

表1. CKD肥満群と非肥満群の臨床成績の比較 (n=1602)

		肥満群 (n=592)	非肥満群 (n=1010)	p値
BMI		28.1 ± 3.1	20.9 ± 2.5	<.0001*
年齢	歳	50.5 ± 15.9	45.9 ± 19.4	<.0001*
収縮期血圧	mmHg	137.4 ± 21.8	128.3 ± 22.6	<.0001*
拡張期血圧	mmHg	81.1 ± 14.6	75.4 ± 14.1	<.0001*
尿蛋白量	g/day	2.7 ± 3.4	1.8 ± 2.6	<.0001*
Ccr	ml/min	86.5 ± 37.1	83.2 ± 41.7	0.1080
血性クレアチニン	mg/dl	1.3 ± 1.9	1.9 ± 5.6	0.1307
尿酸	mg/dl	6.7 ± 6.2	6.1 ± 6.4	0.0495*
総コレステロール	mg/dl	205.5 ± 137.2	136.2 ± 94.4	<.0001*
中性脂肪	mg/dl	246.9 ± 100.3	217.9 ± 101.1	<.0001*
空腹時血糖	mg/dl	109.9 ± 45.4	100.7 ± 35.4	<.0001*
総蛋白	g/dl	7.0 ± 9.3	6.9 ± 6.3	0.9063
アルブミン	%	56.7 ± 9.6	57.9 ± 9.9	0.0155*

* <0.05

表2. BMIを従属因子、その他を独立因子とした重回帰分析

	回帰係数	標準回帰係数	t値	p値
年齢	0.019	0.084	2.294	0.0220*
収縮期血圧	0.035	0.187	4.072	<.0001*
拡張期血圧	0.014	0.047	1.091	0.2755
尿蛋白量	0.156	0.122	2.978	0.0030*
Ccr	0.021	0.2	4.81	<.0001*
血性クレアチニン	0.298	0.083	1.605	0.1089
尿酸	0.325	0.146	4.107	<.0001*
総コレステロール	0.001	0.031	0.79	0.4297
中性脂肪	0.006	0.182	5.172	<.0001*
空腹時血糖	0.003	0.033	1.015	0.3103
総蛋白	0.013	0.027	0.85	0.3957
アルブミン	0.032	0.078	1.977	0.0484*

* <0.05

表3. 肥満を従属因子、その他を独立因子としたロジステック重回帰分析

	係数	p値	Exp (係数)	95% 下限	95% 上限
年齢	0.008	0.1554	1.008	0.997	1.018
収縮期血圧	0.014	0.0076*	1.014	1.004	1.025
拡張期血圧	0.01	0.2324	1.01	0.994	1.026
尿蛋白量	0.066	0.0373*	1.068	1.004	1.136
Ccr	0.012	<.0001*	1.012	1.007	1.018
血性クレアチニン	0.074	0.395	1.077	0.908	1.278
尿酸	0.146	0.0033*	1.157	1.05	1.276
総コレステロール	-1.75E-04	0.8292	1	0.998	1.001
中性脂肪	0.005	<.0001*	1.005	1.003	1.006
空腹時血糖	0.003	0.1404	1.003	0.999	1.006
総蛋白	0.002	0.811	1.002	0.984	1.021
アルブミン	0.005	0.6066	1.005	0.986	1.025

* <0.05

「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
都立八王子小児病院 副院長

研究要旨

1. 頻回再発型ネフローゼ症候群（FRNS）に対するネオーラル治療
 2. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）におけるメチルプレドニソロン療法＋ネオーラル＋プレドニンによる治療
- の多施設共同研究を行い、その有効性および安全性を検討した。

A. 研究目的

1. FRNSに対するネオーラルの再発抑制効果および安全性を検討する。
2. SRNSを示すMC、び慢性メサンギウム増殖（DMP）および巣状糸球体硬化症（FSGS）に対するネオーラルおよびステロイドパルス療法（MPT）の効果、安全性を検討する。

B. 研究方法

1. FRNSの中で微少変化型（MC）に対し、ネオーラルを投与した。ネオーラルは最初の6ヶ月間は血中トラフレベルを80-100ng/ml、以後の18ヶ月間は60-80ng/mlとして計24ヶ月使用し、再発回数、寛解維持率、非頻回再発率を調べた。
2. SRNSの全例にネオーラル＋プレドニン（PSL）を投与した。ネオーラルは1-3ヶ月まで血中トラフレベル120-150ng/ml、4-12ヶ月まで80-

100ng/ml、13-24ヶ月まで60-80ng/mlとして投与した。プレドニンは最初の4週間は1mg/kg/dayとし、その後12ヶ月まで1mg/kg隔日投与した後中止した。組織がFSGSの症例に対してはMPT（メチルプレドニソロン30mg/kg/dose,3日間を1クール）を1, 2, 5, 9, 13週に加えた。一次評価指標として4, 12, 24ヶ月時の寛解率を調べた。

（研究の倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および臨床研究の倫理指針を遵守している。

C. 結果

1. 登録症例64例（男児51例、女児13例）、年齢中央値5.8歳。2年の治療が終了した42例において、再発なし25例、再発あり17例（1回5例、2回2例、3回4例、4回以上6例）で

あった。24 ヶ月の時点で再発なしが 60%，非頻回再発が 75%。また再発と血中トラフレベルは相関せず，2 時間値と AUC0-4 に有意な相関が見られた。ネオールによる腎障害を 15%に認めたが，軽微であった。

多毛 11 例，歯肉腫脹 6 例，倦怠感 1 例，血清 ALP 上昇 1 例

2. 分析症例 33 例（男児 18 例，女児 15 例），年齢中央値 2.6 歳。組織型は MC 21 例，DMP 4 例，FSGS 8 例であった。4 ヶ月時の寛解率 90.9%，12 ヶ月時の寛解率 90.0%，24 ヶ月時の寛解率は 90.9%でネフローゼ 4.5%，末期腎不全 4.5%であった。ネオールによる腎障害を 6.7%に認めたが，軽微であった。

その他の有害事象として多毛 15 例，脱毛 3 例，歯肉腫脹 2 例，緑内障 2 例，白内障 1 例，高血圧 2 例，徐脈 2 例，肥満 2 例，満月様顔貌 1 例，にきび 1 例，高脂血症 1 例，血清 CPK 上昇 1 例，一過性血清 ALP 上昇 1 例，腹膜炎 1 例，敗血症・DIC・MOF 1 例を認めた。

D. 考察

1. FRNS に対する 2 年間のネオール投与により，再発および頻回再発は明らかに抑制され有効な治療であった。また数人にネオールによる腎障害は見られたものの軽微であり，今回の血中トラフレベル設定で安全に使用できると考えられた。

2. SRNS に対する MPT+ネオール+PSL 投与は，高い寛解率が得られ有

効な治療と考えられた。予後不良と言われている FSGS においても高い寛解率を得ることができた。また 24 ヶ月終了までに腎不全に至った症例は 1 例のみであった。今後，長期の経過観察で腎死に至る割合を観察する方針である。ネオールによる腎障害は 1 例に見られたが軽微であり，安全に使用できると考えられた。

E. 結論

1. FRNS に対する血中トラフレベルコントロールによる 2 年間のネオール投与は，頻回再発を有意に減少した。
2. SRNS に対する MPT+ネオール+PSL の治療は，高い寛解率を得ることができ有効であった。

1. 2 ともにネオールによる腎障害は軽微であり，安全に使用することができた。

H. 研究発表

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ミゾリビン療法の再発抑制効果と安全性

炎症と免疫, 2006, 14: 128-132

本田雅敬

ネフローゼ症候群

小児慢性疾患診療マニュアル 加藤忠明監修 柳沢正義他編，診断と治療社，東京,p94-97, 2006

本田雅敬

小児頻回再発型ネフローゼ症候群に

- 対するミゾリビン高用量治療の再発抑制効果と安全性
日腎会誌, 2006, 48: 365-370
Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, Hataya H, Ishikura K, Hamasaki Y, Goto M, Ikeda M, Honda M.
- Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients
Pediatric Transplantation, 2006, 10: 67-73
Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Shishido S,
Asanuma H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Its High Prevalence and More Extensive Imaging Findings
Am J Kidney Dis, 2006, 48(2): 231-238
Hoshii S, Wada N, Honda M
- A survey of peritonitis and exit-site and/or tunnel infections in Japanese children on PD
Pediatr Nephrol, 2006, 21: 828-834
Yoshikawa N, Honda M, Iijima K
- Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: A randomized, controlled trial
Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1: 511-517
5Ishikura K, Kamimaki I, Hamasaki Y, Hataya H, Ikeda M, Honda M
- Autosomal dominant polycystic kidney disease
Am J Kidney Dis. 2006, 47(6): A37, e73-5.
- Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H
Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group
Steroid treatment for severe IgA nephropathy Clin Am Soc Nephrol, 2006, 1: 511-517
Maesaka A, Higuchi A, Kotoh S, Hasaegawa Y, Ikeda M, Shishido S, Honda M
Gonadal function in 15 patients associated with WT1 gene mutations.
Clin, pediatr. Endocrinol, 2006, 15: 143-149
8Kobayashi Y, Hasegawa O, Honda M
Terminal complement complexes in childhood type I membranoproliferative glomerulonephraisi
J Nephrol, 2006, 19: 746-750

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(ADPKD)に対して、 ω 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。2年間の観察では、BUN、血清Cr値、Ccr値で見た腎機能及びCTで評価した腎容量に関して、EPA投与群と非投与群の間で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 ω 3 不飽和脂肪酸である α 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 ω 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2400mgを2年間投与し、採血、24時間畜尿を6ヶ月毎に施行し、血液生化学検査としてBUN、クレアチニン(Cr)、尿酸、総コレステロール、中性脂肪を測定し、24時間クレアチニンクリアランス値(Ccr)を計算した。また24時間尿中アルブミン排泄量も測定した。なお高血圧を合併している症例に対しては、降圧剤としてARBを第一選択として投与した。

腎容量の測定はCT画像より腎の前後径、左右径、上下径を測定し、腎が回転楕円体であると想定して、下記の計算式に当てはめ計算した（回転法）。
腎容量 = $(4\pi/3) \times (\text{前後径}/4 + \text{左右径}/4)^2 \times (\text{上下径}/2)$
またCT画像をコンピューターに取り

込み腎片縁をトレースし、各スライスでトレース内のピクセル数からその面積を算出し、スライスの厚みを乗じて体積を算出する方法でも腎容積を評価した（トレース法）。

（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ない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 45.4 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、Ccr 値、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。また腎容量にも差はなかった（表 1、2）。研究開始後 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月目の各測定値を表 1 にあわせて記載する。両群とも血清 Cr 値は 24 ヶ月目で観察開始時より有意に増加したが、Ccr 値は有意な変動を示さなかった。尿中アルブミン排泄量は両群とも変化なかった。血中 $\omega 3/\omega 6$ 、EPA/AA の値は観察開始後 6 ヶ月より投与群で高値を示し、EPA の内服は確実に行われていたと考えられた。腎容量の変化は回転楕円法でもトレース法でも、両群とも増加は見られたが有意でなかった。腎容量の変化率は slice

法では投与群で 8%、非投与群で 7% であったが、両群間で差はなかった。また回転楕円法ではそれぞれ 17%、18% でやはり両群間に差はなかった。

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、今回の調査では腎容量の増加抑制効果も、腎機能保護作用もともに認められなかった。尿中アルブミン排出量に大きなばらつきが見られたが、一般的には ARB を投与されていた症例では低値を示し、これら降圧剤の併用が最終的な結果を修飾した可能性がある。EPA には血管内皮機能の改善が見られることがすでに報告されている。一方 ADPKD に合併する高血圧や脳動脈瘤の形成には、血管内皮機能の障害の関与が強く示唆されている。今回の 2 年間の腎機能の推移を中心とした観察では心血管や脳血管に有害事象を認めなかったが、更に長期に観察していけば、EPA 投与は心血管や脳血管系有害事象の発生を抑制する可能性があると思われる。

E. 結論

2 年間の観察では EPA の腎容量増加抑制作用と腎保護作用は明らかにされなかった。ラットで見られた腎機能保護作用は種特異的なものであるかもしれない。ヒトにおける ADPKD の腎機能悪化因子は多因子が絡み合っ

ているために、単一因子のみを改善しても腎機能保護という最終的な目標に至れないのかもしれない。

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

東原英二監修 多発性嚢胞腎の全て
インターメディカ、東京、
2006年6月発行

2. 学会発表

東原英二. 多発性嚢胞腎. 公開シンポジウム「厚生労働省南知性疾患克服研究事業-進行性腎障害に関する調査研究班. 第49回日本腎臓学会総会・
2006年6月

表 1. 血液生化学検査、尿中蛋白、アルブミン排泄量の変化

測定項目	群	研究開始時	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
BUN (mg/dl)	投与	23.2±9.5(21)	26.1±11.8*(21)	28.3±14.3*(20)	32.3±18.7**(16)	30.8±17.8**(20)
	非投与	26.1±12.0(20)	26.5±12.6(20)	25.9±10.6(18)	28.4±14.0(19)	29.1±16.4(20)
	P	0.404	0.906	0.566	0.479	0.751
Cr (mg/dl)	投与	1.53±0.63(21)	1.71±0.84**(21)	1.89±1.02**(20)	2.02±1.18*(17)	2.27±1.53**(20)
	非投与	1.75±0.80(20)	1.78±0.82(20)	1.85±0.83**(18)	1.98±0.90**(19)	2.11±1.06**(20)
	P	0.351	0.783	0.882	0.920	0.700
Ccr(ml/min/1.73m ²)	投与	69.5±41.6(21)	58.3±30.0(20)	54.9±29.4(19)	55.4±28.6(17)	54.7±32.9(20)
	非投与	56.9±25.5(18)	55.2±22.8(20)	48.6±17.1(15)*	50.9±24.2(19)	48.6±22.8(20)
	P	0.270	0.722	0.471	0.615	0.502
T.chol	投与	199±46(21)	187±37(21)	184±36*(20)	191±37(16)	182±44(20)
	非投与	207±33(20)	205±37(20)	201±29(18)	199±36(19)	202±40(20)
	P	0.533	0.138	0.113	0.549	0.140
TG	投与	117±60(19)	93±41**(19)	102±55(18)	97±42(15)	100±50(18)
	非投与	118±52(20)	135±89(20)	147±95(17)	131±51(18)	129±64(18)
	P	0.945	0.067	0.096	0.045	0.135
UA (mg/dl)	投与	6.5±1.1(21)	6.4±1.3(21)	6.4±1.4(20)	6.5±1.8(16)	6.9±1.5*(20)
	非投与	6.6±1.8(20)	6.7±1.9(20)	6.5±1.8(18)	6.3±1.8(18)	6.8±1.9(20)
	P	0.730	0.591	0.808	0.819	0.799
尿中アルブミン 排泄量 (mg/day)	投与	135.9±205.0(17)	185.6±218.2(18)	172.3±270.7(19)	223.4±365.7(17)	275.9±459.4(19)
	非投与	83.1±184.0(17)	180.3±441.9(20)	95.2±149.7(16)	166.5±336.9(18)	193.5±332.0(18)
	P	0.435	0.964	0.318	0.636	0.538
ω3/ω6	投与	0.19±0.09(20)	0.35±0.12**(20)			0.34±0.12**(20)
	非投与	0.19±0.08(20)	0.20±0.11(20)			0.21±0.09(20)
	P	0.910	0.0003			0.0003
EPA/AA	投与	0.41±0.28(20)	1.50±0.69**(20)			1.42±0.66**(20)
	非投与	0.40±0.26(20)	0.41±0.29(20)			0.47±0.31(20)
	P	0.880	<0.0001			<0.0001
RBC EPA/AA	投与	0.19±0.11(20)	0.63±0.24**(20)			0.70±0.38**(20)
	非投与	0.19±0.10(20)	0.18±0.10(20)			0.20±0.13(20)
	P	0.977	<0.0001			<0.0001

P<0.05, **P<0.01 vs. 研究開始時

表 2. 腎容量の変化

	群	研究開始時	24ヶ月目	腎容量変化率(%)
腎容量(Slice法)	投与	1563±653(18)	1708±868(18)	8.19±25.73(18)
	非投与	1806±796(13)	1917±831(13)	7.43±15.08(13)
	P	0.359	0.507	0.925
腎容量(回転楕円法)	投与	1559±592(18)	1811±710**(18)	17.4±22.3(18)
	非投与	1901±980(14)	2348±1475*(14)	18.6±30.5(14)
	P	0.230	0.185	0.897

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

「多発性嚢胞腎患者の腎機能推移と尿量との関連についての後向き研究」

研究協力者 香村 衡一
千葉東病院泌尿器科医長

研究要旨

【目的】多発性嚢胞腎（ADPKD）で多量の飲水が腎機能保全につながる可能性が示唆されている。今回、尿量が飲水量を反映していると考え、尿量の多い者が腎機能悪化が少ないか後見的に24時間蓄尿検査の尿量と腎機能推移について検討した。【方法】2000年1月より2006年7月までの旧国立佐倉病院と千葉東病院での24時間蓄尿化学検査が複数回、2年以上の経過で結果が残っていたADPKD患者を抽出して、平均1日尿量とCcr、年Ccr低下度の関連性を探った。年Ccr低下度は、初回検査Ccrと最終検査Ccrの差を経過年数で割ったものを年Ccr低下度とした。【結果】抽出された患者は57名（男性20名女性37名）で平均年齢 48 ± 11.6 才、平均経過観察年数は 3.79 ± 1.5 年で、平均1日尿量の患者平均は 1859 ± 522 mlであった。1日尿量を1800ml以上（29名）と未満（28名）との2群に分けて年Ccr低下度を比較したところ、 4.6 ± 7.8 ml/min/yearと 4.3 ± 7.5 ml/min/yearで有意差を認めなかった。初回検査時Ccrで100ml/min以上の群（19名）、100未満50ml/min以上の群（26名）、50ml/min未満の群（12名）の3群に分けた上で、同様に1日尿量を1800ml以上と未満との群に分けて比較したところ、50ml/min未満群のみで 8.7 ± 2.9 ml/min/year（n=6）と 4.1 ± 1.9 ml/min/year（n=6）と $p < 0.01$ で有意差を認め、尿量の多い群でCcr低下度は高かった。【結語】既に腎機能が低下している場合には飲水の効果は望めないと考えられた。

A. 研究目的

バソプレシン V2 受容体拮抗薬が多発性嚢胞腎（ADPKD）の初の治療薬として日欧米で同時に治験が始まった。この薬の作用機序はバソプレシンが腎集合管細胞に作用して抗利尿作用を示すときに仲介する細胞内メッ

センジャーの cAMP が嚢胞細胞では細胞増殖に作用してしまうのを抑えらるるとされている。この機序から水分摂取を多くすれば嚢胞細胞の増殖が抑えられることが期待される。実際、長尾らは5%砂糖水をPCKラットに与え、飲水量を約3.5倍に増加させると、

腎嚢胞が抑制され腎機能が保全されることを報告した(Nagao S, et.al.:J Am Soc Nephrol. 2006 Aug;17(8):2220-7)。飲水だけで腎機能悪化抑制効果があれば患者にとって福音である。尿量は飲水量を間接的に現わしていると考えて、この約5年半のADPKD患者の24時間蓄尿Ccrのデータから尿量と腎機能推移との関連性を後向きに研究した。

B. 研究方法

2000年1月より2006年7月までの旧国立佐倉病院と千葉東病院での24時間蓄尿化学検査が複数回、2年以上の経過で結果が残っていたADPKD患者を抽出して、平均1日尿量とCcr、年Ccr低下度の関連性を探った。年Ccr低下度は、初回検査Ccrと最終検査Ccrの差を経過年数(月数は少数点以下で表して計算、例えば経過年数2年3ヶ月の場合2.25とした)で割ったものを年Ccr低下度とした。

(研究の倫理面への配慮)

患者個人が特定できる情報は性別、年齢の他はあつっていない。

C. 結果

抽出された患者は57名(男性20名女性37名)で平均年齢 48 ± 11.6 才、平均経過観察年数は 3.79 ± 1.5 年で、平均1日尿量の患者平均は 1859 ± 522 mlであった。1日尿量を1800ml以上(29名)と未満(28名)との2群に分けて年Ccr低下度を比較したところ、 4.6 ± 7.8 ml/min/yearと 4.3 ± 7.5 ml/min/year

で有意差を認めなかった。初回検査時Ccrで100ml/min以上の群(腎機能良好群19名)、100未満50ml/min以上の群(腎機能中等度群26名)、50ml/min未満の群(腎機能低下群12名)の3群に分けた上で、同様に1日尿量を1800ml以上と未満との群に分けて年Ccr低下度を比較したところ、腎機能低下群のみで 8.7 ± 2.9 ml/min/year (n=6)と 4.1 ± 1.9 ml/min/year (n=6)と $p < 0.01$ で有意差を認め、尿量の多い群でCcr低下度は高かった。

D. 考察

今回、利尿薬などの投薬内容まで確認するに至っていないので、暫定的な判断であるが、今回の結果からは、腎機能が落ちてきている場合、尿量の増加が腎機能保全につながるとは考えにくかった。むしろ腎機能低下例では、尿濃縮力の低下で尿量が増加する傾向にあることを示す結果と思えた。また、ここ数年ADPKD患者には飲水を勧めているので1日尿量の平均が1859mlとやや多く1000ml以下の者がいなかったのはその影響が考えられる。しかし、旧国立佐倉病院と千葉東病院とのデータを分けて分析した結果、尿量が極端に増えた者は少数で、特に動物実験で有効と認められた通常の3.5倍の飲水量に相当すると推定される尿量である3500ml以上になるように飲水量を増やすのは至難のことと思われた。腎機能がよい者での飲水の効果を証明するためには前向きの研究が必要と思われた。

E. 結論

今回の研究からは、多発性嚢胞腎患者で飲水を増やすことが腎機能保護に働くことは証明できなかった。

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) 香村衡一、乳原善文、東原英二：常染色体優性多発性嚢胞腎による腹部腫大に対する腎動脈塞栓術-全国アンケート調査より-、透析会誌 39(4)：243-252、2006.
- 2) 香村衡一：透析患者の嚢胞性腎疾患と合併症：今後の展望、Urological View 4(3):106-110,2006.

2. 学会発表

- 1) 香村衡一：多発性嚢胞腎患者の腎機能推移と尿量との関連についての後向き研究、第14回嚢胞性腎疾患研究会、2006.

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

「塞栓術を受けた多発性嚢胞腎患者の生命予後に及ぼす因子の検討」

乳原善文*、諏訪部達也**、星野純一**、澤直樹**、比嘉康志**、中西昌平**、野村和史**、香取秀幸**、竹本文美*、高市憲明***、竹井亮二****

虎の門病院腎センター、医長*、医員**、部長***、同放射線科****

研究要旨

〔目的〕常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎(以下 ADPKD)症例で、嚢胞腎と嚢胞肝に対して動脈塞栓術(TAE)を施行し 2007 年 12 月までに両者合わせて 492 名に対して治療が終了した。塞栓術後の生命予後及び死因を評価した。

〔対象〕1 群：腎腫大型、2 群：腎肝腫大型、3 群：肝腫大型にわけた。1 群は 304 名(67%)で全例腎 TAE を施行。2 群は 68 名(15%)で全例に腎 TAE を、56 名に肝 TAE を施行。3 群は 82 名(17%)で肝 TAE を施行。1,2 群は全例透析患者。3 群のうち 27 名は透析、9 名は腎不全保存期、45 名は腎機能正常。

〔結果〕TAE 後で現在までに 54 名が死亡。死因については 1 群では心臓疾患 9 名、脳血管障害 4、悪性腫瘍 7。2 群では心臓疾患 1、脳血管障害 3、肝不全 2、腹膜炎 2、肝嚢胞感染 7。3 群では心臓疾患 2、脳血管障害 1、肝不全 3、腹膜炎 1、嚢胞感染 1。TAE と関係し死因に結びつく合併症はみられていない。

〔結論〕肝腫大型では肝不全、大量腹水貯留後の腹膜炎、肝嚢胞感染が主な最終的な死因となり肝 TAE にても救出はできなかった。腎腫大型では同時に合併していた心臓疾患、脳血管障害と悪性腫瘍が死因となった。

〔考察〕肝腫大型では肝臓合併症が予後を決める因子になり、同時に合併する栄養不良状態が病態を悪化させるため、早めの肝治療(TAE 等や栄養不良にさせない食事対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎(以下 ADPKD)症例で、嚢胞腎に関しては難治性出血及び腫大腎に対して、嚢胞肝に対しても腫大肝や嚢胞出血に対して動脈塞栓術(TAE)を施行し 2006 年 12 月までに両者合わせて 452 名に対

して治療が終了した。塞栓術後の生命予後及び死因を評価することで本症のもつ問題点について検討した。

B. 研究方法

〕患者の内訳を 1 群：腎腫大型、2 群：腎肝腫大型、3 群：肝腫大型にわけた。

1群は304名(67%)(男167, 女139)で全例腎TAEを施行。2群は68名(15%)(男21 女47)で全例に腎TAEを、56名に肝TAEを施行。3群は82名(17%)(男11, 女71)で肝TAEを施行。1,2群は全例透析患者。3群のうち27名は透析、9名は腎不全保存期、45名は腎機能正常。

C. 結果

TAE後で現在までに398名が生存しているが54名が死亡。死因については1群では心臓疾患9名、脳血管障害4、悪性腫瘍7、自殺1、腎出血1、悪液質1、腹膜炎1。2群では心臓疾患1、脳血管障害3、肝不全3、腹膜炎1、肝嚢胞感染7、悪液質1、癌1。3群では心臓疾患1、脳血管障害1、外傷1名、肝不全5、腹膜炎1、嚢胞感染1、呼吸不全1。TAEと関係し死因に結びつく合併症はみられていない。

D. 考察

肝腫大型では肝臓合併症が予後を決める因子になり、同時に合併する栄養不良状態が病態を悪化させるため、早めの肝治療(TAE等)や栄養不良にさせない食事対策が必要と考えられた。

E. 結論

肝腫大型では肝不全、大量腹水貯留後の腹膜炎、肝嚢胞感染が主な最終的な死因となり肝TAEによっても救出はできない症例がみられた。腎腫大型では同時に合併していた心臓疾患、脳血管障害と悪性腫瘍が死因となった。

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. 知的所有権の出現登録状況

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. Ubara Y: Editorial, Renal Reduction Therapy For Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease *Internal Medicine* 41(6), 415-416, 2002
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. *Internal Medicine* 44(4): 311-318, 2005
6. Ubara Y, Higa Y, et al. Pelvic

- insufficiency fracture related to autosomal dominant polycystic kidney disease: a Case Report. Am J kidney Dis, e103-111, 2005
7. Ubara Y. New therapeutic option for ADPKD patients with enlarged kidney and liver. Therapeutic Apheresis Dialysis, 10(4):333-41, 2006.
 8. Ubara Y, Tagami T, et al. Successful Renal Transcatheter Arterial Embolization in Three Patients With Symptomatic Hydronephrosis Due To Ureteral Obstruction. Intern Med, 45(12):769-74, 2006.
 9. Nephrology Frontier, 2006.5, P55-61, 2006, New therapeutic option for ADPKD patients with enlarged kidney and liver, Yoshifumi Ubara, MD, Nephrology Center, Toranomon Hospital, Kanagawa, Japan
 10. 症候性多発性肝腎嚢胞症の治療—血管内治療は外科治療に代わりうるか—
虎の門病院腎センター内科、同放射線科*, 乳原善文、田上哲夫、星野純一、竹井亮二*、高市憲明、日本透析医学会雑誌、38(1), 24-26, 2005
 11. 症候性多発性肝腎嚢胞症の治療—第50回日本透析医学会教育講演より—、虎の門病院腎センター内科 乳原善文、透析会誌 38(12):1749-1761, 2005
2. 学会発表
 1. Renal week, 2006, 11.14-19, ASN(American society of nephrology), Gastrointestinal disorder in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), Yoshifumi Ubara, et al
 2. ERA-RDTA Congress, July 15-18, 2006, Glasgow, UK, Arterial embolization treatment on patients with symptomatic polycystic kidney and liver. Ubara Y, et al
 3. ERA-RDTA Congress, July 15-18, 2006, Glasgow, UK, Effects of intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver and mechanism of cystic growth in liver, Hoshino J, Ubara Y, et al
 4. European Renal association Congress, 2005, Istanbul, Turkey, Intravascular treatment on patients with symptomatic polycystic kidney and liver, Toranomon Hospital Nephrology center, Ubara Y, et al.
 5. The 2nd China-Japan Kidney Conference, Beijing, China, 2005, 9,9-11 New therapeutic option for ADPKD patients with enlarged kidney and liver. Ubara Y, Toranomon Hospital, Japan
 6. The American Society of Nephrology, 2005. 11. 8-13, Yoshifumi Ubara, Tetsuo Tagami, Jyunichi Hoshino, Tatsuya Suwabe, Yasusi Higa, Naoki Sawa, Hideyuki Katori, Fumi Takemoto, Shigeko Hara, Kenmei Takaichi. Nephrology Center,

Toranomon Hospital, Minato-ku,
Tokyo, Japan, Intravascular Treatment
on Patients with Symptomatic
Polycystic Kidney and Liver.

7. 第 50 回日本透析医学会学術総会、
2005/6/25, 教育講演、症候性多発
性嚢胞肝腎症の治療、虎の門病院
腎センター 乳原善文

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

「多発性嚢胞腎患者における高用量アンジオテンシン受容体拮抗薬
投与計画の検討」

研究協力者 土谷 健*、三戸部倫大、代田さつき、芳田 工、杉浦秀和
潮平俊治、新田孝作
東京女子医科大学第四内科 助教授*

研究要旨

多発性嚢胞腎患者では高血圧の合併頻度が高く、かつそのコントロールは腎機能障害の進行速度に影響を与えるのは明らかである。一方、RAS阻害薬の降圧効果を超えた腎機能保護効果が最近とみに注目されている。アンジオテンシン受容体拮抗薬(以下ARB)は用量依存性の腎保護効果を発揮するとされており、また増量による降圧も期待しうる。当院での嚢胞腎患者のデータベースをCKD患者からのsubgroupとして作成し、ARB最大投与量の影響を長期に検討する。

A. 研究目的

多発性嚢胞腎患者では高血圧の合併頻度が高く、かつそのコントロールは腎機能障害の進行速度に影響を与えるのは明らかである。一方、RAS阻害薬の降圧効果を超えた腎機能保護効果が最近とみに注目されている。アンジオテンシン受容体拮抗薬(以下ARB)は用量依存性の腎保護効果を発揮するとされており、また増量による降圧も期待しうる。

今回は高用量 ARB 投与の効果を検討する目的に、嚢胞腎患者の血圧にまつわる問題点を抽出し実際の計画を検討した。

B. 研究方法

まず当院における CKD 患者としての嚢胞腎患者の症例を調査し、内服状況、主として製剤の種類と数を把握、また外来時および自宅血圧により実際の降圧状況を観察することとした。さらに高用量投与が可能なバルサルタン 160mg 投与を行うため、症例の抽出を行い、血圧、腎機能、尿蛋白量を測定する予定とした。

(研究の倫理面への配慮)

患者の臨床データベース作成はナンバーリングをし、個人名を非特定化した。また実際の投与開始前に当院の倫理委員会での承認を得る予定としている。

C. 結果

データベースの作成を行っている。

これにより外来での、

- 通院患者数
 - 各症例の CKD の機能分類での位置づけ
 - 循環器系の合併症
 - 降圧剤の内服状況
種類
併用状況
 - 腎機能
 - 尿所見
蛋白尿 アルブミン尿
 - 心機能 UCG
 - 脳動脈瘤の合併
- などの各パラメーターが明らかになる。

現在のデータベースでは、症例自体は 50 症例以上の状況である。一次的な検討では、降圧薬治療下の腎障害合併の高血圧において、バルサルタン 160mg 投与により収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意な下降を示し、同時に蛋白尿も有意な減少を示した。尿蛋白および血圧の変化は、バルサルタン 160mg 投与前の腎機能あるいは血圧値に依存せず有意であった。

D. 考察

RAS 抑制薬の ARB が腎機能障害の進展を抑制することは多くの報告があるが、プラセボあるいは他の薬効群との比較が多い。腎機能障害に用いる際の用量については一定の見解は得られていない。しかしながら、降圧を越えた腎保護作用が期待されており、

一部の検討では用量依存性の尿蛋白(アルブミン)減少効果が示されている。ARB は AT1 に結合し得なかったアンジオテンシン II が 2 型アンジオテンシン II 受容体(AT2)に結合することになり、間接的に AT2 刺激を促進することになる。このことから、AT1 への選択性の高さは AT1 遮断とともに相対的 AT2 刺激を増強することになる。バルサルタンの AT1 への選択性は 30,000 倍とされており、他の ARB より選択性が高いことが特徴であり、この選択性が降圧効果の効力に寄与していると考えられる。このバルサルタンを最大投与量用いることにより嚢胞腎患者での腎機能への影響を長期にわたり検討する。

E. 結論

当院での嚢胞腎患者のデータベースを CKD 患者群より subgroup として作成した。患者を抽出しバルサルタン 160mg 投与を開始する予定である。

F. 健康危険情報

G. 知的所有権の出現登録状況

H. 研究発表

1. 論文発表
土谷 健: バルサルタン 160mg の血圧および尿蛋白に対する効果 新薬と臨床 掲載予定
2. 学会発表