

はみられなかった。以上の結果から、VEGF 機能阻害によりネフリンの発現が低下し、蛋白尿が誘導されたことが示唆された。

(6) 腎内 VEGF ならびにその受容体発現

VEGF は糸球体上皮細胞に発現していた。腎炎の惹起により VEGF の発現が経時的に低下したが sFlt-1 群ではさらに低下していた。

VEGF2 型受容体である Flk-1 は糸球体内皮細胞および傍尿細管毛細血管に発現していた。腎炎惹起によりその発現が糸球体および間質において経時的に低下したが sFlt-1 ではさらに低下していた。

VEGF1 型受容体である Flt-1 は正常糸球体においては上皮細胞に発現していることが確認された。いずれの群においても腎炎惹起により Flt-1 の発現はほとんど認められなかった。

(7) 腎内内皮細胞の動態

次に VEGF の内皮細胞に及ぼす影響を検討する目的で、糸球体および傍尿細管毛細血管をトロンボモジュリンにて同定した。腎炎惹起 6 日後には糸球体におけるトロンボモジュリン染色領域は減少した。sFlt-1 群ではより染色領域が減少していた。

腎間質におけるトロンボモジュリンも糸球体と同様に腎炎により染色領域は減少し、sFlt-1 群でさらに減少した。このことから、糸球体・間質とも sFlt-1 群においてより高度の内皮細胞の消失が生じているものと考えた。

D. 考察

ラット半月体形成性腎炎モデルに VEGF 活性阻害作用を有する sFlt-1 を導入した。その結果をまとめると、上皮細胞で産生・分泌された VEGF は Flt-1 を含む受容体を介して上皮細胞へオートクラインならびにパラクラインの因子として作用すると考えられる。sFlt-1 にて VEGF 機能を抑制することによりこの機構が破綻しネフリンの発現低下を介して蛋白尿が誘導されることが推測された。抗糸球体基底膜抗体型半月体形成性腎炎においては内皮細胞、基底膜の障害に加え糸球体上皮細胞障害によりさらに大量の蛋白尿が惹起されたものと考えられた。さらに sFlt-1 によりオートクライン・パラクラインの障害が進行し蛋白尿が増悪したことが考えられた。

さらに長期に観察した結果、VEGF 活性阻害作用により病理学的には糸球体硬化ならびに間質線維化が進行していた。これは、上皮細胞障害に加え糸球体内皮細胞障害ならびに蛋白尿自体の進行のため糸球体硬化が進展したものと考えた。さらに間質においては蛋白尿の増加と内皮細胞障害から線維化が進展したものと考えられた。

一方、本研究と同じラット半月体形成性腎炎モデルにおいて VEGF を持続投与した結果が報告されている。VEGF 投与により糸球体硬化が抑制され、臨床的には蛋白尿が減少し腎機能が保持された。糸球体上皮細胞に関する検討はなされてはいないものの、

VEGF の役割については本研究結果を裏付けるものと考えられる。

E. 結論

VEGF は進行性腎障害において上皮細胞の機能維持に重要な役割を果たし、糸球体および間質に対して防護的に作用していることが示された。

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

- 1) **Wada T**, Yokoyama H, Kaneko S, Matsushima K: Lymphocyte migration to the kidney, *Lymphocyte Trafficking in Health and Disease*, 151-165, Ed. Badolato R, Sozzani S, (Birkhauser Verlag, Basel) 2006
- 2) Yamahana J, **Wada T**, Furuichi K, Sakai N, Yokoyama H, Kaneko S: TAK-603, an anti-inflammatory compound, reduces crescentic glomerulonephritis and preserves renal function in WKY rats. *Nephrol Dial Transplant* 21, 2736-2744, 2006
- 3) Furuichi K, **Wada T**, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Sugaya T, Iwakura Y, Matsushima K, Asano M, Yokoyama H, Kaneko S: Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and

inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury.

Crit Care Med 34, 2447-2455, 2006

4) **Wada T**, Azuma H, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Iwata Y, Matsushima K, Takahara S, Yokoyama H, Kaneko S: Reduction in chronic allograft nephropathy by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase.

Am J Nephrol 26, 319-325, 2006

5) Hara A, **Wada T**, Furuichi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, Shibuya M, Matsushima K, Yokoyama H, Egashira K, Kaneko S: Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis.

Kidney Int 69, 1986-1995, 2006

6) Sakai N, **Wada T**, Yokoyama H, Lipp M, Ueha S, Matsushima K, Kaneko S: Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis.

Proc Natl Acad Sci USA. 103, 14098-14103, 2006

2. 学会発表

原章規、和田隆志、中屋来哉、坂井宣彦、古市賢吾、横山仁、河内裕、清水不二雄

Role of VEGF in progressive nephropathy

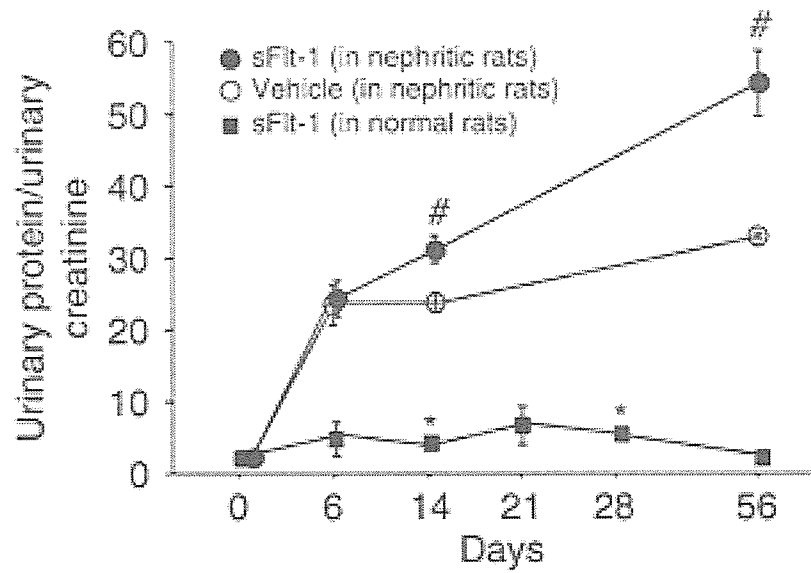
日本腎臓学会学術総会 2005

図 1

蛋白尿の推移

#:p<0.05 compared with vehicle-treated rats

*:p<0.05 compared with a level of proteinuria on day 0



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

「難治性ネフローゼ症候群治療に関する多施設共同研究：中間解析結果」

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とミゾリビン(MZR)併用療法の多施設共同試験について、コンピュータのWEBサイトからの症例登録が行われてきた。前者では、28施設よりCyA朝食前一括投与(分1群)30例（膜性腎症21例、巣状糸球体硬化症9例）、朝夕食前分割投与(分2群)27例（膜性腎症20例、巣状糸球体硬化症7例）の登録が、後者では22施設よりMZR朝食後一括投与(分1群)20例、毎食後3分割投与(分3群)19例の膜性腎症の登録がなされている。今回は、前者を中心に中間解析を行った。その結果、多くの症例で、完全寛解あるいは不完全寛解I型に至る良好な結果を得た。しかし、まだ症例数が少なく、今後さらなる症例の登録による検討が必要と思われた。

A. 研究目的

進行性腎障害の1つである難治性ネフローゼ症候群の診療指針改訂に向けて新たな免疫抑制療法のエビデンスを確立するために、プレドニゾン(PSL)とシクロスポリン(CyA)併用療法およびPSLとミゾリビン(MZR)併用療法の多施設共同試験を平成16年度より開始し、本調査研究班に参加している施設をはじめ、腎疾患専門施設に症例の登録を呼びかけてきた。今後の研究あり方を検討するために、これらの研究の中間解析を行ったので、報告する。

B. 研究方法

1. 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
PSLとCyA併用療法については、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症と巣状糸球体硬化症を対象とし、PSLとMZR併用療法についてはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症を対象とした。研究方法、評価項目、観察項目等は、これまでの進行性腎障害に関する調査研究の業績報告書に記したとおりである。なお、これらの多施設共同試験は、それぞれUMIN-CTR試験情報にC000000368およびC000000369として平成18年3月27

日に登録済である。

この研究の実施に当たっては、平成16年4月より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、承認申請を行った。その上で、それらの各施設における、WEBサイト (<https://www.wan.jp/mhlw/>) からの症例登録を依頼している。

2. 中間解析の方法

PSLとCyA併用療法、PSLとMZR併用療法のそれぞれについて、コンピュータに登録された症例のデータを分析した。PSLとCyA併用療法に関しては、予定の48週間の観察を終えた症例を中心に、CyA 3mg/kg 体重/日の朝1回一括食前投与群(分1群)と朝夕2回分割食前投与群(分2群)のそれぞれにおける尿蛋白(UP)、血清総蛋白(TP)、血清アルブミン(SAlb)、血清総コレステロール(TC)、血液尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(Scr)などのデータの統計学的分析を行い、反復型分散分析法で分1群と分2群間の有意差の検定も試みた。

PSLとMZR併用療法については、MZR150mg/日の朝1回一括食後投与群(分1群)と朝昼夕3回分割食後投与群(分3群)の比較試験であるが、観察期間が2年間であり、まだ観察が終了した症例はない。また、1年を経過した症例も少ないため、担当医の評価をもとに、治療効果の現況を示すのにとどめた。

(研究の倫理面への配慮)

これまでも示したように、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、個人情報保護法に基づき、個人情報保護方針を定めるとともに、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ている。なお、前述のように、この研究は参加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実施している。

C. 結果

1. PSLとCyA併用療法

現在まで、28施設より分1群31例(膜性腎症22例、巣状糸球体硬化症9例)、分2群27例(膜性腎症20例、巣状糸球体硬化症7例)の登録がなされている。これらの症例の現況を膜性腎症、巣状糸球体硬化症に分けて図1に、両疾患を合わせて図2に示した。治療効果すなわち完全寛解(CR)、不完全寛解I型(ICR-I)、不完全寛解II型(ICR-II)、無効、悪化に分類した症例は48週の観察が終了した症例である。継続中は48週までの観察が終了せず、途中のデータが登録されている症例である。これに対して、未記入は登録のみで、治療後の記録がなされていない例、中止脱落は何らかの理由

で、治療が中断された例を示す。その内訳については表1に記す。

図2に示したように、現在のところ、観察期間が終了した症例の大部分で、治療効果がみられた。また、群間比較では、分1群では完全寛解に至った症例が多いものの、無効や悪化例もみられた。しかし、分1群では継続中の症例が多く、分2群では中止脱落例が多いことから、まだ結果が明らかとはいえない。なお、頭痛などの副作用により、中止に至った例もあるが、現在まで重篤な副作用の報告はない。

分1群と分2群のそれぞれにおけるUP、TP、SAIb、TC、BUN、Scrの経時的変化を図3～6に示した。なお、FGSの症例数が少ないため、FGS例についてのみ示すことは行わず、膜性腎症例および膜性腎症+FGS例について示した。いずれの項目でも、現在のところ群間に有意差はない。しかし、僅かながら分1群では尿蛋白減少傾向が強く、それを反映するように、TPやSAIbが上昇していた。BUNやScrなどは試験開始時より分2群が若干高値であったが、図1に示したように群間での性差や年齢差は特になく、Ccrは分2群が高値であるという、やや矛盾した結果となった。

2. PSLとMZR併用療法

現在まで、22施設より分1群20例、分3群19例の膜性腎症の登録がなされている。これらの症例の現況を図7に示した。方法の項で述べたように治療効果は1年目までのデータが登録されたものについてである。分1群で

このような症例は3例しかなく、未記入が8例と多い。分2群では1年間のデータ記入例が8例あるが、未記入例も5例ある。

D. 考察

PSLとCyAの併用療法については、膜性腎症およびFSGSに関して、それぞれCattranら(Kidney Int 59:1484, 2001; Kidney Int 56:2220, 1999)の無作為対象試験があり、その有効性が示されている。しかし、わが国では、まだそのことを証明している報告はない。これに対して、今回報告した中間解析では、症例数が少なく、まだ結果が明確とはいえないが、図2のように、多くの症例がICR-I以上の治療効果を示しており、今後症例数が増加することにより、日本においてもエビデンスとなりうるPSL+CyAの治療効果を明らかにできるものと思われる。実際、図3に示されたような尿蛋白の減少は、Cattranらの結果とほぼ一致するものである。

我々は、平成17年度の報告で、CyAの分1一括食前投与にて血中濃度が早期に上昇することを示し、これまでの分2分割投与より治療が効果的である可能性を指摘してきた。今回の中間解析での分1群と分2群との比較では、分1群にCRの症例が多く、有意差はないものの、尿蛋白減少や血清アルブミン上昇の傾向が強いので、今後、症例の増加により、その点を明らかにできることが期待できる。

また、この研究で重点目標としてい

た、血中濃度と治療効果については、今回十分な分析ができなかったため、今後の課題としたい。

PSLとMZRの併用療法については、これまで柴崎ら(Clin Exp Nephrol 8:117, 2004)の無作為対照試験があるものの、症例が腎疾患全般にわたっており、膜性腎症の有効性を示したものではない。しかし、膜性腎症の症例で、尿蛋白が減少したものは少なくなかった。今回の研究では、朝一括投与で血中濃度を上げ、そのことを検討しようとするものであるが、観察期間が2年ということもあり、まだ十分に解析できる状態ではない。現在、登録数が増加する傾向にあるので、今後の分析に期待したい。

なお、これまでの我々の研究の成果を含め、ネフローゼ症候群のCyA治療に関する国際的なガイドラインがKidney International誌に発表予定である。

E. 結論

難治性ネフローゼ症候群の治療法確立に向けて、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の中間解析報告を行った。まだ、有意な結果は示されないが、PSLとCyA併用療法では治療が有効な症例が多く認められた。PSLとMZR併用療法に関しては、今後、さらに多くの症例を検討する必要があると思われる。

以上の結果から、それぞれの多施設共同試験の症例登録期間を平成19年

12月31日まで1年間延長することとした。

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/>に搭載している。

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) 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群の管理と治療の新たな可能性 Modern Physician 27:333-336, 2007
- 2) 齊藤喬雄、横山仁. ネフローゼ症候群序説. 日腎会誌 49:70-71, 2007
- 3) Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nackman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin therapy in primary glomerulonephritis associated with the nephrotic syndrome (INS): international workshop recommendations. Kidney Int (in press)

2. 学会発表

- 1) 齊藤喬雄. 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

- 2) 齊藤喬雄. 巣状分節性糸球体硬化症における最近の知見. 第36回日本腎臓学会西部学術大会教育講演、熊本、2006年

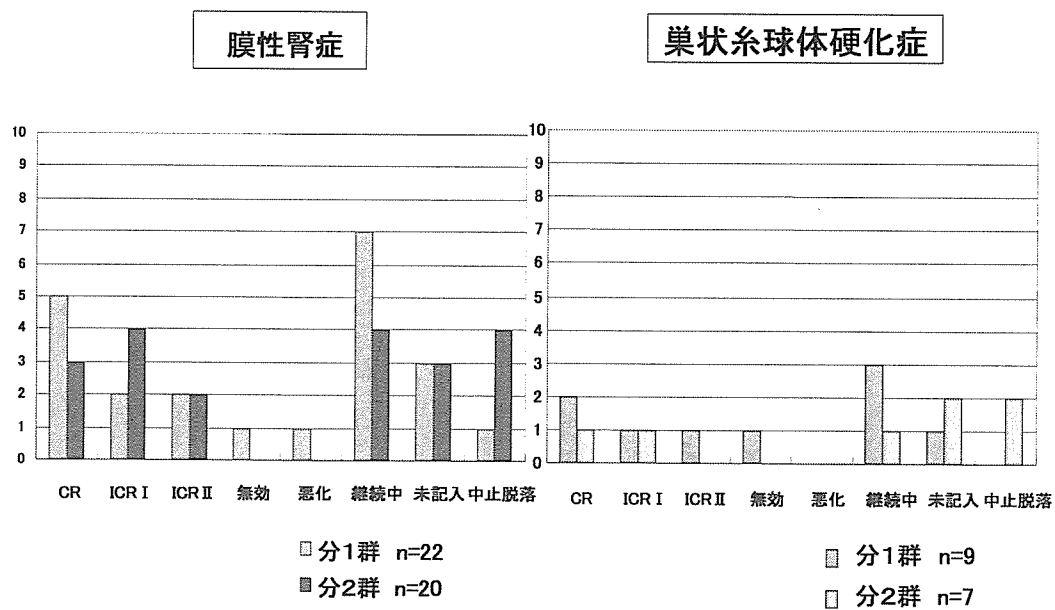


図1 PSL+CyA併用療法における膜性腎症と巣状糸球体硬化症登録症例の現況

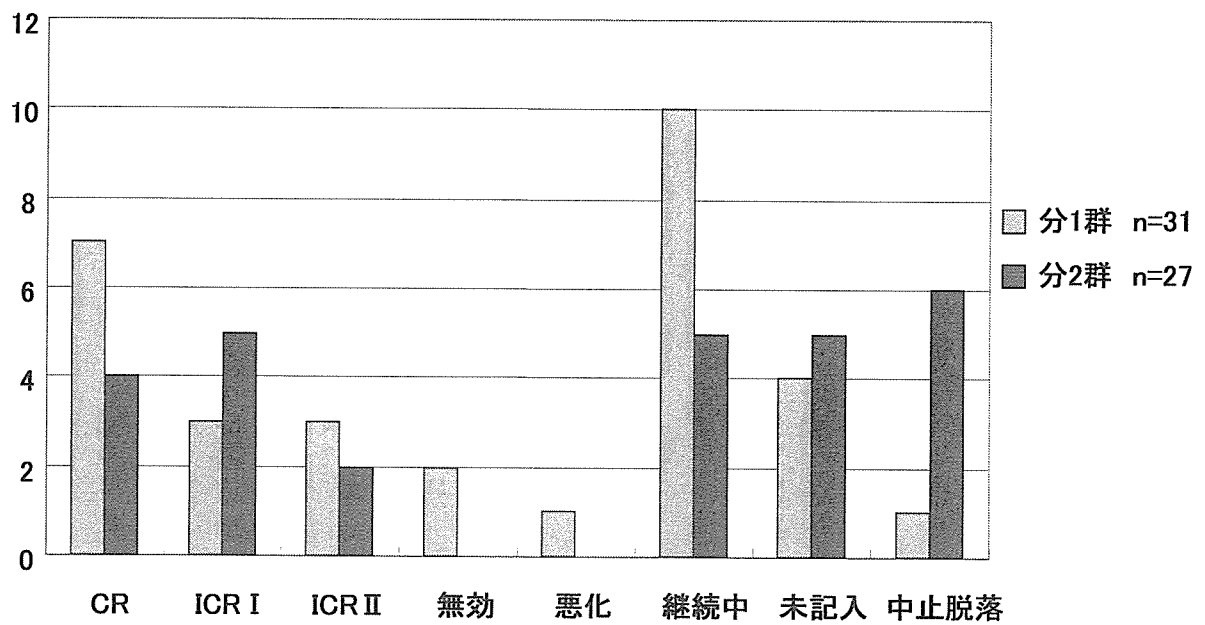


図2 PSL+CyA併用療法における全登録症例の現況

表1 PSL+CyA併用療法における継続中、中止脱落症例

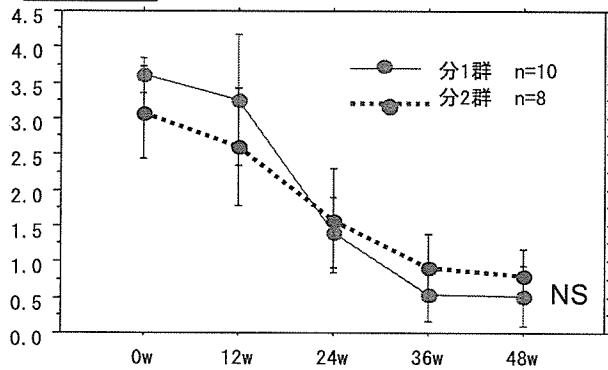
継続中

分1群 10例	開始時:3例	4週:1例(ICR-2)	12週:1例
	17週:1例(ICR-2)	19週:1例(ICR-1)	36週:1例(CR)
	36週:1例(ICR-2)	44週:1例(ICR-1)	
分2群 5例	開始時:1例	14週:1例(ICR-2)	20週:1例(ICR-1)
	20週:1例(ICR-2)	36週:1例(ICR-2)	

中止・脱落

分1群 1例	副作用の発現 1例 (9週 嘔気)
分2群 7例	副作用の発現 2例 (開始後 1例 嘔気などの消化器症状) (8週 1例 食欲不振、構音障害)
	転科転院 2例 (10週、12週 各1例)
	脱落 2例 (36週、46週 各1例)
	不明 1例

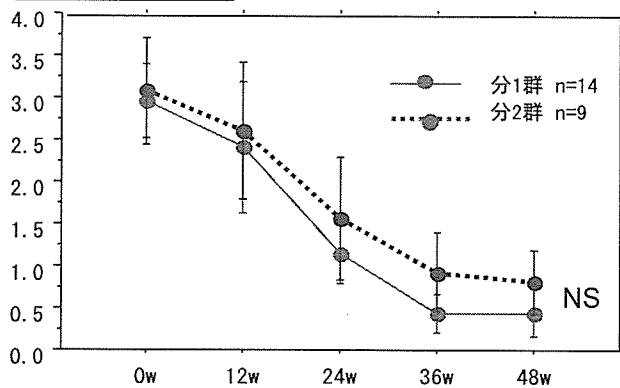
膜性腎症



分1群 性別 男:女=5:5
年齢 52.0±12.9歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=3:5
年齢 55.1±7.0歳

膜性腎症+FGS



分1群 性別 男:女=7:7
年齢 48.2±17.0

分2群 性別 男:女=6:3
年齢 52.7±11.8

図3 PSL+CyA併用療法における尿蛋白の群間比較

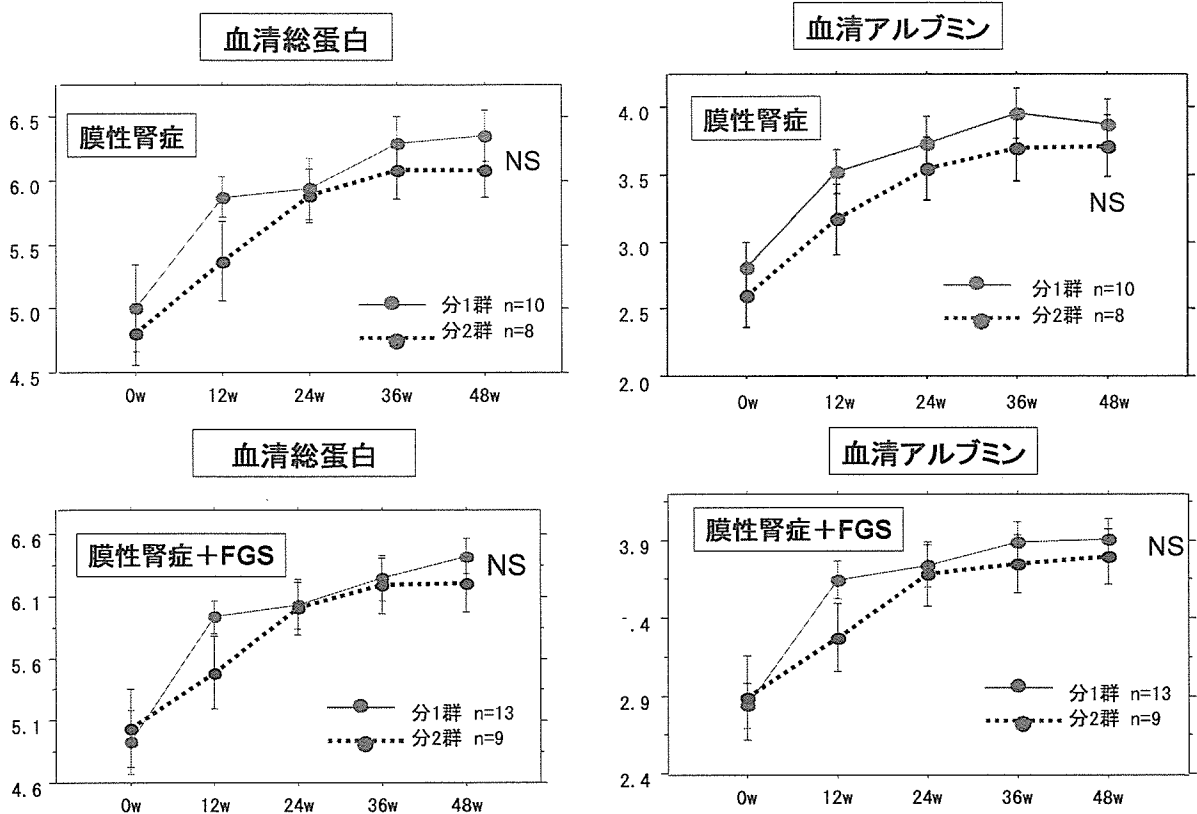


図4 PSL+CyA併用療法における血清総蛋白、アルブミンの群間比較

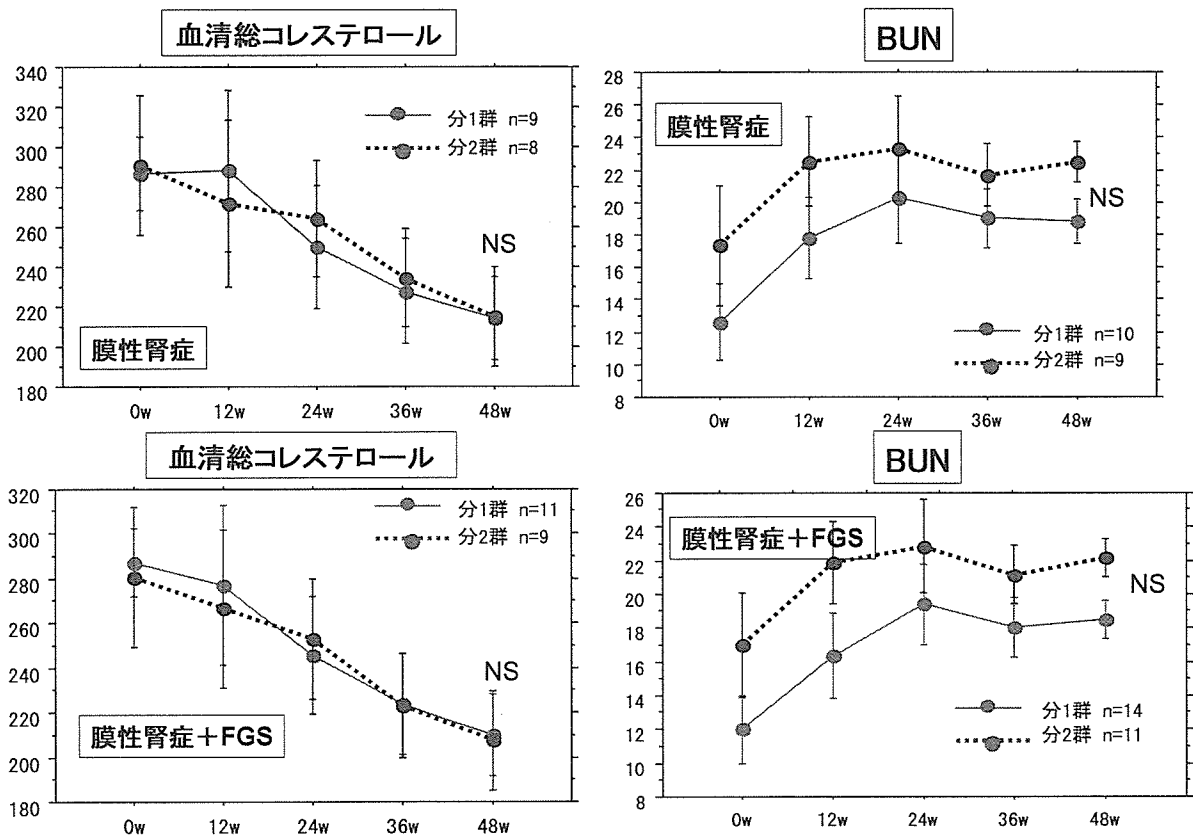
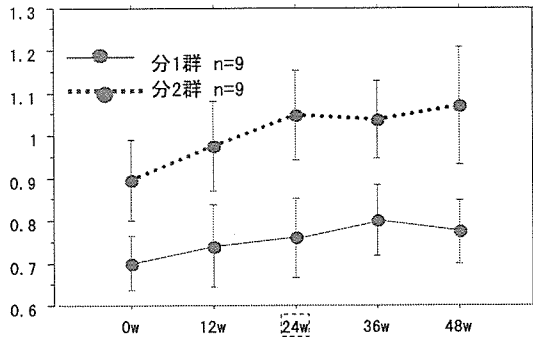


図5 PSL+CyA併用療法における血清総コレステロール、BUNの群間比較

膜性腎症



分1群 性別 男:女=4:5
 年齢 51.1±13.3歳 (平均±SD)
 Ccr 79.0±20.6ml/min

分2群 性別 男:女=6:3
 年齢 55.3±6.6
 Ccr 85.7±35.8ml/min (±SD)

膜性腎症+FGS

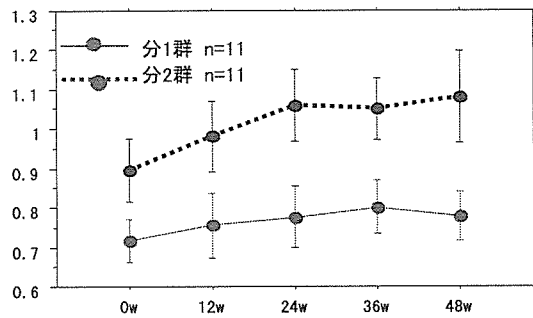


図6 PSL+CyA併用療法における血清クレアチンの群間比較

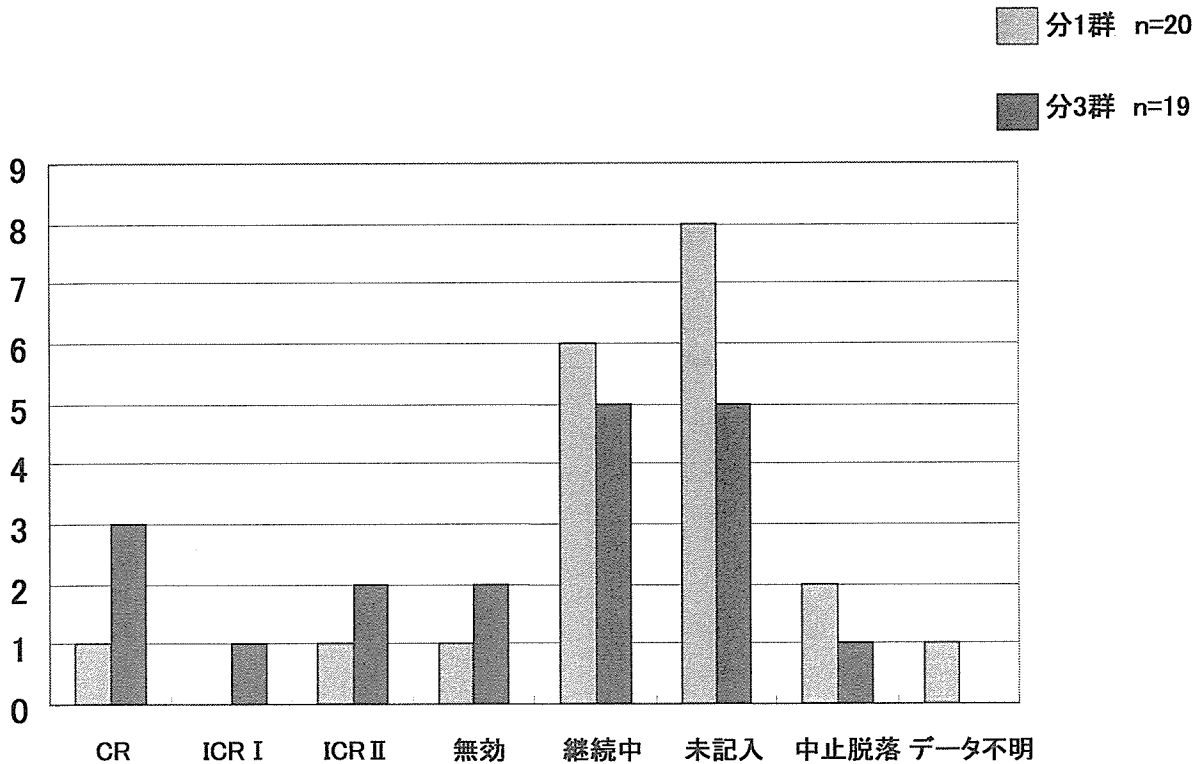


図7 PSL+MZR併用療法における全登録症例の現況 (治療開始後1年現在)

表2 PSL+MZR併用療法における継続中、中止脱落症例

継続中	分1群	6例	開始より2ヶ月:1例、5ヶ月:1例、6ヶ月:3例 10ヶ月:1例	
	分3群	5例	開始より2ヶ月:1例、3ヶ月:2例、6ヶ月:2例	
中止・脱落	分1群	2例	効果不十分あるいは全く認められない 副作用の発現(3ヶ月) 呂律困難、発熱・右顔面の痙攣出現。	1例 1例
	分3群	1例	副作用の発現(2ヶ月) 耳鳴り	1例

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

「難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎に対するミゾリビンパルス療法の有効性に関する検討」

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（広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座・講師）

土井俊樹（広島大学病院血液浄化療法部・医員）

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎の患者を対象にミゾリビンパルス療法を行い、血中濃度、有効性、副作用を検討した。500mg/日、週2回朝食後投与を行い、ピーク値は3.78～11.29 μ g/ml、投与後4～6時間でピーク値が得られた。9例中8例で臨床的に有効性を認めた。血清尿酸値、クレアチニン値の上昇を認めた症例があったが、中止に至る重篤な副作用は認めなかった。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎に対するミゾリビン（MZ）の有効性については広く知られている。しかしながら、血中濃度モニタリングにより現行の保険適応である150mg/日、3分割投与では十分な血中濃度が得られないことも分かり、難治性ネフローゼ症候群分科会では150mg/日、1回投与の有効性について検討中である。今回われわれは、血中濃度を十分に上昇させる目的でMZパルス療法を行い、有効性と副作用について検討した。

B. 研究方法

対象はインフォームド・コンセント

が得られた難治性ネフローゼ症候群4例（膜性腎症1例、巣状糸球体硬化症2例、微小変化型ネフローゼ症候群1例）、結核を有するためステロイドの使用を行わなかったネフローゼ症候群1例（膜性腎症）、ループス腎炎4例である。ステロイド薬を含む既存の治療に加えて、MZ 500mgを週2回朝食後に投与開始した。血中濃度モニタリングにてMZのピーク値は3 μ g/mlを目標とし、有効性、副作用について検討した。患者背景を表1に示す。

C. 結果

血中濃度のピーク値（Cmax）は3.78

～11.29 $\mu\text{g/ml}$ と個人、腎機能により変動を認めた。9 例中 4 例は MZ 250mg の週 2 回投与に変更を行い、変更後も 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上のピーク値を得ることができた。すべての患者においてトラフ値 (C0) は感度以下であり、投与後 4 時間から 6 時間で Cmax を呈した。MZ 投与量、血中濃度を表 2 に示す。

1 例を除き、臨床的に有効性が認められた。副作用については血清尿酸値、クレアチニン値の上昇を認めた症例があったが、中止に至る重篤なものは認められなかった (表 3)。

D. 考察

MZ はプリン代謝拮抗薬に分類される免疫抑制薬であり、リンパ球の増殖抑制効果は 1 $\mu\text{g/ml}$ で 50%程度、5 $\mu\text{g/ml}$ で 60%程度である。また、MZ は 14-3-3 蛋白に結合し、14-3-3 蛋白がステロイド受容体に結合することでステロイド薬の増強作用がある。14-3-3 蛋白とステロイド受容体の結合が有意に増強するのは MZ 濃度として 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から 2.6 $\mu\text{g/ml}$ までである。

現行の保険適応である 150mg/日、3 分割投与では血中濃度のピークは 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度であり、十分な血中濃度を得ることはできない。今回検討を行った MZ パルス療法を行うと十分な血中濃度を得ることができた。症例によっては血中濃度が上昇しすぎることもあり、血中濃度測定を施行し、投与量の調節が必要であった。MZ は腎排泄であるため、腎機能の悪化している症例では特に血中濃度に留意する必要

がある。

MZ パルス療法にて効果を認めた症例の中には、これまでさまざまな免疫抑制薬を使用しても疾患のコントロールが困難であった症例も含まれており、難治性ネフローゼ症候群・ループス腎炎に対する治療の選択枝のひとつとなり得ると考えた。また、症例によっては週当たりの MZ 投与量を減ずることも可能であり、患者の金銭的負担、医療経済の面からも好ましい可能性がある。

E. 結論

MZ パルス療法の有効性判定には、今後前向きコントロールトリアルが必要と考えるが、週あたりの投与量を減じえる可能性もあり、医療経済の面からも考慮すべき治療法と考えた。

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)Taniguchi Y,Tanji C, Kawai T, Saito H,Marubayashi S,Yorioka N; A case report of plasmapheresis in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-tr antibody. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10:90-93,2006.

2)Nakashima A,Yorioka N,Doi

S,Takasugi N,Shigemoto K,Kohno N; Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. International Osteoporosis,17:841-846,2006.

3)Nakashima A,Ogata S,Doi S, Yamahira M,Naraki S,Takasugi N,Ohmoto T,Ito T,Masaki T,Yorioka N;Performance of polysulfone membrane dialyzers and dialysate flow pattern. Clinical Experimental Nephrology,10:210-215,2006.

4)Hirai T,Masaki T,Kuratsune M,Yorioka N,Kohno N; PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor suppresses mesangial cell proliferation involving STAT3 activation. Clinical and Experimental Immunology,144:353-361,2006.

2. 学会発表

1)Oagata S,Mori M,Tatsukawa Y,Kiribayashi K,Yorioka N: Expression of VEGF,and LDH by Human Peritoneal Mesothelial Cells in Lactate and Bicarbonate Solution. Annual Conference on Dialysis, 2006-2.

2) Yorioka N, Kiribayashi K, Doi S, Masaki T: Effect of AST-120, an oral adsorbent, on inhibition of the loss of renal function in CRF patients. XL III ERA-EDTA Congress, 2006-7.

3) Doi S, Yorioka N, Usui K, Shigemoto K, Harada S: Stenting is most useful in hemodialysis patients with central vein stenosis. XL III ERA-EDTA Congress, 2006-7.

4)Katsutani M , Doi S,Shiraki N, Doi T,Kiribayashi K,Masaki T,Ito T,Marubayashi S,Yorioka N: The association between exit site infection and the length of skin incision in exit site formation in SMAP (stepwise initiation of peritoneal dialysis using Moncrief and Popovich technique). The 11th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 2006-8.

5)頼岡 徳在 : CAPD の問題点とその対策. 第 36 回 (平成 18 年度) 日本腎臓学会西部学術大会、2006-9.

6) Doi S, Masaki T, Arakawa T, Takahashi S, Kawai T, Nakashima A, Kohno N, Yorioka N: Proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits apoptotic cell death and increases HGF expression in rat kidneys with ischemia-reperfusion injury. The 39th American Society of Nephrology, 2006-11.

7)Ago R,Hayashi T,Ogawa T,Kawasaki A,Tokuno M,Nakachi K,Yorioka N: Enhance of gap junctional intercellular communication in normal cells and induction of apoptosis in cancer cells by histone deacetylase inhibitors. Physiological and Pathological importance of Gap Junctions, 2006-11.

表1. 患者背景

症例	年齢	性別	疾患名	MZパルス前治療薬	治療期間
1	29	F	FGS	PSL, CyA, MZ	8年
2	63	F	MCNS	PSL	2ヶ月
3	68	M	MN	—	1年
4	40	F	FGS	PSL, CyA	2年
5	45	M	MN	PSL	1ヶ月
6	48	F	SLE(LNIV)	—	初発
7	36	F	SLE	PSL, MZ	18年
8	29	F	SLE	PSL, CPA, CyA, MZ	13年
9	32	F	SLE(LNIV)	—	初発

PSL: プレドニゾロン, CyA: シクロスポリン, CPA: シクロフォスファミド

表2. MZ投与量、血中濃度

症例	血清Cr (mg/dl)	MZ投与量 (mg/day)	Cmax (μ g/ml)	Tmax (hr)
1	0.85	250	5.18	4
2	0.84	250	6.20	4
3	0.94	500	4.62	6
4	1.54	250	3.11	6
5	1.02	250	4.54	4
6	0.64	500	3.86	4
7	0.42	500	3.68	4
8	0.60	500	5.38	6
9	0.82	500	5.48	4

表3. 効果と副作用

症例	効果	副作用
1	不完全寛解 I 型	尿酸値上昇
2	完全寛解	なし
3	完全寛解	なし
4	無効	血清Cr上昇
5	不完全寛解 II 型	血清Cr上昇
6	活動性低下	なし
7	活動性低下	なし
8	活動性低下	なし
9	活動性低下	なし

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

「糸球体硬化の進展における FSP1 陽性ポドサイトの意義」

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 山口通雅、鮫島謙一、中谷公彦、斎藤能彦

奈良県立医科大学第1内科

研究要旨

ポドサイトにおける fibroblast-specific protein 1 (FSP1)の発現が糸球体硬化の進展に関与するか否かを検討した。微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)38例、巣状糸球体硬化症(FSGS)31例、糖尿病性腎症(DMN)109例を対象とした。糸球体内 FSP1 および尿細胞中 FSP1 の発現を免疫染色法で検討した。FSP1 mRNA の局在および糸球体内発現量も検討した。FSP1 陽性ポドサイトは、MCNS に比し FSGS および DMN で有意に増加していた。分節状硬化病変や結節性病変を呈する糸球体では、FSP1 陽性ポドサイト数が増加したが、全節性硬化病変では FSP1 陽性ポドサイトは認められなかった。結節性病変を呈する糸球体では、FSP1 陽性ポドサイトの基底膜からの剥離が認められた。さらに、尿中ポドサイトの 80%以上が FSP1 陽性であった。ポドサイトにおける FSP1 の発現が EMT を惹起し、基底膜からのポドサイト剥離を誘導し、糸球体硬化の進展に関与することが示唆された。

A. 研究目的

ポドサイト障害が糸球体硬化の進展に関与することが、多くの基礎的検討から証明されている。また、糖尿病性腎症や IgA 腎症では、ポドサイト数の減少が糸球体病変の進展に関与することが示唆されている。さらに、様々な腎疾患において、尿中に検出されるポドサイト数と疾患活動性に関連があることが報告されている。以上より、ポドサイトの基底膜からの剥離

が糸球体硬化の進展と関与することが示唆されている。本研究では、ポドサイトの剥離に Epithelial-Mesenchymal-Transition (EMT)が関与するか否かを検討する目的で、EMT のマーカーの1つである fibroblast-specific protein 1 (FSP1)のポドサイトにおける発現を検討した。

B. 研究方法

対象は、当科に入院あるいは通院中の