

これまであまり注目されていなかった MZR 投与においても血中濃度測定はその効果や副作用の目安として重要である。一部の結果については昨年も報告したが、今回は症例を増やして検討することができた。MZR は腎排泄型薬剤であり、腎機能が低下する場合には使用が不可能なこともあるが、今回の結果から、Ccr50ml/min 以下では、血中濃度が上昇する危険性が考えられた。また、一括投与でも 3 分割投与でも、症例によって血中濃度に差があること、C2 から C4 の間で最高血中濃度に達するが、その変化は緩やかであることなどが示された。これらの結果は PSL+MZR 併用試験でさらに検討し、至適投与法の確立を図る必要があると思われる。

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。予定の期限内に目標の登録症例に達するのは難しい状況だが、目標達成の努力する必要がある。また、CyA や MZR の至適投与法を決定するためには、多くの症例で TDM を実施する必要があるがさらに明らかになった。

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) 小河原悟、安部泰弘、村田敏晃、笹富佳江、斉藤喬雄、張波、朔啓二郎、山内淳史、片岡泰文. 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの効果—陰性荷電 LDL とシクロスポリン薬物動態の解析—. ICU と CCU 29 別冊 : S115-S117, 2005
- 2) 斉藤喬雄. 薬物療法の基本. 腎と透析 59 増刊 : 214-217, 2005
- 3) 斉藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群 (成人例) の診療指針. 成人病と生活習慣病. 35 : 1399-1401, 2005

2. 学会発表

- 1) Ogahara S, Murata T, Sasatomi Y, Kataoka Y, Saito T. Advantage of preprandial cyclosporine (CyA) administration for absorption profile in nephritic syndrome. 38th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, 2005
- 2) 斉藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群分科会報告. 第 49 回日本腎臓学会学術総会公開シンポジウム、東京、2006 年

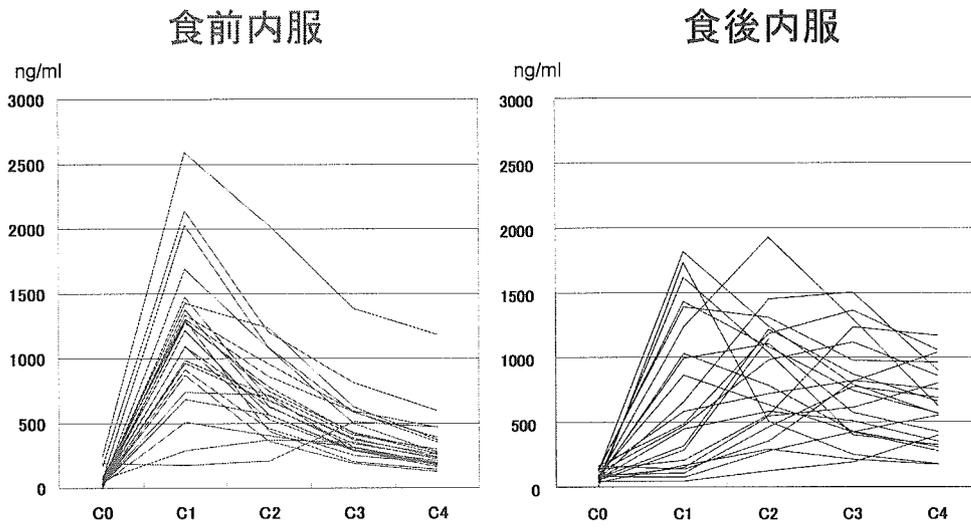


図1 CyA食前及び食後内服の血中濃度

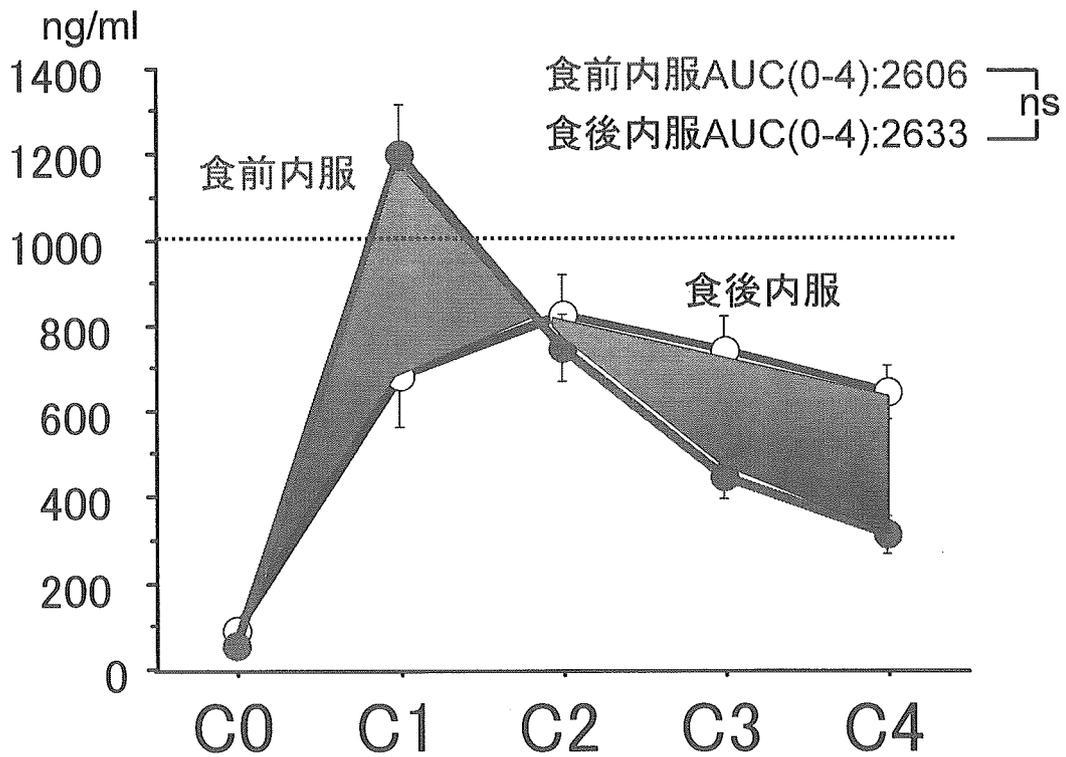


図2 CyA食前及び食後内服の血中濃度比較

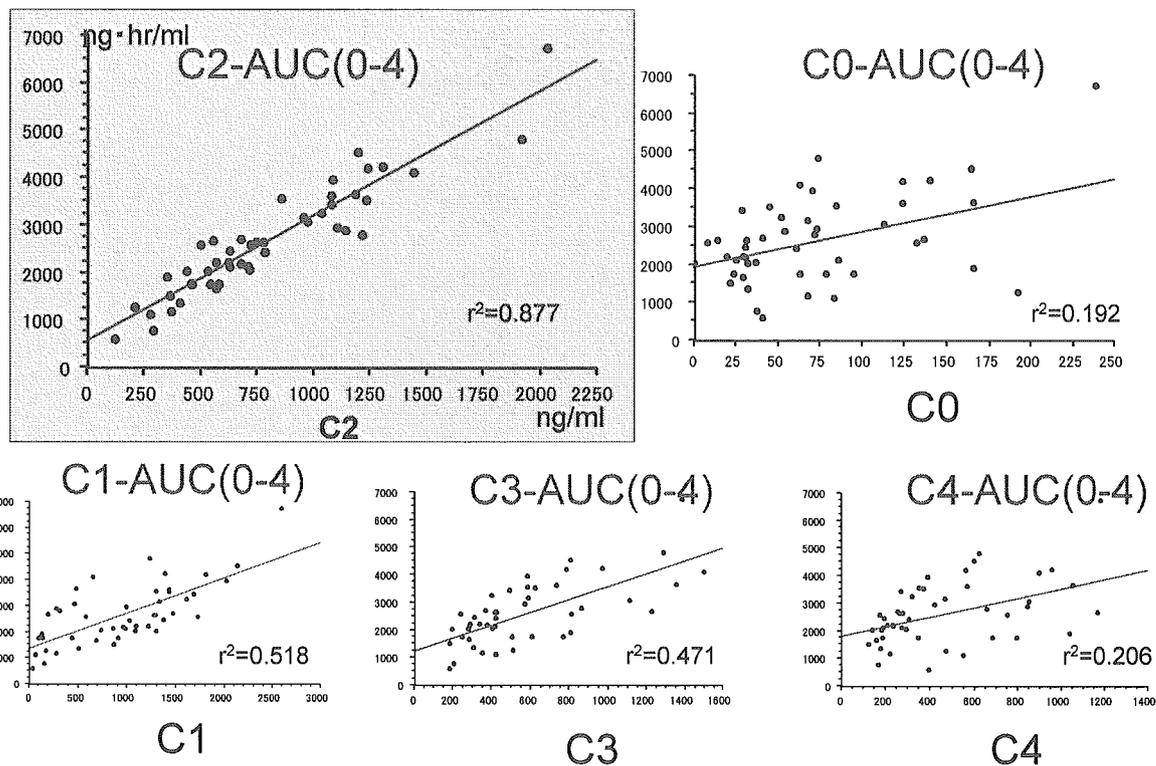


図3 CyA内服におけるC0-C4とAUC(0-4)の相関

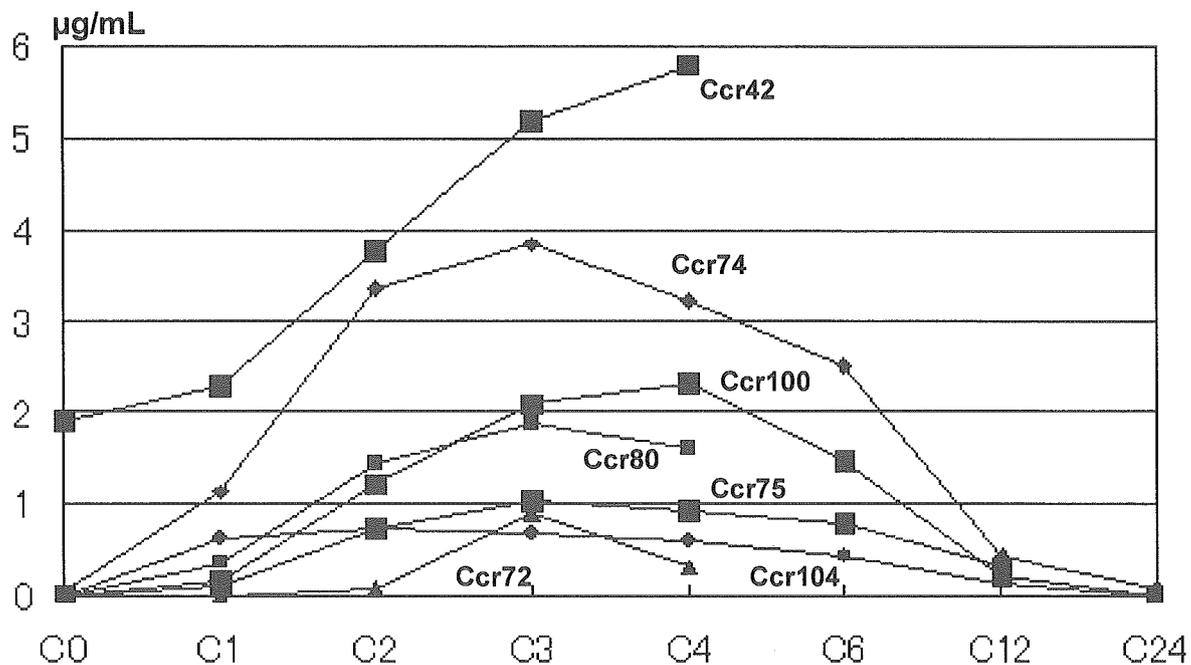


図4 ミゾリビン一括内服における血中濃度

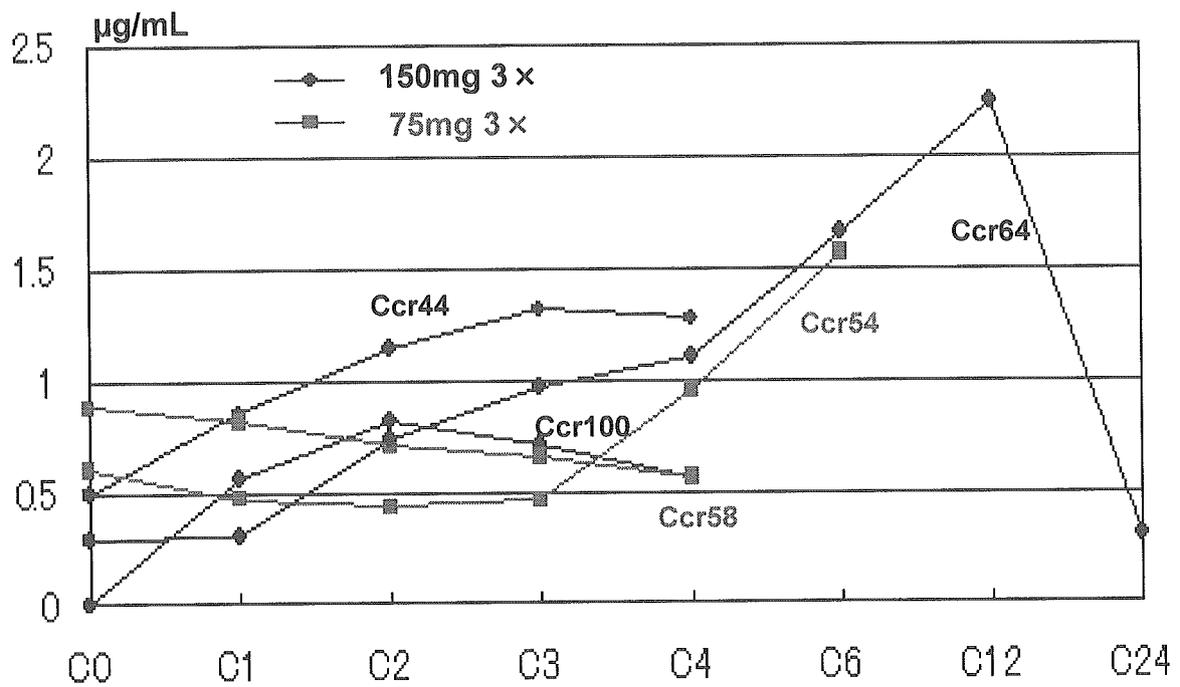


図5 ミゾリビン3分割内服における血中濃度

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

「ループス腎炎における糸球体病変に対するフラクタルカイン発現および
CD16 陽性単球浸潤の関与」

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 中谷公彦, 吉本宗平, 椎木英夫, 斎藤能彦
奈良県立医科大学第1内科

研究要旨

ループス腎炎に対するフラクタルカイン(Fkn)とCD16陽性単球(CD16+Mo)浸潤の関与についてヒト腎生検標本を用いて検討した。対象はSLEと診断され、腎生検を施行しえた96例である。WHOループス糸球体腎炎の分類により、対象を3群（WHOI/II/IV）に分類し、腎糸球体でのFkn発現とCD16+Mo浸潤の程度を免疫組織学的手法およびLCMとreal-time PCR法を用い検討した。Fkn発現とCD16+Mo浸潤はWHOIV型で有意に上昇していた。またFkn発現の程度とCD16+Mo浸潤数は有意な正相関を示した。ループス腎炎、特に管内増殖型糸球体腎炎の進展にFknおよびFknを介し浸潤したCD16+Moが関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

ループス腎炎、特に管内増殖型糸球体腎炎(ループス腎炎 WHOIV 型)では、糸球体内への炎症細胞浸潤が著明であり、炎症細胞浸潤がループス腎炎の増悪因子である。糸球体内への炎症細胞浸潤には様々な接着分子やケモカインが関与していることが示唆されている。今回、ケモカインの一つであるフラクタルカイン(Fkn)に焦点を当て、ループス腎炎の発症・進展に対する関与について検討する。また、フラクタルカインのターゲット細胞と報

告されている CD16 陽性単球 (CD16+Mo)の糸球体内への浸潤とループス腎炎の病像との関係についても検討する。

B. 研究方法

対象は、当科でSLEと診断され、腎生検を施行しえた96例である（男性15例、女性81例、平均年齢34.05±13.5歳）。対象をWHOループス糸球体腎炎の分類に従いI型(9例)、II型(45例)、IV型(42例)の3群に分類した。糸球体内Fkn発現は、抗ヒトFkn抗体(R&D

社)で免疫染色を施行し、その発現程度を評価した。さらに、Laser capture microdissection (LCM) 法を用い、糸球体病変での Fkn の mRNA 発現量を real-time PCR 法で定量解析した。糸球体内 CD16+Mo 数は、抗ヒト CD16 抗体(DAKO 社)で免疫染色を施行し、陽性細胞数を測定した。さらに、腎生検時の臨床検査所見と糸球体内 CD16 陽性細胞数との相関を検討した。

(研究の倫理面への配慮)

腎生検の際には、血清および病理検体を研究目的に使用する可能性を説明し、書面で同意を取得した。研究内容に関しては、本学 IRB にて承認されている。

C. 結果

1. ループス腎炎での Fkn 発現

Fkn は糸球体メサンギウム域および係蹄壁で発現が認められた。また発現の程度は、WHO I 型や II 型に比し有意に IV 型で高かった。LCM による Fkn mRNA 発現量の解析でも IV 型で発現量は有意に高かった。しかし、II 型は、I 型に比し Fkn 発現の有意な上昇は認められなかった。

2. ループス腎炎での糸球体内 CD16+Mo 数

糸球体内の CD16+Mo は、WHO I 型や II 型に比し、IV 型で有意に増加していた (WHO I/II/IV: 0.67 ± 0.42 , 1.08 ± 0.78 , 3.5 ± 4.33)。

3. 糸球体内 Fkn 発現と CD16+Mo 数との相関

糸球体内での Fkn 発現の程度と

CD16+Mo 数は有意な正相関を認めた ($r=0.32$, $p=0.03$)。

4. 糸球体内 CD16+Mo 数と臨床検査所見との相関

糸球体内 CD16+Mo 数は蛋白尿 ($r=0.29$, $p<0.01$)、血清抗 DNA 抗体価 ($r=0.17$, $p=0.01$)、Immune complex (IC)($r=0.29$, $p<0.01$)と有意な正相関、また血清補体価($r=-0.34$, $p<0.01$)、血清アルブミン値($r=-0.27$, $p<0.01$)とは有意な負相関を示した。

D. 考察

Fkn は、膜結合型蛋白と可溶型蛋白と 2 種類の性格を持つことで接着分子としての機能も有する新しいケモカインである。腎炎との関連も多く報告されている。今回、ループス腎炎に対する Fkn の関与を明らかにした。ループス腎炎、その中でも管内増殖型糸球体腎炎(WHOIV 型)に対する Fkn の関与が示唆された。単球の中で CD16+Mo は、proinflammatory cytokine をより強く産生し、炎症の key molecule として作用するとして注目されている。さらに、最近、CD16+Mo は、Fkn レセプターをより強く発現することで、Fkn により遊走されやすいことが報告された。今回、我々は、ループス腎炎での CD16+Mo 浸潤についても検討した。WHOIV 型で糸球体内への CD16+Mo 浸潤数が有意に多く、さらに Fkn 発現と CD16+Mo 浸潤は有意な正相関を示した。また、糸球体内の CD16+Mo 浸潤数は SLE の活動性と有意な正相関を示した。つまり、ループス腎炎では、

管内増殖型糸球体腎炎の発症・進展に対し, Fkn を介した CD16+Mo の浸潤が関与する可能性が示唆された. 今後は, 動物実験モデルを用い, 糸球体病変に対する CD16+Mo や Fkn の経時的な関与を解析するとともに, Fkn がループス腎炎の治療ターゲットとなり得るかを検討する必要がある.

E. 結論

ループス腎炎, 特に管内増殖型糸球体腎炎で Fkn の発現が有意に高かった. また, 糸球体内 CD16+Mo は, 管内増殖型腎炎で有意に増加しており, Fkn を介した CD16+Mo の浸潤がループス腎炎の進展に関与する可能性が示唆される.

F. 健康危険情報

特記事項はない

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

投稿準備中

2. 学会発表

1) 中谷公彦, 吉本宗平, 藤井博司, 寺田美穂, 岩野正之, 椎木英夫, 能勢真人, 斎藤能彦

ループス腎炎におけるフラクタルカインの関与

第 46 回日本腎臓学会学術総会, 2003

年

2) K. Nakatani, S. Yoshimoto, H. Fujii, M. Terada, M. Nagasaki, M. Iwano, H. Shiiki, Y. Saito, M. Nose

Contribution of fractalkine expression to the development of experimental lupus nephritis

World Congress of Nephrology(WCN) International Society of Nephrology 17th congress, 2003.

3) 吉本宗平, 中谷公彦, 浅井修, 赤井靖宏, 西野俊彦, 椎木英夫, 岩野正之, 能勢真人, 斎藤能彦

ループス腎炎における CD16 陽性細胞の糸球体病変への関与

第 47 回日本腎臓学会学術総会, 2004 年

4) 吉本 宗平, 中谷 公彦, 浅井修, 長谷川 均, 岩野 正之, 原田 幸児, 赤井 靖宏, 西野 俊彦, 椎木 英夫, 能勢 真人, 斎藤 能彦

Involvement of fractalkine in proliferative lupus nephritis

第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005 年

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

「蛋白尿関連サイトカインによるヘパラン硫酸硫酸転移酵素の発現変化」

研究協力者 佐藤博、中山謙二、杉浦章、名取泰博*
(東北大学病院腎・高血圧・内分泌科、*国立国際医療センター)

研究要旨

ヘパラン硫酸 (HS) プロテオグリカンはその側鎖硫酸基により糸球体基底膜において荷電選択性を規定している。この硫酸化はHS硫酸転移酵素群に制御されるが、蛋白尿関連メディエーター刺激がこれら酵素発現に与える影響を培養ラット糸球体上皮細胞を用いて検討したところ、IL-13、IL-10等のTh2サイトカインおよびアンジオテンシンIIにより硫酸転移酵素の発現が低下することが確認され、この変化がcharge barrierの破綻に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヘパラン硫酸 (HS) プロテオグリカンはその側鎖硫酸基により糸球体基底膜において荷電選択性を規定している。この硫酸化は、硫酸化されていない2糖繰り返し構造に対するN-deacetylase/N-sulfotransferase-1 (NDST-1)によるグルクロン酸の脱アセチル化および硫酸化から始まり、C5-epimerase、2-O-sulfotransferase (2-OST)、6-OST、3-OSTの順に酵素反応が進行して硫酸化が行われる。また、蛋白尿に関連するメディエーターとしてTh2サイトカイン、アンジオテンシンII (AII)などが知られているが、これらとHS硫酸化機構が何らかの相互作用を有することが想定されている。我々はすでにラットネフローゼモ

デルにおいてHS硫酸化のkey enzymeであるNDST-1およびN-硫酸化HSが減少することを報告しているが(J Lab Clin Med, 2004)、今回、その機序の詳細を明らかにするために、蛋白尿発現に関わる各種メディエーター刺激により、NDST-1およびアンチトロンビンIII結合ドメイン形成に関与する3-OST-1の発現がどのように変化を検討した。

B. 研究方法

培養ラット糸球体上皮細胞(Yamabe H, et al: Nephrol Dial Transplant, 8: 519, 1993)に、Th2型サイトカイン、ラットIL-13、IL-4、IL-10、およびアンジオテンシンII (AII)等をメディ

ウム添加して刺激し、一定時間後に RNA を回収して、NDST-1 および 3-OST-1 の mRNA の発現の変化を定量的 RT-PCR にて測定した。

C. 結果

IL-13 刺激 24hr 後の NDST-1 mRNA 発現は用量依存性に低下した (IL-13 10ng/ml で $73.2 \pm 7.8\%$ of control、 $p < 0.05$)。4 hr では有意な変化は見られなかった。3-OST-1 mRNA は 4 hr、24hr とともに不変であった。

別の Th2 サイトカインである IL-10 の刺激でも、24hr で NDST-1 mRNA 発現低下が見られた (IL-10 100ng/ml で $77.3 \pm 9.0\%$ of control、 $p < 0.05$)。

AII 刺激では 4 hr で有意に NDST-1 mRNA の発現低下が見られた ($10^{-6}M$ で $81.5 \pm 10.2\%$ of control、 $p < 0.05$)。

他の炎症性メディエーターとして TNF- α 、LPS、IL-1 beta にて刺激を行ったが、NDST-1 mRNA の変化は見られなかった。Th2 サイトカインであり IL-13 と一部レセプターを共有する IL-4 での検討では、NDST-1 mRNA の変化は見られなかった。また、いずれの刺激においても 3-OST-1 mRNA の発現に変化はなかった。

D. 考察

今回の結果から IL-13、IL-10 等の Th2 サイトカインおよび AII が、硫酸転移酵素の発現変化を介して charge barrier の破綻に寄与する可能性が示唆された。その一方、今回用いた刺激では 3-OST-1 mRNA に変化は見られず、

NDST-1 とは別の調節機構を有すると考えられた。

E. 結論

IL-13、IL-10 等の Th2 サイトカインおよび AII による蛋白尿発現に、硫酸転移酵素の特異的制御を介した HS 硫酸化減少が関与する可能性がある。

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

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

杉浦章、中山謙二、許紅蘭、佐藤寿伸、佐藤博、名取泰博、伊藤貞嘉：ヘパラン硫酸硫酸転移酵素の蛋白尿関連サイトカインによる発現変化。第 48 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2005

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(MN)における肥満の影響」

研究協力者 西 慎一¹⁾
今井直史²⁾、井口清太郎²⁾
Alchi Bassam²⁾、上野光博²⁾、下条文武²⁾

新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 助教授¹⁾
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学²⁾

研究要旨

肥満年齢である中高年に膜性腎症(MN)は好発する。肥満は腎傷害に関与する因子として注目されている。1995年から2004年までに原発性MNと診断された318例を対象とし、肥満がMNに及ぼす影響を検討した。肥満群(BMI>25)115例(36.2%)と非肥満群203例(63.8%)で比較すると、尿蛋白量、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪は肥満群が有意に高値であった。尿蛋白量とBMIには有意な正相関が認められた。しかし、尿蛋白量を従属因子、BMIを含む他の因子を独立因子として重回帰分析を施行すると、BMIは独立寄与因子として判定されなかった。肥満は尿蛋白量の増悪因子と目されているが、多変量解析では肥満は尿蛋白量の増悪因子とは判断されない。むしろ肥満は、MNにおける低蛋白血症抑制効果があると判断された。

A. 研究目的

原発性糸球体腎炎の一つである膜性腎症(MN)の臨床的特長として、好発年齢が中高年齢層に集中することが挙げられる。一方、中高年齢層には肥満症例が増加することが、近年の社会的問題となっている。また、肥満は生活習慣病あるいはメタボリックシンドロームの根幹を成す病態であり、様々な臓器障害の引き金になると考えられている。

肥満に伴う腎障害の報告は、1974

年のWesisingerら¹⁾の報告に始まる。彼らはネフローゼ症候群を呈する4人の肥満症例に腎生検を施行したところ、FSGS様所見が認められたことから、肥満関連腎症の存在を指摘した。また、1985年に、Wesonら²⁾は体重200Kgを超える肥満症例に合併するネフローゼ症候群が、100Kg以上に及ぶ食事療法に成功したところ、同時にネフローゼ症候群もほぼ完全寛解状態になったことを報告した。この事実は、肥満に伴う腎血行動態が尿蛋白の

出現に深く関与している可能性を示唆している。

私たちは、以上の背景事実から、膜性腎症における肥満症例の実態と、肥満が膜性腎症に及ぼす影響の有無について調査を実施した。

B. 研究方法

1995年から2004年までに、新潟大学医歯学総合病院および関連病院で腎生検を受けた3200例の内、原発性MNと診断された318例を対象とした。腎生検に関しては患者個々よりインフォームドコンセントを得た上で実施された。肥満の定義は、腎生検時の身長と体重より求めた body mass index(BMI)を元に、BMIが25以上を肥満とした。腎生検時の臨床データとして、年齢、血圧、尿蛋白量、腎機能(クレアチニンクリアランス)、血液データとして、クレアチニン、尿酸、総蛋白量、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪の値を検討した。

まず、肥満群と非肥満群に分け、これら腎生検時の臨床データの平均値を比較した。また、肥満と臨床検査値との間で多変量解析を施行し、肥満と有意に関連する因子を求めた。更に、尿蛋白量と相関する因子を単変量で解析した後、尿蛋白量を従属因子、BMIを含むその他の臨床検査値を独立因子として、重回帰分析を施行し多変量解析を実施した。

(研究の倫理面への配慮)

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

対象症例である318例の原発性MNの内、BMI 25以上の肥満症例は115例(36.2%)であった。臨床検査値を非肥満例203例(63.8%)と比較すると、尿蛋白量、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪の平均値は肥満群が有意に高値であった(表1)。一方、年齢、クレアチニンクリアランス(Ccr)、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミンに関しては、両群の間で平均値に有意差は認められなかった(表1)。

尿蛋白量と他の因子との相関を検討した結果では、尿蛋白量とBMIの間には有意な正相関が確認された。この他、年齢、血圧、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪との間には有意な正相関が検出された。また、総蛋白、アルブミンとの間には、有意な負の相関が検出された(表2)。

次に、尿蛋白量を従属因子、年齢、BMI、血圧、Ccr、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミンを独立因子とした重回帰分析では、尿蛋白量に対してCcr、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミンが独立した関連因子であったが、BMIは独立した関連因子として判定されなかった。

D. 考察

肥満は糸球体腎炎においては、尿蛋白量の増悪因子と注目されている。その機序としては、肥満が糸球体濾過量の増加、あるいは糸球体内高血圧の悪化に関与するためと推測されている³⁾。MNを有する対象症例における単偏量解析では、肥満群の尿蛋白量が有意に多く($p < 0.0001$)、尿蛋白量とBMIの間には有意な正相関($p < 0.045$)が認められた。これらの結果からは、肥満はMN症例の尿蛋白量を増加させる傷害因子と考えられた。

尿蛋白量を従属因子、BMIを含む他の臨床検査値を独立因子とした多変量解析では、BMIは尿蛋白量に対する独立寄与因子としては判定されなかった(表3)。この多変量解析の結果を鑑みると、一概に、肥満はMN症例の尿蛋白量を増加させる傷害因子として判定することはできない。肥満群の臨床検査値をみると、肥満群の尿蛋白量は、 4.1 ± 3.3 g/dayで、非肥満群のそれは 3.1 ± 2.6 g/dayと、約1g/dayの平均値の差がある。にもかかわらず、血中の総蛋白とアルブミンに関しては、両群の間に有意差は確認されない。従って、肥満はMNにおいて低蛋白血症抑制効果があると判断された。更に、Ccrとクレアチニンにも有意差はなく、両群の間に腎機能障害の差はないと判断された。仮に、尿蛋白量をBMIで除して補正尿蛋白量に変換すると、両群間の補正尿蛋白量には有意差は認められなかった。

これらの事実から、肥満群では生体

内の、特に肝臓での蛋白合成が亢進していることが示唆され、肥満傾向により尿蛋白量は多くなるものの、慢性糸球体腎炎あるいはネフローゼ症候群に対する腎傷害因子とは言えないと判断された。

E. 結論

MN症例に関する横断的解析では、肥満はMN症例の尿蛋白量を増加させる傾向があるが、慢性糸球体腎炎あるいはネフローゼ症候群に対する腎傷害因子とは言えない。今後の課題として、肥満例、非肥満例の腎機能予後を継続的に観察し、両群に差が生じないか、縦断的解析を試みる必要があると思われた。

参考文献

1. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS : The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 4 : 440-447, 1974
2. Wesson DE, Kurtzman NA, Frommer JP : Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* : 40 :235-237, 1985
3. Stokholm KH, Brochner-Mortensen J, Hoiland-Carlsen PF: Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* : 4 :57-63, 1980

F. 健康危険情報

この研究においては、特記すべきこ

となし。

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) 西 慎一、下条文武・アミロイド腎症・ネフローゼ症候群のすべて・腎と透析・59・542-546・2005
- 2) Nishi S, Imai N, Alchi B, Iguchi S, Ueno M, Fukase S, Mori H, Arakawa M, Saito K, Takahashi K, Gejyo F・The morphological compensatory change of peritubular capillary network in chronic allograft rejection.・Clin Transplant・;19 Suppl 14:7-11・2005

2. 学会発表

- 1) 西 慎一、上野光博、今井直史、井口清太郎、深瀬幸子、森 穂波、Alchi Bssam、下条文武・血栓性微小血管障害(Thrombotic microangiopathy :TMA)の病理・第48回日本腎臓学会・2005
- 2) 西 慎一、謝 院生、今井直史、井口清太郎、上野光博、下条文武・扁桃摘出術とIgA腎症の長期予後について・日本咽頭喉頭学会・2005

表1. 膜性腎症における肥満群と非肥満群の臨床成績の比較 (n=318)

		肥満群 (n=115)	肥満群 (n=203)	p 値
年齢	歳	58.5 ± 12.1	60.4 ± 12.0	0.1813
BMI		27.6 ± 2.5	21.8 ± 2.2	<.0001*
収縮期血圧	mmHg	141.2 ± 23.0	131.2 ± 20.5	<.0001*
拡張期血圧	mmHg	82.6 ± 14.1	76.6 ± 12.1	<.0001*
尿蛋白量	g/day	4.1 ± 3.3	3.1 ± 2.6	0.0025*
Ccr	ml/min	93.1 ± 31.4	88.9 ± 34.1	0.3097
クレアチニン	mg/dl	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.4	0.7676
尿酸	mg/dl	6.0 ± 1.5	6.1 ± 7.0	0.8811
総コレステロール	mg/dl	299.5 ± 98.1	275.5 ± 92.8	0.0327*
中性脂肪	mg/dl	222.4 ± 116.7	163.7 ± 83.2	<.0001*
総蛋白	g/dl	5.6 ± 1.1	5.8 ± 3.4	0.4475
アルブミン	%	52.7 ± 8.8	51.4 ± 10.1	0.2789

* <0.05

表2. MN 症例における尿蛋白量と他の臨床検査成績との関連 (n=318)

	相関係数	p値
尿蛋白量 vs. 年齢	0.133	0.0212*
尿蛋白量 vs. BMI	0.118	0.0450*
尿蛋白量 vs. 収縮期血圧	0.152	0.0094*
尿蛋白量 vs. 拡張期血圧	0.180	0.0021*
尿蛋白量 vs. Ccr	-0.087	0.1410
尿蛋白量 vs. クレアチニン	0.156	0.0067*
尿蛋白量 vs. 尿酸	0.098	0.0914
尿蛋白量 vs. 総コレステロール	0.504	<.0001*
尿蛋白量 vs. 中性脂肪	0.296	<.0001*
尿蛋白量 vs. 総蛋白	-0.147	0.0122*
尿蛋白量 vs. アルブミン	-0.419	<.0001*

*<0.05

表3. 尿蛋白量に対する臨床検査値の寄与 (重回帰分析) (n=318)

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値
年齢	0.020	0.015	0.078	1.306	0.1929
BMI	0.057	0.047	0.065	1.214	0.2261
収縮期血圧	0.003	0.009	0.020	0.286	0.7749
拡張期血圧	-0.001	0.016	-0.003	-0.042	0.9664
Ccr	0.018	0.006	0.204	3.148	0.0019*
クレアチニン	2.266	0.636	0.237	3.565	0.0004*
尿酸	-0.011	0.107	-0.006	-0.099	0.9210
総コレステロール	0.005	0.002	0.155	2.325	0.021*
中性脂肪	0.004	0.002	0.144	2.489	0.0135*
総蛋白	-1.026	0.171	-0.371	-5.992	<.0001*
アルブミン	-0.060	0.021	-0.176	-2.876	0.0044*

*<0.05

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

「小児難治性ネフローゼ症候群の多施設共同研究」

研究協力者 本田 雅敬
東京都立八王子小児病院 副院長
共同研究者 濱崎 祐子
都立清瀬小児病院 腎内科

研究要旨

1997年より頻回再発型ネフローゼ症候群に対し、サンディミュンを使用しシクロスポリンを2年投与した結果では、トラフレベル60～80ng/ml群が有意に再発を減少させ腎毒性も認めなかった。2001年から2005年まではネオラルを使用し、トラフと再発、AUC0-4と再発、C2値と再発の研究を行った。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では、微少変化群・び慢性メサンギウム増殖にはネオラル+プレドニン、巣状糸球体硬化症にはメチルプレドニゾンパルス+ネオラルを使用し、2年間の治療での寛解率および安全性を検討した。

A. 研究目的

頻回再発型に対してシクロスポリンの用量調節をトラフで行うネオラル療法の効果・安全性を検討する。また、ステロイド抵抗性を示す微少変化群(MCNS)、び慢性メサンギウム増殖(DMP)、および巣状糸球体硬化症(FSGS)に対するネオラル、ステロイドパルス療法の効果、安全性を検討する。

B. 研究方法

<頻回再発型>

1) プレドニン：

2.0mg/kg/日 分3 4週間

2.0mg/kg 隔日投与 2週間

1.0mg/kg 隔日投与 2週間

0.5mg/kg 隔日投与 2週間で中止

2)ネオラル：ス剤で寛解導入後

最初の6ヶ月は血中トラフレベル80-100ng/ml，以後の18ヶ月は60-80ng/ml（計24ヶ月）。

<ステロイド抵抗性>

1)プレドニン：

1.0mg/kg/日 分3 4週間

1.0mg/kg 隔日投与 5週目から12ヶ月まで

2年目はステロイドオフとする。

2)ネオラル：トラフレベルで調節

1-3ヶ月 120-150ng/ml

4-12 ヶ月 80-100 ng/ml
13-24 ヶ月 60-80 ng/ml

FSGS のみステロイドパルス療法 (MPT)を1,2,5,9,13週に行う。

3)MPT：メチルプレドニゾロン 30mg/kg/doze(max.1g), 3日間

(研究の倫理面への配慮)

C. 結果

<頻回再発型>

症例：64例(男51例,女13例)

年齢：5.9±3.7歳

2年間終了した31例において,再発なし20例,再発あり11例.再発回数は,1回4例,2回1例,3回4例,4回2回であった.

再発はトラフ, C2, AUC0-4 全てと相関がなかった.

またシクロスポリンによる腎障害を3例(18.8%)に認めたがいずれも軽微であった.

<ステロイド抵抗性>

登録症例：47例(男28例,女19例)

分析症例：31例(男17例,女14例)

年齢：平均4.2歳(1.0~15.0歳)

組織：MCNS 19例, DMP 4例, FSGS 8例

治療後12ヶ月時：

寛解(完全+不完全) 88.5%

ネフローゼ 11.5%

治療後24ヶ月時：

寛解(完全+不完全+感受性 NS+頻回再発 NS) 88.3%

ネフローゼ 5.9%

末期腎不全 5.9%

シクロスポリンによる腎障害を,1例(6.7%)に認めた.

D. 考察

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する2年間のネオーラル投与は,サンディミュン同様有効であり投与期間中の再発回数を有意に減らした.しかし腎毒性が18.8%に見られており,いずれも軽微であったが今後検討を要する.

次に,ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は末期腎不全に陥るリスクがあり,予後不良と考えられている.現在まで確立した治療はないが,今回行った治療では12ヶ月後の寛解率88.5%,24ヶ月後の寛解率88.3%と良好な結果が得られた.副作用・有害事象では,1例に敗血症・DIC・MOFと重篤なものが見られたため慎重を要するが,その他には重篤となるものはなく安全に行えると考えられた.シクロスポリンによる腎障害の発症頻度は低かった.

E. 結論

シクロスポリン(ネオーラル)投与により,頻回再発型ネフローゼ症候群の再発回数は明らかに減少した.

また,ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するMPT,シクロスポリン療法は有効と考えられた.組織型により治療を選択する必要があるか否かは今後の課題である.

F. 健康危険情報

<頻回再発型>

多毛 13 例, 歯肉肥厚 6 例, 帯状疱疹 1 例, ALP 上昇 1 例

<ステロイド抵抗性>

多毛 15 例, 脱毛 2 例, 歯肉肥厚 1 例, 緑内障 2 例, 白内障 1 例, 高血圧 2 例, 除脈 2 例, 肥満 2 例, 満月様顔貌 1 例, にきび 1 例, 高脂血症 1 例, CK 上昇 1 例, 一過性 ALP 上昇 1 例, 肺炎 1 例, 敗血症・DIC・MOF 1 例

G. 知的所有権の出現登録状況

H. 研究発表

1. 論文発表

松山健, 清水マリ子, 中條綾, 五月女友美子, 田中百合子, 池田昌弘, 本田雅敬

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を合併したコレステリルエステル移送蛋白欠損症の 5 歳女児例

小児科臨床, 2005, 58: 377-380

長谷川理, 本田雅敬, 池田昌弘

小児期 MPGN type-I の過去 30 年間における臨床像の変化

日腎会誌, 2005, 47(2): 107-112

矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓
特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査

日本小児科学会誌, 2005, 109: 775-779

吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西

浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ

小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」

小児会誌, 2005, 109: 1066-1075

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N.

Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome.

Kidney Int. 2005 Apr;67(4):1248-55

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M

Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome

Pediatr Nephrol, 2005, 20: 910-913

2. 学会発表

池田昌弘・頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオーラルの効果と安全性・第 4 回 小児難治性腎疾患治療研究会総会・2005 年

濱崎祐子・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるステロイドパルス治療＋ネオーラル, ネオーラル療法の効果と安全性・第 4 回 小児難治性腎疾患治療研究会総会・2005 年

矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川來, 大橋靖雄, 飯島一誠, 佐々木聡, 服部新三郎,

吉川徳茂, 本田雅敬

頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオオーラル AUC0-4hr のロジスティック回帰モデルによる再発率予測と食前投与 C2 目標値設定

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 金堀瑞穂, 永迫博信, 仲田晴子, 本田雅敬

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する高用量 Mizoribine 療法の再発抑制効果と安全性

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

濱崎祐子, 永迫博信, 金堀瑞穂, 仲田晴子, 後藤美和, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

シクロスポリン(CsA)で寛解したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における CsA 中止後の再発と CsA 感受性の変化

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

中西浩一, 本田雅敬, 池田昌弘, 服部新三郎, 佐々木聡, 吉川徳茂,

小児難治性腎疾患治療研究会

小児ステロイド感受性突発性ネフローゼ症候群(SSNS)の長期予後

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

佐古まゆみ, 中西浩一, 矢田菜穂子,

尾鼻美奈, 星井桜子, 和田尚弘, 里村

憲一, 池田昌弘, 本田雅敬, 吉川徳茂

日本人先天性ネフローゼ症候群 12 例における CD2AP 遺伝子の検索

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

本田雅敬

難治性ネフローゼ症候群の治療 (小児)

第 48 回日本腎臓学会学術総会(教育講演), 横浜, 2005 年 6 月

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

「ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者への
シクロスポリン A 併用の有用性」

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

共同研究者 伊藤 謙、藤田宜是、里村厚司

日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門

研究要旨

ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者はプレドニゾロン（PSL）量を容易に減量できないでいる。そして、常に頻回再発の危険性を内在している。今回、この群へのシクロスポリン A(CYA)併用効果を検討した。当院外来通院中で3ヶ月以上 CYA 併用歴のあるネフローゼ症候群患者 16 例全例を検討した。内訳は頻回再発型 4 例、ステロイド抵抗性 3 例、ステロイド依存性 9 例であった。CYA 併用後 3 ヶ月目から 2 年目までの PSL 最小量と、CYA 併用開始直前に起こった再発時の PSL 量を各群で比較した。頻回再発型では 4 例全例、ステロイド抵抗性では 3 例中 1 例、ステロイド依存性では 9 例中 8 例で PSL を減量できた。ステロイド依存性の患者にも CYA 併用の価値があることが示唆された。

A. 研究目的

プレドニゾロン(PSL)は、ネフローゼ症候群の治療の中心的な役割を担っている。今日では免疫抑制薬も使われるようになってきている。その一つである CYA も頻回再発型およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療に認可され各医療施設で利用されている。ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者も PSL 維持量を容易に減らす事ができず、頻回再発の危険性を常に内在している。今回、この群の患者に

対しての CYA 併用効果について検討した。

B. 研究方法

外来通院中で 3 ヶ月間以上の CYA 併用歴のあるネフローゼ症候群患者は、合計 16 例であった。内訳は頻回再発型 4 例、ステロイド抵抗性 3 例、ステロイド依存性 9 例であった。ネフローゼ症候群への CYA 併用期間は 2 年間以内を目安としている。したがって、併用開始後 3 ヶ月目から 2 年目ま