0(9)
	EPA 非投与	6.6±1.8(20)	6.6±2.0(19)	6.3±1.1(7)
アルブミン排泄量 (mg/day)	EPA 投与	165.6±235.4(18)	157.2±187.3(17)	79.6±99.4(7)
	EPA 非投与	88.3±188.7(16)	157.2±187.3(17)	90.6±39.6(4)
ω3/ω6	EPA 投与	0.19±0.09(20)	0.35±0.12(19)**	
	EPA 非投与	0.19±0.08(20)	0.21±0.12(16)	
EPA/AA	EPA 投与	0.41±0.28(20)	1.53±0.70(19)**	
	EPA 非投与	0.40±0.26(20)	0.41±0.29(16)	

\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs baseline data

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

「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」

分担研究者 東原 英二

杏林大学医学部泌尿器科教授

共同研究者 奴田原紀久雄、鈴木敦、桶川隆嗣

杏林大学医学部泌尿器科

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) では腎容量と高血圧の重症度に創刊があるといわれている。今回ADPKD患者における腎容量と腎機能の関係につき検討し、腎容量とクレアチニンクリアランス値の間には負の相関が、尿中タンパク排泄量、尿中アルブミン排泄量との間におのおの正の相関があることが判明した。特にK/DOQIにおける慢性腎不全の病期分類で重度腎障害であるGFR15-29ml/min/1.73m<sup>2</sup>に至ると腎容量が急激に増加する傾向が見られた。ADPKD患者に蹴る腎容量の増大は、末期腎不全に近づくと顕著ニナル傾向がある。

A. 研究目的

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) では腎容量と高血圧の重症度に関係があるといわれている。ADPKDにおいて高血圧は腎機能悪化の危険因子の一つであるところから、腎容量と腎機能の間にも何らかの関係があると考えられる。そこで今回 CT で予想される腎容量と、クレアチニンクリアランス (Ccr)、尿中タンパク排泄量、尿中アルブミン排泄量の関係について検討した。

B. 研究方法

ADPKD 患者 34 名 (男性 14 名、女性

20 名、平均年齢 45.7 歳) に対して 47 回の血清クレアチニン値測定と 24 時間畜尿を行い、Ccr、24 時間尿中蛋白、アルブミン排泄量を算出した。同時に CT による腎容積の測定を行った。腎容量 (RV) は下記式によって算出した。  
 $RV = 4/3 \pi X (前後径/4 + 左右径/4)^2 X 上下径/2$

(研究の倫理面への配慮)

各患者には研究参加の意思を文書で確認し、得られたデータは本人が特定できないようにしてから統計処理を行った。

C. 結果

RV と Ccr の関係を図 1 に示す。両者の間には相関係数 $-0.359$ ,  $P=0.014$  で有意な負の相関が認められた。

同様に RV と尿蛋白排泄量の間には相関係数  $0.403$ ,  $P=0.041$  で正の相関を認めた (図 2)。

RV と尿中アルブミン排泄量の間にも相関係数  $0.526$ ,  $P=0.009$  で正の相関を認めた (図 3)。

K/DOQI における慢性腎不全の病期分類では、病期 1 は GFR で  $90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上、病期 2 で GFR,  $60-89$ 、病期 3 で GFR,  $30-59$ 、病期 4 で GFR,  $15-29$ 、病期 5 で GFR  $15$  未満ないし透析中と定義されるが、この臨床病期と腎容量の関係を見ると、重度腎障害である病期 4 で病期 1, 2, 3 よりも有意に腎容量が大きかった (図 4)。

#### D. 考察

ADPKD における腎容量は腎機能悪化に伴い増大傾向を示すが、特に Ccr が  $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以下の重度腎不全に至ってから著明となった。また腎容量と尿中アルブミン排泄量はよく相関した。近年 ADPKD において、バゾプレシン  $V_2$  受容体拮抗薬を用いて嚢胞増大を抑え、腎機能を温存させようという治療法が考えられているが、本研究で腎嚢胞の増大を抑えることができれば、ある程度腎機能障害の進展を抑える可能性があることが示された。

#### E. 結論

ADPKD 患者においては嚢胞の増大による腎容量の増大は、腎機能の悪化都

へ移行している可能性がある。

今後個々の患者での腎容量と腎機能の関係を時間的経過を追って観察していく必要があると考えられる。

#### 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

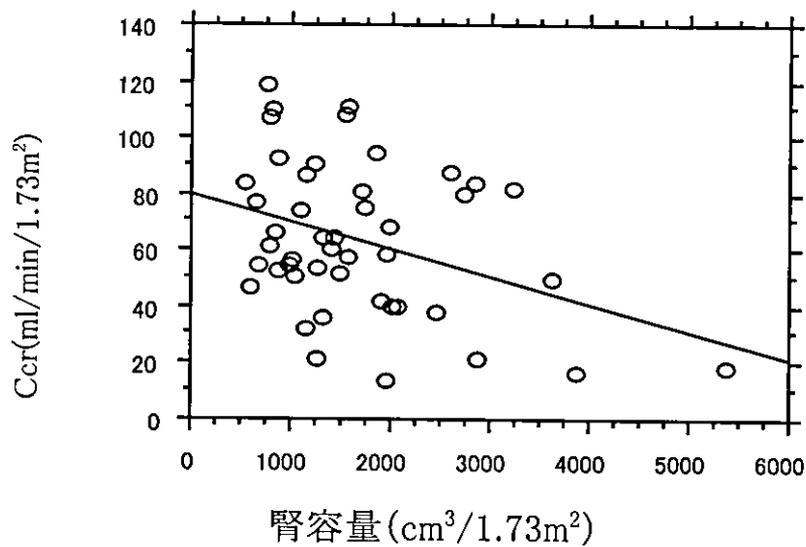
なし

##### 2. 学会発表

1) 奴田原紀久雄、東原英二、桶川隆嗣：常染色体優性多発性嚢胞腎の腎容量と腎機能の関係について 47 日本腎臓学会学術総会、2004 年

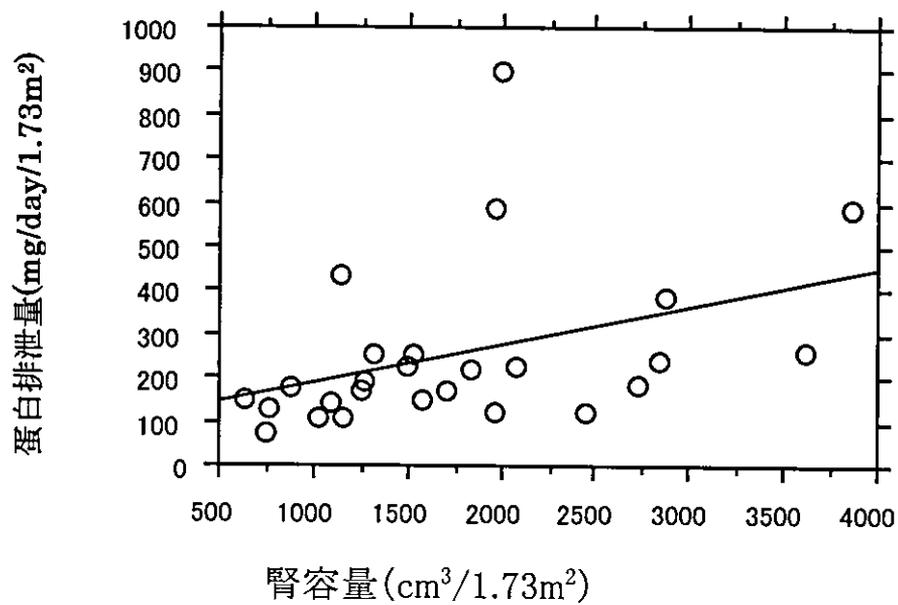
2) 鈴木敦、桶川隆嗣、奴田原紀久雄、東原英二：常染色体優性多発性嚢胞腎の腎容量と腎機能の関係について、第 12 回嚢胞性腎疾患研究会、2004 年

図1 腎容量と Ccr の関係



$Y = -0.01X + 79.97, R^2 = 0.129, \text{相関係数} : -0.359, P = 0.014$

図2 腎容量と尿蛋白排泄量の関係



$Y = 0.88X + 102.04, R^2 = 0.162, \text{相関係数} 0.403, P = 0.009$

図3 腎容量と尿中アルブミン排泄量の関係

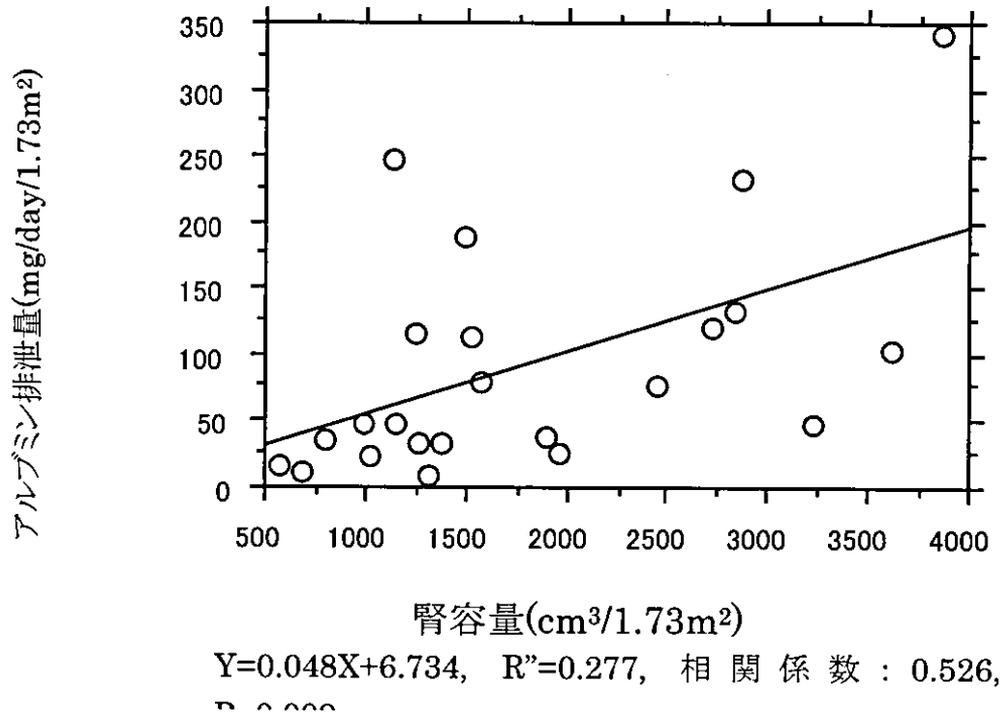
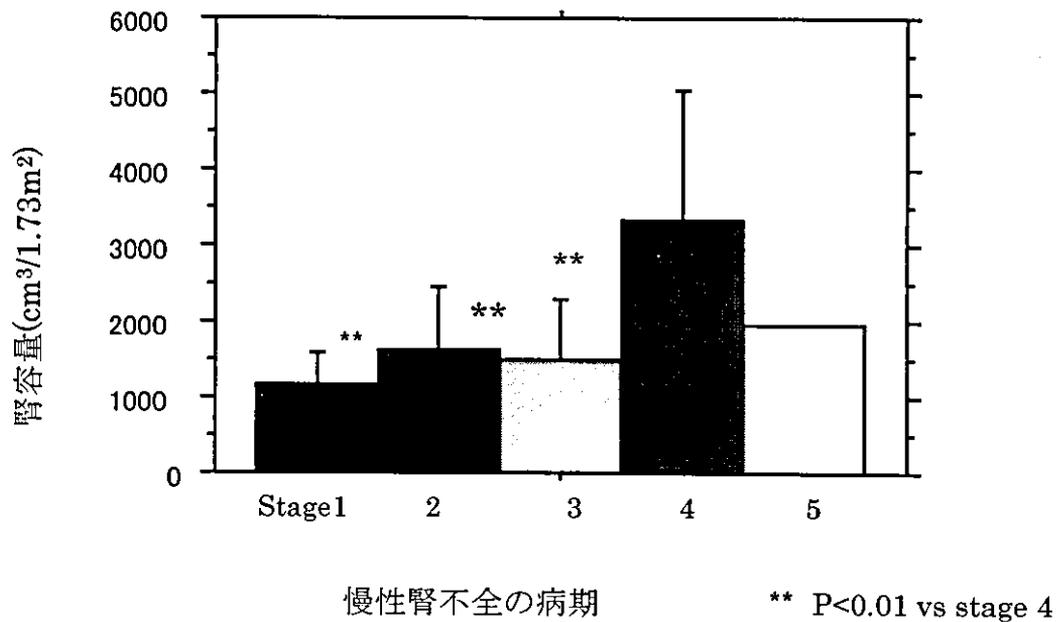


図4 慢性腎不全の病期と腎容量



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

「多発性嚢胞肝腫大機序の解明と治療の試み」

研究協力者 乳原 善文

共同研究者 星野純一、田上哲夫、諏訪部達也、澤直樹、香取秀幸、竹本文美、  
高市憲明、竹井亮二\*、原茂子\*\*

虎の門病院腎センター内科、同放射線科\*、同健康管理センター\*\*

研究要旨

多発性嚢胞腎患者に対する腎動脈及び肝動脈塞栓療法(TAE)を施行している過程で多発性嚢胞腎には様々な合併症、特に栄養問題と消化器病変がみられることに気付いたのでそれを報告する。

現在までに263名に対して腎動脈TAEを、76名に対して肝動脈TAEを終了した。栄養状態から見た時腎腫大型において身長からみた標準体重を単純に計算し、腫大した腎重量を差し引くと肥満度〔(実質体重-標準体重)／標準体重×100〕は $-8.3 \pm 11.5$ で、0以下を呈する症例は78%存在しやせている症例が多いことがわかる。次に血清alb値は $2.9 \pm 0.4$ (g/dL)で、3.0未満症例が57%を占め、T-Chol値からみると $149 \pm 35$  mg/dLで、150未満を呈する症例は54%を占め、insulin-like growth factor-I(IGF-1)では $204 \pm 82$  pg/mLで200未満症例が55%存在した。腫大腎に伴う消化管病変としては内視鏡検査で逆流性食道炎が74例/269例で28%、食道静脈瘤が27例/269例で10%にみられた。出血を来した症例を含め5例に対して内視鏡的結紮術或いは硬化療法が必要とされた。また臍ヘルニアが91例/214例で42.5%にみられた。15例は高度でありヘルニア嵌頓による緊急手術例を含め9例で手術が必要であった。以前に開腹手術を受けた症例においては腹壁癒痕ヘルニアが4.2%にみられた。超音波検査を行うと175例/289例で61%の患者に脾腫がみられる。また腹水についても78例/261例で30%にみられた。肝機能低下がないにも拘わらず門脈下大静脈シャント形成がみられ、血液透析後に高アンモニア血症を伴う昏睡を生じる猪瀬型肝性脳症が4例みられた。また胃癌の合併を11例に認め、食道癌、膵臓癌も1例にみられた。

本症では腫大腎に伴う様々な消化管病変を来し、ひいては栄養状態障害をも生じることが考えられた。

## A. 研究目的

我々は多発性嚢胞腎 (ADPKD) の腫大腎に対して腎動脈塞栓術を、腫大肝に対して肝動脈塞栓術を施行してきたが、その過程で本症患者に消化器病変が多いことに気付いた。それにつき整理してみた。

## B. 研究方法

症候性のADPKD患者309名(男147、女162、透析患者280、非血液透析患者29)につき検討し、上部消化管内視鏡検査、超音波検査、その他の臨床所見を参考にして評価した。

## C. 結果

309人の内訳は腎腫大主体は233名(76%)、腎肝共腫大は34名(11%)、肝腫大型40名(13%)であった(Fig 1, 2, 3)。肝腫大型は女性に多く、全く腎機能正常例も23症例みられた。しかしそのような症例にも腎嚢胞が確認されている。

次に本症患者に対して聞き取り調査を行い、腎動脈塞栓術施行前にあり、治療後消失した症状愁訴を調べた(Fig 4)。胸焼け、悪心嘔吐(71.4%)、食欲不振(69%)、お腹が空かない、食べると直ぐ満腹になる(69.8%)といった上部消化管症状と、頑固な便秘(55.5%)、細切れ状の便(46.3%)といった下部消化管症状がみられ、その結果として上下肢や胸部のやせが69%にみられている。

栄養状態を175名でみた成績をFig 5に示す。身長からみた標準体重を単純

に計算するとほぼ本症患者は丁度標準体重に相当するが、腫大した腎重量を差し引くと肥満度 [(実質体重-標準体重)/標準体重×100] は $-8.3 \pm 11.5$ で、0以下を呈する症例は78%存在しやせている症例が多いことがわかる。BMI(実質体重/身長<sup>2</sup>)でも同様である。次に血清alb値は $2.9 \pm 0.4$  (g/dL)で、3.0未満症例が57%を占め、T-Chol値からみると $149 \pm 35$  mg/dLで、150未満を呈する症例は54%を占め、IGF-1では $204 \pm 82$  pg/mLで200未満症例が55%存在した。

次に上部消化管内視鏡検査を施行して得られた所見を提示する。まず逆流性食道炎は74/269(27.5%)にみられた(Fig 6)。腎腫大型と肝腫大型の間には頻度において差はみられなかった。食道静脈瘤は27/269(10.0%)にみられた(fog 7)。頻度は肝腫大型(23.5%)が腎腫大型(8.1%)に比較して多くみられた。そのうち内視鏡結紮術及び硬化療法が5症例に対して施行された。消化器悪性腫瘍が14例にみられた(Fig 8)。胃癌が11例、食道癌が1例、膵癌が1例、原発不明癌が1例みられた。臍ヘルニアは91/214(42.5%)みられたが、その内高度例は15例で塞栓術後に9例に対して外科的手術が施行された。1例はヘルニア嵌頓にて緊急手術が施行された(Fig 9)。腹壁癒痕ヘルニアは9/214(4.2%)にみられた(Fog 10)。本症患者の多くが長期にわたり腹壁が圧迫され続けているためと考えられるが、腹直筋を中心とする腹筋が菲薄化或いは消失して腹壁が脆弱化し

ており、臥位から起き上がるのが困難なことも多く、腸閉塞が起こった際に腸管のみならず腹壁まで穿孔して腸管が腹壁外に飛び出した症例も1例みられた (Fig 11)。超音波検査にて脾腫は175/289 (60.5) にみられたが、腎腫大型、及び肝腫大型の間には差がみられなかった (Fig 12)。腹水は78/261 (29.9%) にみられたが、肝腫大型に多くみられた。307名中3名がイレウスにて手術がなされた。肝機能低下がないにも拘わらず門脈下大静脈シャント形成がみられ、血液透析後に高アンモニア血症を伴う昏睡を生じる猪瀬型肝性脳症が4例みられた。

#### D. 考察

本症では通常他の腎疾患ではみられない腫大腎肝に伴う様々な消化管病変を来し、ひいては栄養状態障害をも生じることが考えられた。

#### E. 結論

本症に対する治療を施行してゆく過程で以下の消化器合併症に遭遇した。

1. 肝腫大、脾腫、腹水貯留
2. 逆流性食道炎、食道静脈瘤、胃癌
3. 臍、腹壁、腹壁癒痕、鼠径ヘルニア

#### F. 健康危険情報

動脈、肝動脈塞栓術共に治療後に発熱や痛みがみられるが対応可能である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ubara Y et al: Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients: Am J Kidney Dis 39; 571-579, 2002
- 2) Ubara Y: Editorial, Renal Reduction Therapy For Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Internal Medicine 41(6), 415-416, 2002
- 3) Ubara Y et al: Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. Am J Kidney Dis 34: 926-931, 1999
- 4) Ubara Y et al: Intravascular Embolization Therapy in a Patient with an Enlarged Polycystic Liver. Am J Kidney Dis, 43(4):733-8, 2004
- 5) Kato T, Ubara Y, et al: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Showing Rupture of Lateral Ventral Hernia Following Paralytic Ileus. Intern Med. In press.

##### 2. 学会発表

- 1) Yoshifumi Ubara. 35. ASN 35th meeting, 11/3/2002, Philadelphia Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization.
- 2) Ubara Y. Invited special lecture at PKD foundation. 11/7/2002 New treatment for ADPKD.
- 3) Ubara Y. Invited special lecture at Kansas University. (Dr Grantham) 11/8/2002 New treatment for ADPKD.
- 4) Ubara Y. Invited special lecture at Mayo Clinic (Dr Torres) 11/11/2002 New treatment