

での期間に着目した。この期間中の PSL 最小投与量と CYA 併用開始直前の再発時 PSL 投与量とを比較した。

### C. 結果

1) 16 例全体で、男性 11 例と女性 5 例、年齢  $39 \pm 13$  歳、組織型に関しては微小変化型 13 例、メサンギウム増殖性糸球体腎炎 1 例、膜性増殖性糸球体腎炎 1 例、腎生検未施行例は 1 例だった。CYA 初回投与量の平均は  $102 \pm 33$ mg/日、再発による増量前の PSL 量は  $15.8 \pm 7.3$ mg/日、併用後の PSL 最小量は  $11.5 \pm 7.1$ mg/日であった。

2) ステロイド抵抗性の 3 例

メサンギウム増殖性糸球体腎炎の患者は再発時 PSL 量が 25mg/日で、併用後 PSL 最小量が 7.5mg/日となった。膜性増殖性糸球体腎炎の患者では PSL 最小量が 10mg/日から 15mg/日となった。腎生検未施行の患者は 30mg/日から減量できなかった。

3) 頻回再発型の 4 例

4 例とも微小変化型であった。患者 1 は、再発時 PSL 量 20mg/日が併用後 PSL 最小量 5mg/日となった。患者 2 は 17.5mg/日から 3mg/日となった。患者 3 は 25mg/日から 17.5mg/日となった。患者 4 は 12.5mg/日から 7.5mg/日となった。

4) ステロイド依存性の 9 例

9 例とも微小変化型であった。患者 5 は、再発時 PSL 量 10mg/日から併用後 PSL 最小量 10mg/日となった。患者 9 は 17.5mg/日が 15mg/日となった。患者 10 は 10mg/日から 5mg/日となった。患者 11 は 5mg/日から 10mg/日となった。患者 12 は 20mg/日から 19mg/日となった。患者 13 は 5mg/日から 2.5mg/日となった。患者 14 は 15mg/日から 12.5mg/日となった。患者 15 は 20mg/日から 15mg/日となった。患者 16 は 10mg/日から 10mg/日となった。

### D. 考察

ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者は、常に頻回再発をきたす危険性を内在しており、今回、この群に対する CYA 併用を試みた。9 例の CYA 併用以前の PSL 維持量は、併用直前の再発時 PSL 投与量よりも多い量であるので、9 例中 8 例で PSL 減量効果があった。今回、CYA 併用開始の時期、投与方法、投与量が一定していなかった。そして、対象症例数も少なかった。今後症例数を増やし検討する必要がある。

### E. 結論

CYA は、ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に関しても PSL 減量効果があり、併用を試みる価値があることが示唆された。

### 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

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

### 2. 学会発表

- 1) 伊藤 謙、藤田宜是、里村厚司、松本紘一：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併用の有用性、第 35 回日本腎臓学会東部学術大会、新潟、2005.10 (日本腎臓学会誌 47: 741、2005)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 年目までの期間に着目した。この期間中の PSL 最小投与量と CYA 併用開始直前の再発時 PSL 投与量とを比較した。

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

「Single Center におけるネフローゼ症候群の実態調査」

研究協力者 御手洗哲也、松村治、吉川賢、野入千絵  
埼玉医科大学総合医療センター 腎高血圧内科 教授

**研究要旨** 1997年1月から2005年5月までの入院総患者を対象に、Single centerでのネフローゼ症候群の実態調査を行った。年齢別に解析すると、膜性腎症は40歳以降に増加するが、70歳以降では減少する傾向にあった。高齢者ネフローゼ症候群は原因疾患が多彩であることが確認された。MCNSの頻回再発例は小児に比べて頻度が低く、再発回数は30歳以上では30歳以下の症例に比べて少ないことから、再発には年齢的な要因が関与することが示唆された。

**A. 研究目的**

我々はこれまでネフローゼ症候群に対するシクロスポリン（CSA）の投与量・投与法を決める上でAUC<sub>0-4</sub>の測定やC<sub>2</sub>モニタリングの有用性を報告してきた。本年度は、Single centerにおけるネフローゼ症候群の実態を調査し、問題点を整理する。

**B. 研究方法**

1997年1月から2005年5月までの入院総患者の中からネフローゼ症候群を抽出し、入院患者に占める割合、腎生検で確認された原因疾患、原因疾患の年齢分布等を解析した。さらに、経過観察が可能であった微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）に関して、再発頻度を年齢別、年代別に解析した。（研究の倫理面への配慮）

本研究はすでに腎生検とネフロー

ゼ症候群の治療を行った症例の後向調査であり、腎生検実施時に得た同意書に記載されている臨床研究に関する包括的同意の範囲内で実施された。

**C. 結果**

1997年1月から2005年5月までの入院総数sに対して、ネフローゼ症候群の占める割合は毎年10%前後であった。初回入院、再入院を含め、ネフローゼ症候群と診断された281例の解析では、男女差はなく（M:F=143:138）、年齢は5～82歳（平均44.7±18.9歳）であった。原因疾患は微小変化型（MCNS）：80例、巣状糸球体硬化症（FSGS）：30例、膜性腎症（MN）：64例、IgA腎症：23例、HCV腎症を含む膜性増殖性腎炎（MPGN）：13例、ループス腎炎：24例、糖尿病性腎症：10例、その他29例であった。年齢別

に見ると MCNS は若年者に多く、40 歳以降では 20%以下であった。一方、MN は 40 歳以降に増加するが、70 歳以降では反対に減少していた。70 歳以上の高齢者ネフローゼ症候群では原因疾患が多彩であり、IgA 腎症や MPGN が 25%と増加していた。経過観察可能な成人の MCNS 65 例について再発回数を検討した結果、頻回再発例は 11 例 (17%) に認められたが、無再発例が 42%であり、30 歳未満 (34 例) の 26%に対して 30 歳以上 (31 例) では 59%で、明らかに年齢差が認められた。

#### D. 考察

最近、糸球体疾患の頻度に関していくつかの報告 (Kidney Int 66:898,2004) があるが、論文の中で日本の施設から報告されている原因疾患の頻度と当センターのみの Single center での頻度は大差がなかった。MCNS の頻度を見ても韓国では日本に比べて著しく高く、一方欧州各国では日本に比べて少ない。腎生検の適応の問題もあるが、疾患頻度の人種差については国際的な視野での検討が必要と思われる。年齢別の疾患頻度に関して、Nair らは 80 歳以上の超高齢者で MCNS が増加し、MN が減少することを示している (Am J Kidney Dis 44:618, 2005) が、本研究でも 70 歳以上で MN が減少する傾向にあった。MCNS では再発が問題になるが、当センターの MCNS 症例で、再発の実態を調査した。小児の MCNS は頻回再発例が多いが、成人では小児

より少なく、治療方法が同じである Single center で検討すると、30 歳以上では 30 歳以下の症例に比べて再発回数が有意に少ないことから、再発には年齢的な要因が関与することが明らかになった。

#### E. 結論

1. 成人ネフローゼ症候群の原因疾患別頻度は他施設からの報告と比べて大差はなかった。
2. 膜性腎症は 70 歳以降で減少する傾向にあった。
3. 高齢者のネフローゼ症候群は原因疾患が多彩であった。
4. MCNS の再発には年齢的な要因が関与することが示唆された。

#### 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

御手洗 哲也. ネフローゼ症候群、IgA 腎症などの腎疾患におけるステロイド療法

総合臨床 54 巻 7 号: 2033-2039, 2005

御手洗 哲也. 糸球体リモデリングの制御

日本臨床: 64 (増刊号 2; 分子腎臓病学) 54-57, 2006

松村治、御手洗哲也. ネフローゼ症候群; 生活指導—成人

腎と透析臨時増刊号：316-318,2005

2. 学会発表

御手洗哲也. 難治性ネフローゼ症候群  
の治療（成人）

第48回日本腎臓学会総会教育講演

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

「膜性腎症における電顕所見と予後に関する前向き研究」

研究協力者：横山 仁

共同研究者：吉本敬一\*，和田隆志\*，木田寛\*\*

所属：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）

金沢大学腎臓内科\*，国立病院機構金沢医療センター-内科\*\*

研究要旨

特発性膜性腎症の予後と免疫複合体の沈着パターンが重要なかわりを持つことをこれまでに報告したが，この分類に基づいた前向き観察研究を行った．対象と方法：1985年より特発性膜性腎症と診断し，電顕ならびに臨床経過観察を行った77例を解析対象とした．成績：50例が均一型，27例は混合型に分類され，混合型で発症から腎生検までの観察期間が長く，高血圧の合併が高かった．不完全寛解I型への達成率と期間は，均一型で有意に高く，短時間であったが，治療法による差は見られなかった．また，腎機能保持ならびに生命予後は，均一型で良好であった．Cox 比例ハザードモデルにおいて電顕分類均一型は，腎予後ならびに生命予後に対して有意な改善因子であったが，加齢は生命予後に対する不良因子であった．

結論：膜性腎症において電顕観察によって判断された免疫複合体沈着パターンは，前向き観察においても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．さらに，混合型を呈する症例の末期腎不全に

陥る要因として間質病変の進展とこれと関連した炎症性および走化性ケモカインである monocyte chemo-attractant protein-1 とその受容体 chemokine receptor 2 の発現を報告した(4). 今回この電顕分類に基づいた前向き観察研究の臨床成績をまとめた.

## B. 研究方法

1985年から2005年までの間に膜性腎症と診断した77例について電子顕微鏡観察により, 上皮高電子密度沈着物のパターンより均一型と混合型に分類し, 臨床観察を行った. さらに寛解後に再発した6例ならびに寛解が遷延した12例に対して再腎生検を行ない組織型の変化を観察した. 1日尿蛋白1.0g以下の不完全寛解I型への到達率, 腎死あるいは血清クレアチニン値の2倍化率(Primary outcome)ならびに末期腎不全あるいは個体死(Secondary outcome)についてKaplan-Meier法により検討し, さらにこれらに影響する各種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解析した.

## C. 結果と考察

症例背景を表1に示す. 50例が均一型, 27例は混合型に分類され, 混合型で発症から腎生検までの観察期間が長く, 高血圧の合併が高かった. 治療法については, 両群間に差はなかった.

再生検を行った均一型11例のうち寛解後の再発6例はいずれも新たな均一時相の高電子密度沈着物を認めた.

一方, 遷延化した5例では3例が深層型, 2例が混合型へ移行した. 混合型の7例はいずれもI-IV相の沈着物が認められた.

臨床的予後を表2に示す. 均一型で腎機能保持が良好であり, 腎死例はいずれも混合型であった. さらに個体死では, 均一型では早期の感染症死, 混合型では経過中の心血管障害あるいは悪性新生物による死亡が認められた. 不完全寛解I型への達成率と期間は, 均一型で有意に高く, 短時間であったが, 治療法による差は見られなかった. また, 腎機能保持ならびに生命予後は, 均一型で良好であった.

さらにCox比例ハザードモデルにおいて電顕分類均一型は, 不完全寛解I型への達成率(Harazard比5.336, 95%信頼区間2.189-13.0), 腎予後(Harazard比0.165, 95%信頼区間0.32-0.856)ならびに生命予後(Harazard比0.358, 95%信頼区間0.13-0.982)に対して有意な改善因子であったが, 加齢は生命予後に対する不良因子(Harazard比1.083, 95%信頼区間1.028-1.142)であった.

## D. 結論

膜性腎症において電顕観察によって判断された免疫複合体沈着パターンは, 前向き観察においても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) 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

## 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) Sakai N, Wada T, Furuichi K, Iwata Y, Yoshimoto K, Kitagawa K, Kokubo S, Kobayashi M, Hara A, Yamahana J, Okumura T, Takasawa K, Takeda S, Yoshimura M, Kida H, Yokoyama H: Involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 45: 54-65, 2005

2) Higashide T, Wada T, Sakurai M,

Yokoyama H, Sugiyama K: Macular abnormalities and optic disk anomaly associated with a new PAX2 missense mutation. *Am J Ophthalmol* 139: 203-205, 2005

4) 横山仁 : 膜性腎症. 腎疾患・透析最新の治療 2005-2007. 南江堂. 2005, pp88-91

5) 横山仁 : 腎生検病理診断標準化への指針 (日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会編). 2005, 24-30, pp152-155

### 2. 国際シンポジウム/学会報告

1) Hitoshi Yokoyama: Therapeutic approach to pauci-immune crescentic glomerulonephritis in clinical subtypes at onset. International symposium: Immunoglobulin therapy 2005 (Tokyo) 2005.

2) 横山仁, 和田隆志, 高澤和也 : 成人難治性ネフローゼ症候群の治療戦略. 第 35 回日本腎臓学会西部学術大会ワークショップ [長崎] 2005.

3) Hitoshi Yokoyama, Takashi Wada, Kazuya Takasawa, Norihiko Sakai, Akinori Hara, Toshiya Okumura, Shyu-ichi Kaneko (Oral): Etiology and initial therapy define the renal outcome of focal segmental glomerulosclerosis. 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology (Singapore), 2005.

Table 1: Case profiles in the prospective study (1985-2005)

	Idiopathic N=77	Homogenous N=50	Heterogenous N=27	<i>p</i> value
Age, years	55.4 ± 1.4	57.3 ± 1.6	51.9 ± 2.2	NS
Male/Female	50/27	31/19	19/8	NS
After onset, months	22.6 ± 4.8	11.3 ± 2.3	43.6 ± 12.2	p= 0.001
Follow-up, months	71.9 ± 6.4	69.8 ± 8.0	75.7 ± 10.8	NS
Nephrotic state (%)	83.1	86.0	77.8	NS
Hypertension (%)	36.4	24.0	59.3	p= 0.03
Therapy				
No or supportive	14	9	5	] NS
Steroid alone	4	3	1	
Steroid + IS	6	4	2	
IV IG ± steroid	30	15	15	
CyA ± steroids	23	19	4	

IS: immunosuppressive agents, IV IG: intravenous immunoglobulin, CyA: cyclosporine  
NS: not significant

Table 2: Relation between final outcomes and EM classification

Outcome	Cases	EM types	
		Homogeneous	Heterogeneous
Normal renal function	68	48 (96%)	20 (74%)
Renal dysfunction	6	2 (4%)	4 (15%)
Renal failure (ESRF)	3	0 (0%)	3 (12%)
Death	15	8 (16%)	7 (26%)
Infection	4	4 (8%)	0 (0%)
Cardiovascular	4	1 (2%)	3 (11%)
Malignancy	4	2 (4%)	2 (7%)
Others	3	1 (2%)	2 (7%)

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

「糸球体基底膜のグリコサミノグリカンとタンパク透過性に関する検討」

研究協力者：

吉村吾志夫（昭和大学藤が丘病院内科・腎臓 助教授）

共同研究者：

森田 博之（昭和大学藤が丘病院内科・腎臓 講師）

渡辺 励（昭和大学藤が丘病院内科・腎臓 助手）

乾 聖子（昭和大学藤が丘病院内科・腎臓 研究生）

研究要旨

Hspg2（パールカン）の主なるヘパラン硫酸鎖付加部位を除去したノックインマウス Hspg2  $\Delta 3/\Delta 3$  を作製し、Hspg のヘパラン硫酸鎖の糸球体濾過機能における役割を病理組織学的、超微形態学的、免疫組織学・免疫電顕的解析に解析した。Hspg2  $\Delta 3/\Delta 3$  の糸球体ではコンドロイチン硫酸の発現亢進が示唆された。パールカンのヘパラン硫酸鎖は糸球体基底膜の陰性荷電状況と無関係に大量蛋白質の尿中流失を抑制する機能を有すると考えられた。

A. 研究目的

Hspg2（パールカン）のヘパラン硫酸（HS）鎖は糸球体基底膜陰性荷電の分子の実態と考えられる。我々は、Hspg2 第1ドメインのHS鎖付着部位を除去したノックインマウス“Hspg2 $\Delta 3/\Delta 3$ ”を作成した。Hspg2 $\Delta 3/\Delta 3$ は腹腔内BSA大量負荷で野生株マウスに比して尿中のBSA排泄量が有意に増加していた。本研究の目的はこの結果の機序を考察することにあった。

B. 研究方法

1. Hspg2 $\Delta 3/\Delta 3$ の糸球体基底膜の陰性荷電をPEI染色を用いて電顕的に

評価した。2. Hspg2 $\Delta 3/\Delta 3$ 由来の初代培養繊維芽細胞よりパールカンを精製し、コア分子へのグリコサミノグリカン鎖付着状況の生化学的に分析した。グリコサミノグリカン鎖を特異的に消化するヘパリチナーゼ、及び、コンドロイチナーゼで精製パールカン消化した後にコア分子に対する抗体を用いてウェスタンブロッティングを行った。3. 糸球体基底膜におけるHS、CSなどのグリコサミノグリカン組成を各種抗体を用いた免疫染色実験によって解析した。

(研究の倫理面への配慮)

実験動物に外科的処置、及び、安楽死を施す際には余分の苦痛を与えないよう、定法に従って各種の倫理的配慮を行った。

### C. 結果

1. Hspg2 $\Delta$ 3/ $\Delta$ 3 と野生株の間には糸球体基底膜の陰性荷電状況(糸球体の単位長さにおける dot 数)に有意の差を認めなかった。2. 培養繊維芽細胞のグリコサミノグリカン分析では、Hspg2 $\Delta$ 3/ $\Delta$ 3 由来のパールカンで、コア分子にコンドロイチン硫酸鎖が明らかに付着していた。これに対して野生株コントロールではヘパラン硫酸のみが付着していた。3. Hspg2 $\Delta$ 3/ $\Delta$ 3 ではヘパリチナーゼ消化後に出来る  $\Delta$ DiOS of CS を特異的に認識する抗体を用いた免疫染色で糸球体の染色性が増強した。

### D. 考察

我々は単純なかたちで、陰性荷電仮説の是非を問うことは出来なかった。しかしながら、今回の一連の研究結果は Hspg2 の HS 鎖が大量蛋白の尿中流失を抑制する可能性を示している。HS は細胞外基質構成分子と特異結合しており、大量蛋白尿抑制には GBM 陰性荷電量総和でなく正常な GBM 構成分子の assembly が重要な役割を担うであろう。

### E. 結論

パールカンの HS は基底膜の精緻な

分子ネットワーク構築に係わりつつタンパク透過性を制御している可能性が考えられた。

### 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

Morita H, Yoshimura A, Inui K, Ideura T, Watanabe H, et al :Heparan sulfate of perlecan is involved in glomerular filtration. *J Am Soc Nephrol* 16:1703-1710, 2005

#### 2. 学会発表

森田博之、他 2 名：シンポジウム“結合組織疾患—分子基盤と新規治療戦略—” 腎疾患と細胞外基質—パールカンの糖鎖に焦点をあてて。第 37 回日本結合組織学会、2005, 5, 富山。

森田博之、乾聖子、長谷川毅、小向大輔、広瀬真、渡辺秀人、Karl Tryggvason、吉村吾志夫：ノックインマウス Hspg2  $\Delta$ 3/ $\Delta$ 3 の糸球体濾過機能。第 48 回日本腎臓学会学術総会、2005, 7, 新潟

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

「抗 Thy-1.1 腎炎進展における STAT3 シグナルの関与」

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腎臓病制御学講座 教授  
共同研究者 正木崇生

**研究要旨**

正常ラット、抗 Thy-1.1 腎炎ラット及び PDGF 受容体拮抗薬（STI 571）を投与した抗 Thy-1.1 腎炎ラットの腎組織における活性化 STAT3 を免疫染色で検討した。メサンギウム細胞増殖期には、メサンギウム細胞に活性化 STAT3 が強発現していたが、正常ラットのメサンギウム細胞には発現が認められなかった。また STI 571 の投与により、増殖メサンギウム細胞と活性化 STAT3 の局在が減少した。抗 Thy-1.1 腎炎の進展に STAT3 の活性化が重要である。

**A. 研究目的**

メサンギウム増殖性腎炎において、ネフローゼ症候群を呈するものは予後不良である。抗 Thy-1.1 腎炎は、メサンギウム増殖性糸球体腎炎のモデルであり、メサンギウム細胞増殖期には高度の蛋白尿を呈する。我々は、メサンギウム細胞増殖に、細胞内シグナルである STAT3 が関与しているかを検討した。

**B. 研究方法**

オス Wistar rat(180-200g)に抗 Thy-1 抗体(OX-7)を投与し、腎炎惹起後 6 日目に屠殺した。PDGF 受容体拮抗薬 (STI 571)は OX-7 投与後、4-6 日に投与した。

正常 rat、STI 571 投与群、vehicle 投与群における、活性化 STAT3、PCNA

を免疫染色で比較検討した。

免疫染色はホルマリン固定したパラフィン切片を用いて行い、糸球体内の活性化 STAT3、PCNA の単染色、および活性化 STAT3 と PCNA の二重染色を、それぞれ顕微鏡下でカウントし、分散分析を用いて統計処理を行った。

（研究の倫理面への配慮）

この実験は、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**

STI 571 投与群において、メサンギウム細胞における活性化 STAT3、PCNA は減少していた。また活性化 STAT3 と PCNA の二重染色されたメサンギウム細胞も STI 571 投与後減少していた。なお、活性化 STAT3 とマク

ロファージの二重染色されたものは、殆ど認められなかった。

すなわち、STI 571 により、メサンギウム細胞の増殖が抑制され、活性化 STAT3 も抑制された。また、活性化 STAT3 は、主に増殖中のメサンギウム細胞に存在していた。

#### D. 考察

メサンギウム細胞増殖において、PDGF は重要な因子である。PDGF 受容体拮抗薬により、活性化 STAT3 が抑制されることで、STAT3 はメサンギウム細胞において PDGF の下流に存在しているものと考えられた。また、正常ラットメサンギウム細胞に活性化 STAT3 は殆ど認められず、増殖しているメサンギウム細胞に活性化 STAT3 の増加が認められたことから、in vivo におけるメサンギウム細胞増殖に STAT3 の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### E. 結論

活性化 STAT3 はメサンギウム細胞に局在が認められ、メサンギウム細胞増殖に伴い、活性化 STAT3 の増加が認められた。PDGF 受容体拮抗薬により活性化 STAT3 は減少し、抗 Thy-1.1 腎炎の進展に STAT3 の活性化が重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 知的所有権の出現登録状況  
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) Kiribayashi K, Masaki T, Naito T, Ogawa T, Ito T, Yorioka N, Kohno N: Angiotensin II induces fibronectin expression in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2 and p38 MAPK. *Kidney Int.* 67: 1126-35, 2005
- 3) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama K, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol.* 76: 498-502, 2005
- 4) Kyuden Y, Ito T, Masaki T, Yorioka N, Kohno N: TGF- $\beta$  1 induced by high glucose is controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker on cultured human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 25: 483-91, 2005
- 5) Ogawa T, Hayashi T, Tokunou M, Nakachi K, Trosko JE, Chang CC, Yorioka N: Suberoylanilide hydroxamic acid enhances gap junctional intercellular

communication via acetylation of histone containing connexin 43 gene locus. *Cancer Res.* 65: 9771-8, 2005

## 2. 学会発表

1) 平井隆之, 高橋俊介, 奥本賢, 丹治知恵, 伊藤孝史, 正木崇生, 頼岡徳在, 河野修興: PDGF-BB 刺激によるラットメサングイウム細胞増殖における STAT3 の役割 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005

2) 倉恒正利, 正木崇生, 荒川哲次, 川合徹, 谷口良彦, 頼岡徳在, 河野修興: 尿細管間質障害の進展における STAT3 の関与 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005

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）  
進行性腎障害に関する調査研究  
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(ADPKD)に対して、 $\omega$ 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）に嚢胞増大抑制効果と腎保護作用があるかを2年間にわたり前向き無作為に検討した。嚢胞増大抑制効果についてはまだ結論が出ていないが、BUN、血清Cr値、Ccr値で見た腎機能に関しては、EPA投与群と非投与群の間で2年間の観察後に差が認められなかった。

**A. 研究目的**

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の病態は、体細胞変異を起こした腎尿細管上皮細胞からの嚢胞発生、嚢胞上皮細胞の増殖と嚢胞液の異常分泌、さらに嚢胞周囲組織の細胞外マトリックスの変性・炎症によって特徴づけられる。大豆蛋白の投与が、ADPKDの動物モデルである Han:SPRD ラットの嚢胞形成を抑制するのは、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の腎不全進行に対して緩和作用があるかどうかを検討した。

**B. 研究方法**

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（血清クレアチニン値）、高血圧の有無、で無作為にEPA投与群と非投与群に割り振り、EPA投与群にはエパデール 2400 mg を2年間投与し、腎機能を6ヶ月毎に測定した。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）

研究参加各施設における倫理委員会の審査を経た後、参加患者より書面による研究参加の同意を得た。またデータの集積に関しては患者個人が同定されることがないように配慮した。

**C. 結果**

2005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)、尿中蛋白排泄量、尿中アルブミン排泄量、血中  $\omega 3/\omega 6$ 、血中 EPA/AA において両群に差はなかった。研究開始後 24ヶ月目のデータは EPA 投与群で 15 例、非投与群で 13 例において得られている。両群とも 24ヶ月目では研究開始時と比較して BUN、Cr が有意に増加し、Ccr は有意に低下した。また 1/Cr 値の変化率や Ccr 値の変化率で見ても 12ヶ月目、24ヶ月目において両群の間に差が見られなかった。尿中アルブミン排泄量は 24ヶ月目において研究開始時と比較し有意な変動は見られなかった。しかし  $\omega 3/\omega 6$ 、EPA/AA は投与群においてのみ有意に増加していた(表 1)。

#### D. 考察

EPA は ADPKD 患者において、嚢胞の増大抑制効果を介して、腎機能に対して保護作用を発揮すると考えられたが、今回の調査では腎機能保護作用は認められなかった。ADPKD において腎容量ないし腎嚢胞の容量と腎機能(Ccr)が反比例することが知られているが、腎機能の悪化には間質の線維化など他の要因も大きく関わっている。これらが今回の調査において、腎機能保護作用を示せなかった原因になっている可能性がある。腎容量の変化に関する検討は次年度 9 月に行

う予定であるが、この結果をふまえて、最終的な結論を出す予定である。

#### E. 結論

現時点では EPA の腎保護作用は明らかにされていない。全症例の最終的な生化学検査データの集積と、腎容量の変化のデータを検討し最終結論を出す予定である。

#### 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. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tuchiya K, Mochizuki T, Hosoya T, Nakayama T, Yamamoto N, Higaki Y, Shimizu T: Calcium channel blocker versus Angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 99:c18-c23, 2005.

2. 東原英二: IV.腎臓 多発性嚢胞腎の診断基準・病型分類・重症度 特集: 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度. 内科増大号 95(6): 1238-1240, 2005.6

##### 2. 学会発表

東原英二: 常染色体優性多発性嚢胞腎、第 48 回日本腎臓学会学術総会、平成 17 年 6 月 23 日(横浜)

<表 1>

測定項目	群	研究開始時	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
BUN	投与	23.2 ± 9.5(21)	26.1 ± 11.8*(21)	28.3 ± 14.3*(20)	32.3 ± 18.7**(16)	31.5 ± 17.8**(15)
	非投与	26.1 ± 12.0(20)	26.5 ± 12.6(20)	26.5 ± 10.5(17)	28.8 ± 14.7(17)	27.4 ± 17.1(13)
	P	0.404	0.906	0.680	0.547	0.545
Cr	投与	1.53 ± 0.63(21)	1.71 ± 0.84**(21)	1.89 ± 1.02**(20)	2.02 ± 1.18*(17)	2.34 ± 1.49**(15)
	非投与	1.75 ± 0.80(20)	1.78 ± 0.82(20)	1.90 ± 0.83**(17)	2.06 ± 0.91**(17)	2.02 ± 1.15**(13)
	P	0.351	0.783	0.989	0.914	0.531
Ccr	投与	71.8 ± 45.3(21)	59.6 ± 31.6(20)	55.4 ± 28.7(19)	56.6 ± 29.9(17)	51.8 ± 30.8*(15)
	非投与	58.3 ± 28.9(18)	56.2 ± 25.3(20)	49.3 ± 20.8**(15)	49.0 ± 20.1**(17)	51.4 ± 21.2*(13)
	P	0.286	0.707	0.498	0.389	0.965
T.chol	投与	199 ± 46(21)	187 ± 37(21)	184 ± 36*(20)	191 ± 37(16)	191 ± 35(15)
	非投与	207 ± 33(20)	205 ± 37(20)	202 ± 30(17)	198 ± 39(17)	196 ± 41(13)
	P	0.533	0.138	0.099	0.592	0.728
TG	投与	117 ± 60(19)	93 ± 41**(19)	102 ± 55(18)	97 ± 42(15)	135 ± 174*(15)
	非投与	118 ± 52(20)	135 ± 89(20)	151 ± 97(16)	128 ± 53(16)	111 ± 56(12)
	P	0.945	0.067	0.073	0.077	0.639
UA	投与	6.5 ± 1.1(21)	6.4 ± 1.3(21)	6.4 ± 1.4(20)	6.5 ± 1.8(16)	6.9 ± 1.7(15)
	非投与	6.6 ± 1.8(20)	6.7 ± 1.9(20)	6.6 ± 1.9(17)	6.4 ± 1.9(16)	6.6 ± 2.1(13)
	P	0.730	0.591	0.710	0.805	0.680
尿中蛋白排泄	投与	169.4 ± 267.0(19)	273.2 ± 323.5(18)	242.5 ± 350.4(18)	323.6 ± 488.6(16)	426.4 ± 731.9(13)
	非投与	170.8 ± 227.0(15)	323.8 ± 1626.1(13)	191.4 ± 196.7(10)	360.4 ± 475.3(12)	205.5 ± 150.0**(9)
	P	0.987	0.771	0.676	0.843	0.386
尿中アルブミン 排泄量	投与	165.6 ± 235.4(18)	157.2 ± 187.3(17)	172.3 ± 270.7(19)	223.4 ± 365.7(17)	233.5 ± 476.1(14)
	非投与	83.1 ± 184.0(17)	180.3 ± 441.9(20)	100.8 ± 153.2(15)	175.7 ± 344.9(17)	70.9 ± 66.5(13)
	P	0.258	0.842	0.368	0.699	0.234
ω3/ω6	投与	0.19 ± 0.09(20)	0.35 ± 0.12**(19)			0.38 ± 0.07**(6)
	非投与	0.19 ± 0.08(20)	0.20 ± 0.12(17)			0.23 ± 0.06(5)
	P	0.910	0.0009			0.0029
EPA/AA	投与	0.41 ± 0.28(20)	1.53 ± 0.70**(19)			1.71 ± 0.62**(6)
	非投与	0.40 ± 0.26(20)	0.39 ± 0.29(17)			0.48 ± 0.15(5)
	P	0.880	<0.0001			0.0019

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

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対する Cockcroft & Gault 式を用いたクレアチニンクリアランス値の妥当性について」

研究協力者 奴田原紀久雄、桶川隆嗣、東原英二  
杏林大学医学部泌尿器科

研究要旨

クレアチニンクリアランス(Ccr)値の推定式としてCockcroft & Gault (C-G)式が知られている。C-G式を用いたCcr値が常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者のCcrを正しく反映しているか検証した。C-G式によるCcr値と24時間Ccr値は回帰直線 $y=1.083x$ であらわされ、両者の間に強い相関が認められた。しかしCcrが高値になると回帰直線より変異するものが増加し、今後腎容量などを加味してより正確な推定式を考える必要があると思われた。

A. 研究目的

クレアチニンクリアランス(Ccr)値の推算式として、Cockcroft & Gault (C-G)式が知られている。C-G式は男性では $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 72 \times \text{血清Cr値}$ 、女性では $Ccr = [\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 72 \times \text{血清Cr値}] \times 0.85 = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 84.7 \times \text{血清Cr値}$ で表される。この推算式が常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者のCcrをどの程度正しく反映するかを検討した。

B. 研究方法

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66名（男性44名、平均年齢 $44.6 \pm 12.8$ 歳、女性22名、平均年齢 $45.5 \pm 8.8$ 歳）

を対象に計127回の24時間Ccrを測定するとともに、C-G式によるCcrを算出し、両者を比較した。また24時間 $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \text{血清Cr値} \cdot X$ とおき、男女それぞれでXの値を算出した。

（研究の倫理面への配慮）

データの集積に関しては患者個人が同定されることがないように配慮した。

C. 結果

C-G式で体表面積補正をしたCcrを横軸に、体表面積補正をした24時間Ccrを縦軸にして、回帰直線を算出すると $y=1.083x$ で、相関係数は0.985とわけて強い相関を認めた。（図1）。

C-G 式に 24 時間 Ccr 値を当てはめて X の値を計算したところ、男性では  $67.7 \pm 15.0$ 、女性では  $80.6 \pm 15.2$  となった。

この値を実際に C-G 式の係数としてあてはめ、訂正 C-G 式とした。訂正 C-G 式による Ccr 値は男性では  $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 67.7 \times \text{血清 Cr 値}$ 、女性では  $Ccr = [\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 80.6 \times \text{血清 Cr 値}]$  となり、この式を用いて Ccr を算出し、同様に 24 時間 Ccr 値との間で相関係数を求めると 0.985 で、訂正前と同様に強い相関を認めた (図 2)。

しかしどちらの場合も Ccr が高値になると回帰直線より変位するものが増加した。

#### D. 考察

現時点で ADPKD 患者の Ccr を C-G 式で計算しても、Ccr が  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  以下であれば、さほどおおきな誤差はないと思われる。ただし ADPKD では腎容量が増加するに従い、腎機能が低下することが想定されるため、今後腎容量も加味して、Ccr の推定式を考えていく必要があると思われた。

#### E. 結論

今後 Ccr 測定時とほぼ同時期に CT または MRI による腎容量の計測を行い、これを加味した Ccr の推定を考えていく必要がある。

#### 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

奴田原紀久雄、桶川隆嗣、東原英二：  
常染色体優性多発性嚢胞腎患者に対する Cockcroft & Gault 式を用いたクレアチニンクリアランス値測定について。第 49 回日本腎臓学会学術総会 (2006 年 6 月) 発表予定