

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

「多発性嚢胞腎患者腎機能推移の検討」

奴田原紀久雄\*、桶川隆嗣\*\*、東原英二\*  
杏林大学泌尿器科、教授\*、助教授\*\*

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎患者の腎機能悪化の要因を、5年以上経過観察が可能であった25症例を対象に検討した。腎機能悪化要因として、性別は関係しなかったが、高血圧の合併は関係すると考えられた。今後常染色体優性多発性嚢胞腎患者では、診断直後よりの高血圧対策が重要になると考えられた。

A. 研究目的

常染色体優性多発性嚢胞腎患者の多くでは、次第に腎機能が悪化して行くことが知られている。腎機能悪化に性別や高血圧の有無が関係するか検討した。

B. 研究方法

5年以上の経過観察が可能であった常染色体優性多発性嚢胞腎患者25名（男性12名、女性13名）を対象に24時間クレアチニンクリアランス（Ccr）値の経時的変化を検討し、性別や高血圧の有無による差があるかを検討した。

（研究の倫理面への配慮）

検査データの集積において、患者の個人名が同定されないように配慮し

た。

C. 結果

男女別に5年間のCcrの変化を見ると、男女とも時間経過とともにCcrの有意な減少を認めたが、性別間で差はなかった（図1）。

高血圧の有無でCcrの変化を見ると、高血圧のないものではCcrの減少の程度は軽く、高血圧のないものとの間でCcrの変化に関して有意な差があった（図2）。但し観察開始時のCcrに差があるため、Ccrが $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 以上の腎機能正常群のみで評価すると、図3に示した結果となり、高血圧の有無での統計学的な差はなくなった。

次に観察開始1年目の腎機能悪化

の程度が、その後の腎機能に影響を与えるかどうかを検討した。観察1年目の Ccr と観察開始時の Ccr の比 (Ccr-1/Ccr-0) が 0.9 以上のものと、0.9 未満のものに分け、5年目の Ccr の悪化率を(Ccr-5-Ccr-0)/Ccr-0 で評価し比較した。5年目の腎機能の悪化率は1年目の腎機能が悪かったもので有意に高値を取り、1年目の腎機能の悪化の程度は、5年後の腎機能の悪化に関係すると考えられた。

#### D. 考察

従来常染色体優性多発性嚢胞腎での腎機能の悪化は、女性で軽度であるといわれていたが、我々の結果からはそれを証明できなかった。この原因として、我々の研究では全体の症例数が少ないことや、女性患者に高血圧合併症例が少なかったこと、男性に比べ高齢者が多かったことが影響している可能性が考えられる。また高血圧を有さない患者の腎機能の予後は、高血圧を有するものの予後より良好である可能性が示唆された。しかし腎機能の値をあわせて検討すると、差が明確でなくなった原因は、高血圧を合併しないで経過する患者数が少ないこと影響していたと考えられた。

#### E. 結論

常染色体優性多発性嚢胞腎では高血圧の合併が腎機能の予後を悪化させる可能性がある。今後常染色体優性多発性嚢胞腎患者の早期診断が増加してくると思われる。その際に腎機能保

護の面より、診断直後よりから高血圧対策が重要になると思われる。

#### 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

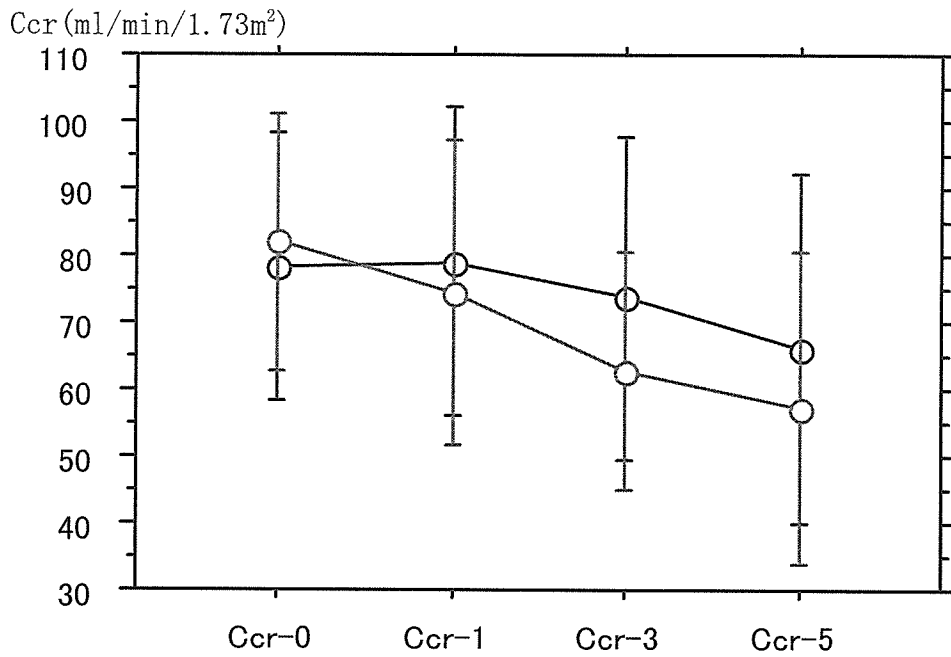
なし

##### 2. 学会発表

奴田原紀久雄、桶川隆嗣、東原英二、多発性嚢胞腎患者の腎機能推移の検討。第14回嚢胞性腎疾患研究会。2006年9月。

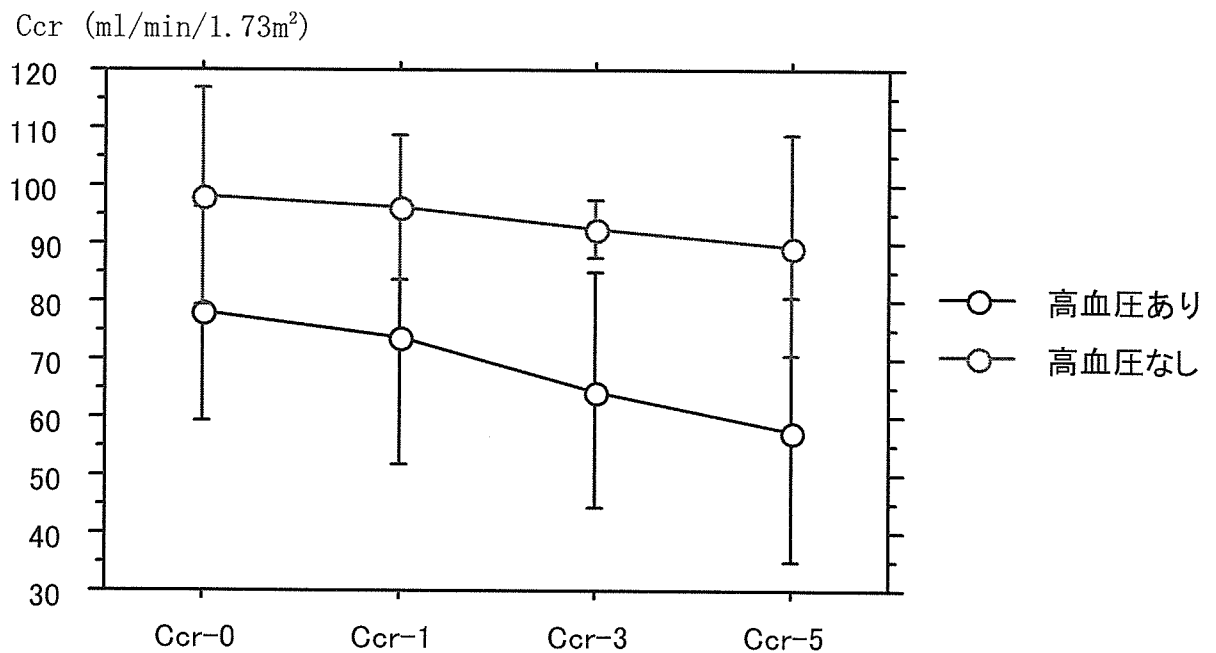
奴田原紀久雄、宍戸俊英、桶川隆嗣、東原英二。多発性嚢胞腎患者における経時的腎機能の推移について。第95回日本泌尿器科学会総会。2007年4月発表予定

図1. 男女別5年間の Ccr の変化 (青: 男性12名、赤: 女性13名)



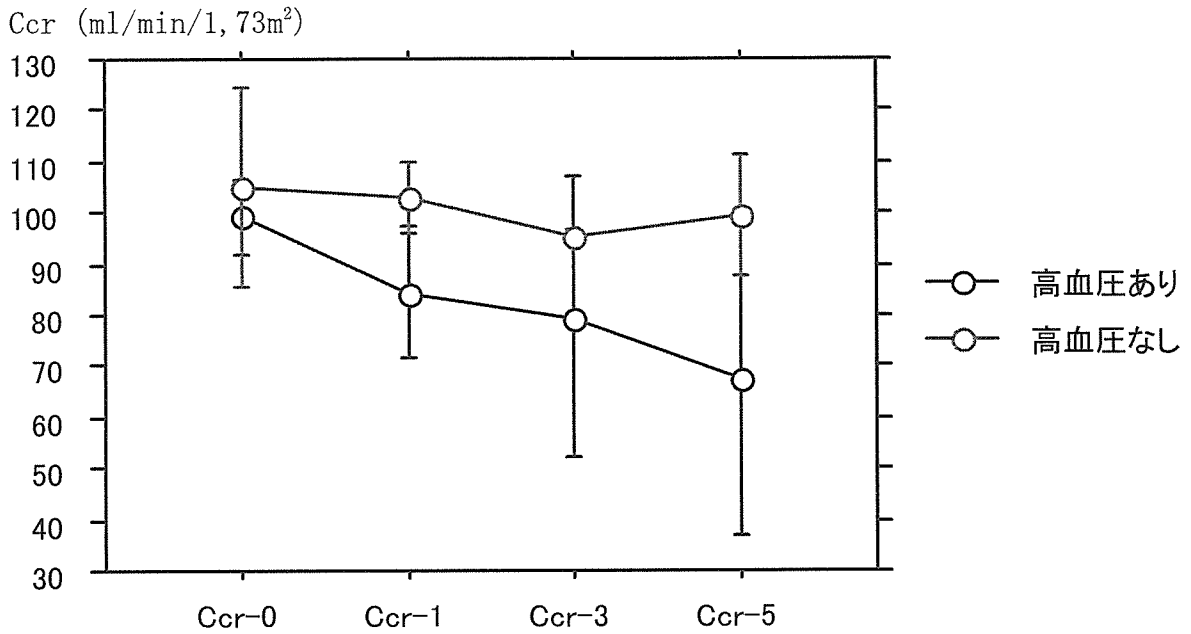
Repeated-measure ANOVA, 性差 P=0.513、 Ccr の経時的変化 P<0.0001

図2. 高血圧の有無による Ccr の変化 (青: 高血圧あり22例。赤: 高血圧なし3例)



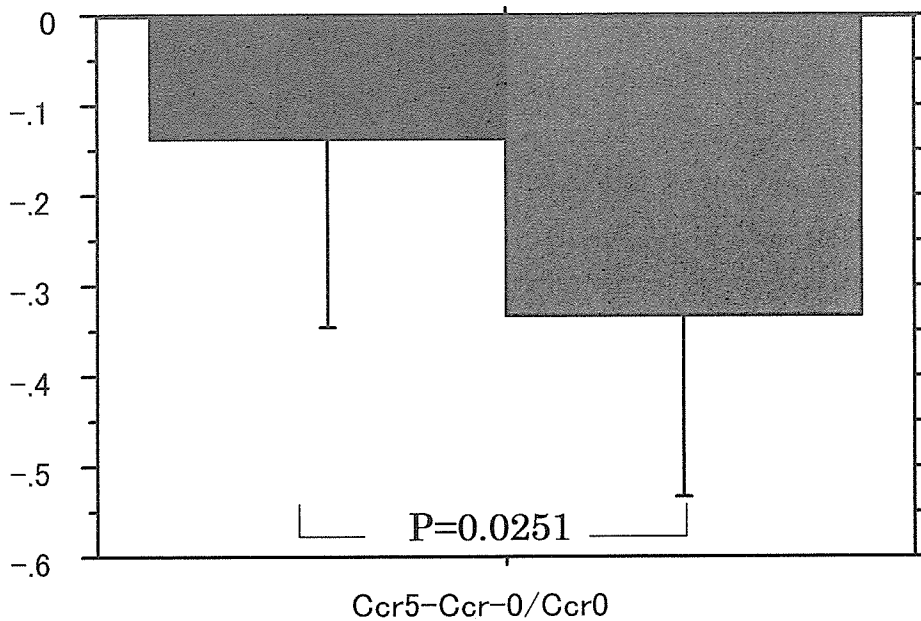
Repeated-measure ANOVA, 高血圧の有無 P=0.025、 Ccr の経時的変化 P=0.031

図3. Ccr90ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上の症例における高血圧の有無によるCcrの変化  
 (青：高血圧あり6例、赤：高血圧なし2例)



Repeated-measure ANOVA, 高血圧の有無 P=0.231、Ccrの経時的変化 P=0.137

図4. 1年目のCcrが観察開始時のCcrの90%以上の症例と未満の症例での5年目のCcr悪化率の比較 (青：90%以上、赤：90%未満)



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末梢血中の血管内皮前駆細胞の検討」

研究協力者 花岡一成、細谷龍男  
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師、教授

研究要旨

骨髄由来の血管内皮前駆細胞（EPC）は動脈硬化進行により低下することが知られている。保存期慢性腎不全患者を対象に、EPCを末梢血中で測定したところ、腎障害進行、貧血の増悪とともに低下したが、今回の検討では多発性嚢胞腎の有無はEPC量を規定する因子にはならなかった。

A. 研究目的

慢性腎不全では、腎機能障害、貧血とともに動脈硬化の進行が認められる。動脈硬化進行例では骨髄細胞由来の血管内皮前駆細胞（以下 EPC）が末梢血中で低下することが知られており、腎不全患者の動脈硬化でも EPC の低下が報告されている。また多発性嚢胞腎は高血圧や腎障害の進行が腎不全の早期より顕著になると考えられている。

本研究では、保存期腎不全患者（CKD 分類 Stage 1～4）を多発性嚢胞腎患者と非多発性嚢胞腎患者とに分け、末梢血中の EPC 量に差異が存在するかどうかを検討した。

B. 研究方法

平成 17 年 4 月～12 月に受診した保存期慢性腎不全患者 50 名（平均年齢  $65.5 \pm 2.1$  歳、男性 38 名、女性 12 名）を対象に、血清 Cr 濃度、Hb 濃度、CRP 濃度、末梢血白血球数（WBC）、血清エリスロポエチン（EPO）、EPC（CD34(+)CD133(+)細胞/CD45 陽性細胞(%)）測定を施行。患者を A 群：ADPKD 患者（25 名、男性 18 名、女性 7 名）、B 群：非 ADPKD 患者（25 名、男性 20 名、女性 5 名）に分けて検討を行った。

（研究の倫理面への配慮）

対象患者に対して文書により同意を得た上で、検討を行った。

### C. 結果

両群の血清 Cr 濃度 (A 群:  $2.00 \pm 0.33$  mg/dl、B 群:  $2.27 \pm 0.29$  mg/dl)、Hb 濃度 (A 群:  $12.9 \pm 0.30$  g/dl、B 群:  $12.2 \pm 0.33$  g/dl)、CRP 濃度 (A 群:  $0.11 \pm 0.03$  mg/dl、B 群:  $0.19 \pm 0.04$  mg/dl)、WBC (A 群:  $6.20 \pm 0.44 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、B 群:  $6.02 \pm 0.30 \times 10^3 / \mu\text{l}$ )、血清 EPO 濃度 (A 群:  $21.28 \pm 1.15$  mU/ml、B 群:  $23.52 \pm 2.00$  mU/ml)、EPC (A 群:  $0.011 \pm 0.001$  %、B 群:  $0.011 \pm 0.001$  %) に有意差がなかった。

各因子に関してスピアマン順位相関係数検定を行ったところ、A 群、B 群ともに EPC - Hb、EPC - Cr 間に相関がみられ、EPC - EPO、EPC - WBC、EPC - CRP には有意な相関関係を認めなかった。

さらに、EPC を従属変数、Hb、Cr、ADPKD の有無を説明変数として多変量解析を行ったところ、EPC と Hb 濃度との間に有意な相関を認めた ( $p = 0.031$ 、95% C.I.:  $0.00015$ )。

### D. 考察

本研究で対象とした保存期腎不全患者群では、ADPKD の有無は EPC 量を規定する因子ではなく、EPC は腎障害進行、貧血の増悪とともに低下することがわかった。ADPKD は腎障害の程度に比較し、貧血が軽度で、高血圧・動脈硬化は進行していることが臨床的に多く経験されており、ADPKD の動脈硬化には EPC の低下以外の因子が関与している可能性が示唆された。

### E. 結論

EPC は腎障害進行、貧血の増悪とともに低下する。一方、今回の検討では ADPKD の有無は EPC 量を規定する因子にはならなかった。

### F. 健康危険情報

本研究では採血により検査を施行するが、検体量は約 10ml であり、検査後に健康に障害の起こる事象は認められなかった。

### 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

なし

#### 2. 学会発表

第 50 回日本腎臓学会学術総会にて「多発性嚢胞腎患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞の検討」のタイトルにて演題投稿中

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

「イコサペント酸による常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の治療」

研究協力者 浜崎 智仁

富山大学 和漢医薬学総合研究所 臨床科学研究部門

研究要旨

常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の患者に対して、イコサペント酸を投与し、その効果を検討する。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎（以下多発性嚢胞腎）は、腎臓をはじめとする臓器に嚢胞が多発する遺伝性疾患で、罹患率が約 1,000 人に 1 人と、遺伝性腎疾患の中で最も頻度が高い。多発性嚢胞腎の病態は一部の腎尿細管上皮細胞から嚢胞が発生し、増大する過程と、さらに嚢胞を形成しない尿細管の萎縮と、腎実質の炎症が起こり腎硬化症へと進展していくことにより機能ネフロンが減少する過程の 2 つの特徴を持つ。多発性嚢胞腎の動物モデルのひとつである Han:SPRD ラットや DBA/2FG-*pcy* マウスでは食餌に大豆を加えることにより嚢胞形成が抑制されたという報告が最近注目されている。大豆に含まれる  $\omega$  3 不飽和脂肪酸である  $\alpha$  リノレン酸の抗炎症作用も関連すると考えられている。本研究では、 $\omega$  3 不飽和脂肪酸であるイコサペント酸 (ethyl-icosapentate、商品

名エパデール、持田製薬より発売) が現在高脂血症に対する医薬品として認可され、かつ臨床上の副作用が少ないことから、イコサペント酸の多発性嚢胞腎の腎不全進行に対する薬効を検討するものである。

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多発性嚢胞腎患者を対象とした。出血性消化性潰瘍などの出血性病変を有する患者、頭蓋内動脈瘤がある患者、妊娠予定患者・または妊婦は除外した。当研究所では、回収された検体の処理（赤血球・血漿の分離）を行い、脂肪酸の解析を行った。また、同時に食事調査（思い出し法）の解析を行った。

C. 結果

【血中の脂肪酸について】

研究開始時の血漿中総脂質脂肪酸

組成および赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成を表1, 2に示した。両群間において、特に有意差は認められなかった。また、6ヶ月後においてはEPA内服群では、有意にEPAが上昇しており、血漿中では4.0ポイントの上昇(3.3倍)が認められ、赤血球膜中では3.6ポイントの上昇(2.9倍)が認められた。更に、その上昇は24ヶ月目まで持続していることがわかる(図1, 2)。

#### 【食事調査より】

食事調査におけるEPA摂取量には、両群間で特に有意差はなかった(EPA内服群  $0.50 \pm 0.63$  g/日, 対照群  $0.39 \pm 0.26$  g/日,  $P=0.5$ )。ベースラインにおける、赤血球膜リン脂質中のEPA (Area%)と、食事中的EPA摂取量の関係(下記図3)、および赤血球膜リン脂質中のn-6/n-3比と食事中的n-6/n-3比の関係(下記図4)について検討したが、有意な相関関係はなかった。

#### D. 考察

エントリー時の血漿中総脂質脂肪酸組成および赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成では両群間で特に有意差はなく、また、食事調査におけるEPA摂取量にも両群間で特に有意差はなく振り分けに問題ないと考えられた。EPA内服群でのEPAの有意な上昇が認められ、24ヶ月目までほぼ保たれ、被験者のコンプライアンスが高いと考えられた。

通常この規模の食事調査でも、血中EPA(あるいはDHA)と食事中的EPA(あるいはDHA)とに有意な相関係数を認めるが、今回のベースラインにおける食事中的脂肪酸と血中脂肪酸とに有意な相関関係はなく、食事調査で脂肪酸が必ずしも正確に測れていない可能性が示唆された。

#### E. 結論

EPA群で予想通り、血漿中EPAと赤血球膜中EPAの上昇が見られた。ベースライン時での食事中的EPAと赤血球膜リン脂質中EPAには相関関係は認められなかった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

#### H. 研究発表

未定。

#### I. 論文発表

1. 論文発表  
未定。

2. 学会発表  
未定。



2006. 12. 09 現在

表 1. 研究開始時の血漿中総脂質脂肪酸組成 (mol%)

| 脂肪酸              | 化学式          | Group        |               |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
|                  |              | 対照群 (n=20)   | EPA服用群 (n=20) |
| ラウリン酸            | C 12 : 0     | 0.25 ± 0.18  | 0.36 ± 0.42   |
| ミリスチン酸           | C 14 : 0     | 1.01 ± 0.35  | 1.05 ± 0.68   |
| ミリストレイン酸         | C 14 : 1 n-5 | 感度未満         | 感度未満          |
| パルミチン酸           | C 16 : 0     | 24.10 ± 1.53 | 24.19 ± 2.29  |
| パルミトレイン酸         | C 16 : 1 n-7 | 2.06 ± 0.57  | 2.04 ± 0.57   |
| ステアリン酸           | C 18 : 0     | 6.61 ± 0.41  | 6.44 ± 0.54   |
| オレイン酸            | C 18 : 1 n-9 | 19.49 ± 3.03 | 20.36 ± 3.45  |
| リノール酸            | C 18 : 2 n-6 | 30.95 ± 3.07 | 30.65 ± 4.56  |
| γ-リノレン酸          | C 18 : 3 n-6 | 0.28 ± 0.13  | 0.26 ± 0.13   |
| α-リノレン酸          | C 18 : 3 n-3 | 0.78 ± 0.28  | 0.83 ± 0.20   |
| アラキジン酸           | C 20 : 0     | 0.19 ± 0.03  | 0.18 ± 0.04   |
| 11-エイコセン酸        | C 20 : 1 n-9 | 0.18 ± 0.04  | 0.21 ± 0.11   |
| エイコサジエン酸         | C 20 : 2 n-6 | 0.30 ± 0.05  | 0.30 ± 0.05   |
| 5,8,11-エイコサトリエン酸 | C 20 : 3 n-9 | 0.19 ± 0.03  | 0.19 ± 0.04   |
| ジホモ-γ-リノレン酸      | C 20 : 3 n-6 | 0.84 ± 0.22  | 0.78 ± 0.20   |
| アラキドン酸           | C 20 : 4 n-6 | 4.74 ± 0.89  | 4.62 ± 1.38   |
| エイコサペンタエン酸       | C 20 : 5 n-3 | 1.86 ± 1.31  | 1.83 ± 1.42   |
| ペヘン酸             | C 22 : 0     | 0.48 ± 0.07  | 0.46 ± 0.12   |
| エルシン酸            | C 22 : 1 n-9 | 感度未満         | 感度未満          |
| ドコサテトラエン酸        | C 22 : 4 n-6 | 0.15 ± 0.03  | 0.14 ± 0.05   |
| ドコサペンタエン酸        | C 22 : 5 n-3 | 0.59 ± 0.17  | 0.59 ± 0.17   |
| リグノセリン酸          | C 24 : 0     | 0.40 ± 0.06  | 0.38 ± 0.10   |
| ドコサヘキサエン酸        | C 22 : 6 n-3 | 3.63 ± 1.11  | 3.56 ± 1.24   |
| ネルボン酸            | C 24 : 1     | 0.92 ± 0.20  | 0.88 ± 0.29   |

表 2. 研究開始時の赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成 (Area%)

| 脂肪酸              | 化学式          | Group        |               |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
|                  |              | 対照群 (n=20)   | EPA服用群 (n=20) |
| ラウリン酸            | C 12 : 0     | 0.02 ± 0.04  | 0.06 ± 0.06   |
| ミリスチン酸           | C 14 : 0     | 0.30 ± 0.07  | 0.33 ± 0.09   |
| ミリストレイン酸         | C 14 : 1 n-5 | 感度未満         | 感度未満          |
| パルミチン酸           | C 16 : 0     | 24.66 ± 1.39 | 24.69 ± 1.18  |
| パルミトレイン酸         | C 16 : 1 n-7 | 0.32 ± 0.18  | 0.38 ± 0.20   |
| ステアリン酸           | C 18 : 0     | 14.62 ± 1.36 | 14.35 ± 1.84  |
| オレイン酸            | C 18 : 1 n-9 | 14.33 ± 0.63 | 14.25 ± 0.63  |
| リノール酸            | C 18 : 2 n-6 | 10.51 ± 0.91 | 10.46 ± 1.00  |
| γ-リノレン酸          | C 18 : 3 n-6 | 0.01 ± 0.02  | 0.01 ± 0.02   |
| α-リノレン酸          | C 18 : 3 n-3 | 0.19 ± 0.12  | 0.23 ± 0.27   |
| アラキジン酸           | C 20 : 0     | 0.40 ± 0.09  | 0.38 ± 0.15   |
| 11-エイコセン酸        | C 20 : 1 n-9 | 0.19 ± 0.04  | 0.20 ± 0.06   |
| エイコサジエン酸         | C 20 : 2 n-6 | 0.28 ± 0.09  | 0.34 ± 0.15   |
| 5,8,11-エイコサトリエン酸 | C 20 : 3 n-9 | 感度未満         | 感度未満          |
| ジホモ-γ-リノレン酸      | C 20 : 3 n-6 | 1.17 ± 0.30  | 1.22 ± 0.24   |
| アラキドン酸           | C 20 : 4 n-6 | 10.36 ± 1.22 | 10.19 ± 1.52  |
| エイコサペンタエン酸       | C 20 : 5 n-3 | 1.87 ± 0.81  | 1.85 ± 0.92   |
| ペヘン酸             | C 22 : 0     | 1.35 ± 0.19  | 1.28 ± 0.29   |
| エルシン酸            | C 22 : 1 n-9 | 0.05 ± 0.06  | 0.09 ± 0.12   |
| ドコサテトラエン酸        | C 22 : 4 n-6 | 1.31 ± 0.31  | 2.25 ± 3.92   |
| ドコサペンタエン酸        | C 22 : 5 n-3 | 1.88 ± 0.31  | 1.91 ± 0.29   |
| リグノセリン酸          | C 24 : 0     | 3.41 ± 0.36  | 3.24 ± 0.60   |
| ドコサヘキサエン酸        | C 22 : 6 n-3 | 7.20 ± 1.17  | 6.86 ± 1.20   |
| ネルボン酸            | C 24 : 1     | 4.02 ± 0.38  | 3.89 ± 0.54   |

表 3. 6ヶ月後の血漿中総脂質脂肪酸組成 (mol%)

| 脂肪酸              | 化学式          | Group        |               |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
|                  |              | 対照群 (n=20)   | EPA服用群 (n=20) |
| ラウリン酸            | C 12 : 0     | 0.21 ± 0.14  | 0.23 ± 0.18   |
| ミリスチン酸           | C 14 : 0     | 0.96 ± 0.29  | 0.86 ± 0.53   |
| ミリストレイン酸         | C 14 : 1 n-5 | 感度未満         | 0.11 ±        |
| パルミチン酸           | C 16 : 0     | 23.74 ± 1.29 | 24.66 ± 2.96  |
| パルミトレイン酸         | C 16 : 1 n-7 | 1.93 ± 0.49  | 1.82 ± 0.58   |
| ステアリン酸           | C 18 : 0     | 6.64 ± 0.43  | 6.74 ± 0.77   |
| オレイン酸            | C 18 : 1 n-9 | 20.10 ± 2.76 | 19.14 ± 2.51  |
| リノール酸            | C 18 : 2 n-6 | 30.67 ± 2.94 | 27.93 ± 3.87  |
| γ-リノレン酸          | C 18 : 3 n-6 | 0.29 ± 0.12  | 0.21 ± 0.12   |
| α-リノレン酸          | C 18 : 3 n-3 | 0.74 ± 0.25  | 0.72 ± 0.22   |
| アラキジン酸           | C 20 : 0     | 0.20 ± 0.03  | 0.19 ± 0.04   |
| 11-エイコセン酸        | C 20 : 1 n-9 | 0.18 ± 0.04  | 0.17 ± 0.04   |
| エイコサジエン酸         | C 20 : 2 n-6 | 0.29 ± 0.04  | 0.26 ± 0.04   |
| 5,8,11-エイコサトリエン酸 | C 20 : 3 n-9 | 0.19 ± 0.04  | 0.16 ± 0.04   |
| ジホモ-γ-リノレン酸      | C 20 : 3 n-6 | 0.86 ± 0.21  | 0.56 ± 0.16   |
| アラキドン酸           | C 20 : 4 n-6 | 4.74 ± 0.73  | 4.19 ± 0.97   |
| エイコサペンタエン酸       | C 20 : 5 n-3 | 1.99 ± 1.67  | 5.84 ± 2.11   |
| べヘン酸             | C 22 : 0     | 0.50 ± 0.08  | 0.50 ± 0.14   |
| エルシン酸            | C 22 : 1 n-9 | 0.07 ±       | 感度未満          |
| ドコサテトラエン酸        | C 22 : 4 n-6 | 0.13 ± 0.03  | 0.11 ± 0.03   |
| ドコサペンタエン酸        | C 22 : 5 n-3 | 0.56 ± 0.15  | 1.26 ± 0.40   |
| リグノセリン酸          | C 24 : 0     | 0.42 ± 0.08  | 0.42 ± 0.12   |
| ドコサヘキサエン酸        | C 22 : 6 n-3 | 3.82 ± 1.51  | 3.26 ± 0.98   |
| ネルボン酸            | C 24 : 1     | 0.97 ± 0.22  | 0.97 ± 0.28   |

表 4. 6ヶ月後の赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成 (Area%)

| 脂肪酸              | 化学式          | Group        |               |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
|                  |              | 対照群 (n=20)   | EPA服用群 (n=20) |
| ラウリン酸            | C 12 : 0     | 0.04 ± 0.04  | 0.04 ± 0.04   |
| ミリスチン酸           | C 14 : 0     | 0.28 ± 0.08  | 0.28 ± 0.05   |
| ミリストレイン酸         | C 14 : 1 n-5 | 0.03 ± 0.06  | 0.03 ± 0.05   |
| パルミチン酸           | C 16 : 0     | 24.19 ± 1.10 | 24.35 ± 1.21  |
| パルミトレイン酸         | C 16 : 1 n-7 | 0.32 ± 0.16  | 0.29 ± 0.12   |
| ステアリン酸           | C 18 : 0     | 14.99 ± 1.63 | 15.41 ± 1.24  |
| オレイン酸            | C 18 : 1 n-9 | 14.39 ± 0.80 | 14.11 ± 0.66  |
| リノール酸            | C 18 : 2 n-6 | 9.94 ± 1.23  | 8.45 ± 0.81   |
| γ-リノレン酸          | C 18 : 3 n-6 | 0.03 ± 0.05  | 0.01 ± 0.02   |
| α-リノレン酸          | C 18 : 3 n-3 | 0.20 ± 0.17  | 0.22 ± 0.18   |
| アラキジン酸           | C 20 : 0     | 0.35 ± 0.04  | 0.36 ± 0.06   |
| 11-エイコセン酸        | C 20 : 1 n-9 | 0.23 ± 0.04  | 0.22 ± 0.05   |
| エイコサジエン酸         | C 20 : 2 n-6 | 0.32 ± 0.14  | 0.25 ± 0.14   |
| 5,8,11-エイコサトリエン酸 | C 20 : 3 n-9 | 感度未満         | 感度未満          |
| ジホモ-γ-リノレン酸      | C 20 : 3 n-6 | 1.10 ± 0.21  | 0.84 ± 0.20   |
| アラキドン酸           | C 20 : 4 n-6 | 11.13 ± 1.29 | 9.13 ± 1.38   |
| エイコサペンタエン酸       | C 20 : 5 n-3 | 1.87 ± 0.87  | 5.50 ± 1.67   |
| べヘン酸             | C 22 : 0     | 1.22 ± 0.28  | 1.15 ± 0.19   |
| エルシン酸            | C 22 : 1 n-9 | 0.05 ± 0.05  | 0.07 ± 0.06   |
| ドコサテトラエン酸        | C 22 : 4 n-6 | 1.40 ± 0.35  | 0.93 ± 0.29   |
| ドコサペンタエン酸        | C 22 : 5 n-3 | 2.01 ± 0.29  | 4.30 ± 0.89   |
| リグノセリン酸          | C 24 : 0     | 3.07 ± 0.85  | 2.89 ± 0.78   |
| ドコサヘキサエン酸        | C 22 : 6 n-3 | 7.61 ± 1.35  | 6.28 ± 1.40   |
| ネルボン酸            | C 24 : 1     | 3.57 ± 0.66  | 3.29 ± 0.75   |

表5. 24ヶ月後の血漿中総脂質脂肪酸組成 (mol%)

| 脂肪酸              | 化学式          | Group        |               |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
|                  |              | 対照群 (n=20)   | EPA服用群 (n=21) |
| ラウリン酸            | C 12 : 0     | 0.26 ± 0.14  | 0.15 ± 0.07   |
| ミリスチン酸           | C 14 : 0     | 1.05 ± 0.40  | 0.98 ± 0.58   |
| ミリストレイン酸         | C 14 : 1 n-5 | 0.13 ± 0.06  | 0.18 ± 0.08   |
| パルミチン酸           | C 16 : 0     | 23.42 ± 1.50 | 23.63 ± 1.78  |
| パルミトレイン酸         | C 16 : 1 n-7 | 2.13 ± 0.48  | 2.18 ± 0.76   |
| ステアリン酸           | C 18 : 0     | 6.62 ± 0.53  | 6.59 ± 0.70   |
| オレイン酸            | C 18 : 1 n-9 | 19.92 ± 2.88 | 19.41 ± 3.09  |
| リノール酸            | C 18 : 2 n-6 | 29.83 ± 3.26 | 27.67 ± 3.94  |
| γ-リノレン酸          | C 18 : 3 n-6 | 0.56 ± 0.13  | 0.48 ± 0.12   |
| α-リノレン酸          | C 18 : 3 n-3 | 0.88 ± 0.33  | 0.87 ± 0.24   |
| アラキジン酸           | C 20 : 0     | 0.21 ± 0.03  | 0.20 ± 0.04   |
| 11-エイコセン酸        | C 20 : 1 n-9 | 0.19 ± 0.05  | 0.17 ± 0.04   |
| エイコサジエン酸         | C 20 : 2 n-6 | 0.31 ± 0.06  | 0.28 ± 0.05   |
| 5,8,11-エイコサトリエン酸 | C 20 : 3 n-9 | 0.25 ± 0.04  | 0.24 ± 0.04   |
| ジホモ-γ-リノレン酸      | C 20 : 3 n-6 | 0.86 ± 0.19  | 0.65 ± 0.21   |
| アラキドン酸           | C 20 : 4 n-6 | 4.86 ± 0.95  | 4.42 ± 1.23   |
| エイコサペンタエン酸       | C 20 : 5 n-3 | 2.26 ± 1.60  | 5.47 ± 2.44   |
| ベヘン酸             | C 22 : 0     | 0.48 ± 0.09  | 0.50 ± 0.13   |
| エルシン酸            | C 22 : 1 n-9 | 感度未満         | 0.03 ± 0.00   |
| ドコサテトラエン酸        | C 22 : 4 n-6 | 0.18 ± 0.04  | 0.16 ± 0.08   |
| ドコサペンタエン酸        | C 22 : 5 n-3 | 0.64 ± 0.22  | 1.15 ± 0.39   |
| リグノセリン酸          | C 24 : 0     | 0.45 ± 0.08  | 0.47 ± 0.12   |
| ドコサヘキサエン酸        | C 22 : 6 n-3 | 3.70 ± 1.28  | 3.38 ± 1.02   |
| ネルボン酸            | C 24 : 1     | 1.02 ± 0.29  | 1.04 ± 0.33   |

表6. 24ヶ月後の赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成 (Area%)

| 脂肪酸              | 化学式          | Group        |               |
|------------------|--------------|--------------|---------------|
|                  |              | 対照群 (n=20)   | EPA服用群 (n=21) |
| ラウリン酸            | C 12 : 0     | 0.00 ± 0.00  | 0.01 ± 0.02   |
| ミリスチン酸           | C 14 : 0     | 0.27 ± 0.06  | 0.29 ± 0.08   |
| ミリストレイン酸         | C 14 : 1 n-5 | 0.00 ± 0.00  | 0.00 ± 0.01   |
| パルミチン酸           | C 16 : 0     | 26.16 ± 1.38 | 26.36 ± 1.15  |
| パルミトレイン酸         | C 16 : 1 n-7 | 0.24 ± 0.16  | 0.34 ± 0.26   |
| ステアリン酸           | C 18 : 0     | 12.75 ± 0.80 | 12.46 ± 1.01  |
| オレイン酸            | C 18 : 1 n-9 | 14.33 ± 0.72 | 14.58 ± 1.02  |
| リノール酸            | C 18 : 2 n-6 | 10.21 ± 1.15 | 9.05 ± 0.84   |
| γ-リノレン酸          | C 18 : 3 n-6 | 0.05 ± 0.11  | 0.17 ± 0.24   |
| α-リノレン酸          | C 18 : 3 n-3 | 0.17 ± 0.03  | 0.18 ± 0.04   |
| アラキジン酸           | C 20 : 0     | 0.35 ± 0.04  | 0.36 ± 0.04   |
| 11-エイコセン酸        | C 20 : 1 n-9 | 0.20 ± 0.04  | 0.19 ± 0.05   |
| エイコサジエン酸         | C 20 : 2 n-6 | 0.22 ± 0.03  | 0.24 ± 0.12   |
| 5,8,11-エイコサトリエン酸 | C 20 : 3 n-9 | 感度未満         | 感度未満          |
| ジホモ-γ-リノレン酸      | C 20 : 3 n-6 | 0.91 ± 0.18  | 0.76 ± 0.15   |
| アラキドン酸           | C 20 : 4 n-6 | 9.92 ± 1.43  | 7.97 ± 1.86   |
| エイコサペンタエン酸       | C 20 : 5 n-3 | 1.80 ± 0.99  | 4.40 ± 1.79   |
| ベヘン酸             | C 22 : 0     | 1.51 ± 0.20  | 1.52 ± 0.17   |
| エルシン酸            | C 22 : 1 n-9 | 0.02 ± 0.03  | 0.01 ± 0.02   |
| ドコサテトラエン酸        | C 22 : 4 n-6 | 1.36 ± 0.38  | 0.94 ± 0.43   |
| ドコサペンタエン酸        | C 22 : 5 n-3 | 1.93 ± 0.39  | 3.72 ± 1.00   |
| リグノセリン酸          | C 24 : 0     | 4.41 ± 0.48  | 4.46 ± 0.53   |
| ドコサヘキサエン酸        | C 22 : 6 n-3 | 6.76 ± 1.19  | 5.64 ± 1.45   |
| ネルボン酸            | C 24 : 1     | 4.55 ± 0.57  | 4.49 ± 0.58   |

図 1. 血漿総脂質中の EPA (mol%) の変化

分散分析表 : 血漿中のEPAの変動

| 群                         | 自由度 | 平方和     | 平均平方    | F値     | p値     | ラムダ    | 検出力   |
|---------------------------|-----|---------|---------|--------|--------|--------|-------|
| 対象 (群)                    | 1   | 152.036 | 152.036 | 27.971 | <.0001 | 27.971 | 1.000 |
| 対象 (群)                    | 37  | 201.113 | 5.435   |        |        |        |       |
| カテゴリー 血漿中のEPAの変動          | 2   | 110.243 | 55.121  | 30.559 | <.0001 | 61.119 | 1.000 |
| カテゴリー 血漿中のEPAの変動 * 群      | 2   | 85.982  | 42.991  | 23.834 | <.0001 | 47.669 | 1.000 |
| カテゴリー 血漿中のEPAの変動 * 対象 (群) | 74  | 133.477 | 1.804   |        |        |        |       |

基本統計量 : 血漿中のEPAの変動

効果 : カテゴリー 血漿中のEPAの変動 \* 群

|                  | 例数 | 平均値   | 標準偏差  | 標準誤差 |
|------------------|----|-------|-------|------|
| EPA, 血漿EPA 0ヶ月目  | 19 | 1.741 | 1.408 | .323 |
| EPA, 血漿EPA 6ヶ月目  | 19 | 5.740 | 2.127 | .488 |
| EPA, 血漿EPA 24ヶ月目 | 19 | 5.467 | 2.153 | .494 |
| 対照, 血漿EPA 0ヶ月目   | 20 | 1.864 | 1.309 | .293 |
| 対照, 血漿EPA 6ヶ月目   | 20 | 1.979 | 1.672 | .374 |
| 対照, 血漿EPA 24ヶ月目  | 20 | 2.263 | 1.596 | .357 |

交互作用折れ線グラフ : 血漿中のEPAの変動

効果 : カテゴリー 血漿中のEPAの変動 \* 群

エラーバー : ± 1 標準偏差

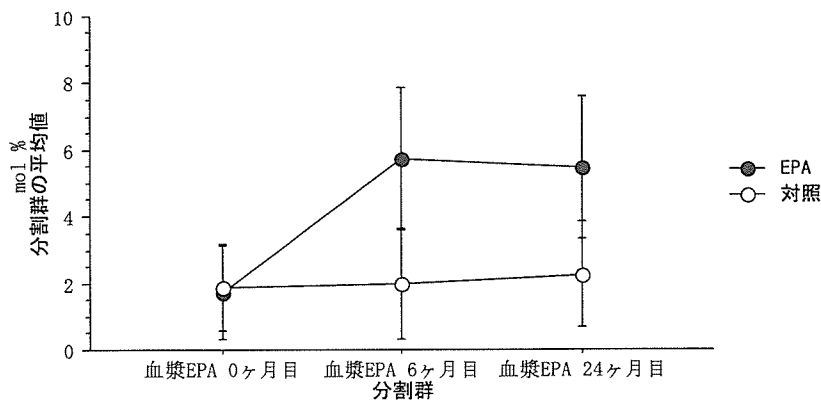


図 2. 赤血球膜リン脂質中の EPA (Area%) の変化

分散分析表 : 赤血球膜中のEPAの変動

|                             | 自由度 | 平方和     | 平均平方    | F値     | p値     | ラムダ    | 検出力   |
|-----------------------------|-----|---------|---------|--------|--------|--------|-------|
| 群                           | 1   | 124.076 | 124.076 | 43.841 | <.0001 | 43.841 | 1.000 |
| 対象 (群)                      | 37  | 104.715 | 2.830   |        |        |        |       |
| カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動          | 2   | 66.756  | 33.378  | 39.602 | <.0001 | 79.205 | 1.000 |
| カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 * 群      | 2   | 68.287  | 34.143  | 40.510 | <.0001 | 81.020 | 1.000 |
| カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 * 対象 (群) | 74  | 62.370  | .843    |        |        |        |       |

基本統計量 : 赤血球膜中のEPAの変動

効果 : カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 \* 群

|                    | 例数 | 平均値   | 標準偏差  | 標準誤差 |
|--------------------|----|-------|-------|------|
| EPA, RBC-EPA 0ヶ月目  | 19 | 1.838 | .942  | .216 |
| EPA, RBC-EPA 6ヶ月目  | 19 | 5.448 | 1.697 | .389 |
| EPA, RBC-EPA 24ヶ月目 | 19 | 4.430 | 1.732 | .397 |
| 対照, RBC-EPA 0ヶ月目   | 20 | 1.869 | .806  | .180 |
| 対照, RBC-EPA 6ヶ月目   | 20 | 1.866 | .870  | .195 |
| 対照, RBC-EPA 24ヶ月目  | 20 | 1.801 | .987  | .221 |

交互作用折れ線グラフ : 赤血球膜中のEPAの変動  
 効果 : カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 \* 群  
 エラーバー : ± 1 標準偏差

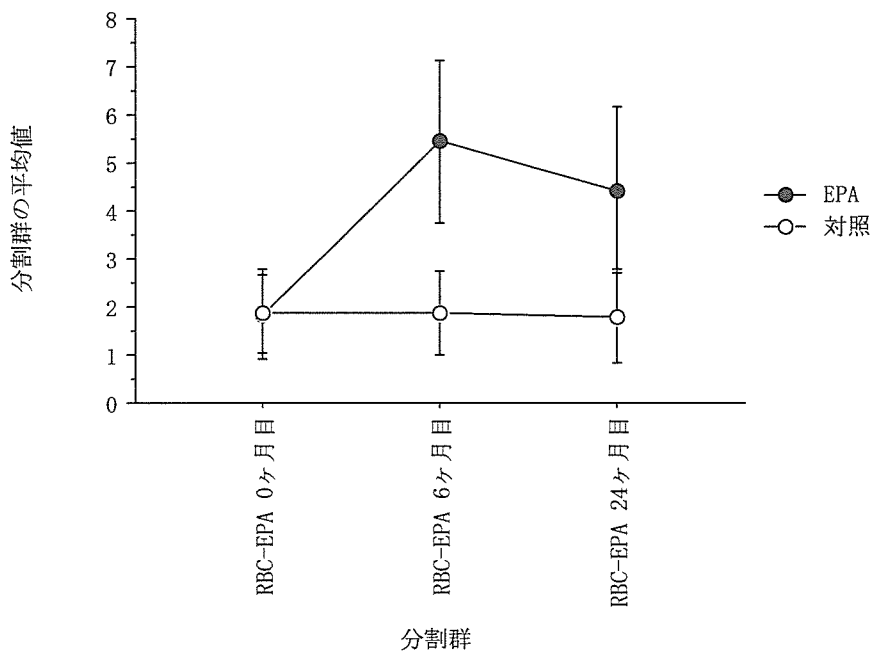


図3. ベースラインにおける、赤血球膜リン脂質中の EPA (Area%) と、食事EPA 摂取量の関係。なお、食事調査より 3SD を超える 1 症例 (No. 44) は除外した。

回帰分析概要

RBC-EPA 0ヶ月目 対 食事EPA  
 行の除外: データ.svd

|                        |      |
|------------------------|------|
| 例数                     | 38   |
| 欠測値数                   | 5    |
| 相関係数 ( R )             | .227 |
| R <sup>2</sup> 乗       | .052 |
| 自由度調整 R <sup>2</sup> 乗 | .025 |
| RMS 残差                 | .829 |

分散分析表

RBC-EPA 0ヶ月目 対 食事EPA  
 行の除外: データ.svd

|      | 自由度 | 平方和    | 平均平方  | F値    | p値    |
|------|-----|--------|-------|-------|-------|
| 回帰分析 | 1   | 1.343  | 1.343 | 1.956 | .1705 |
| 残差   | 36  | 24.717 | .687  |       |       |
| 合計   | 37  | 26.060 |       |       |       |

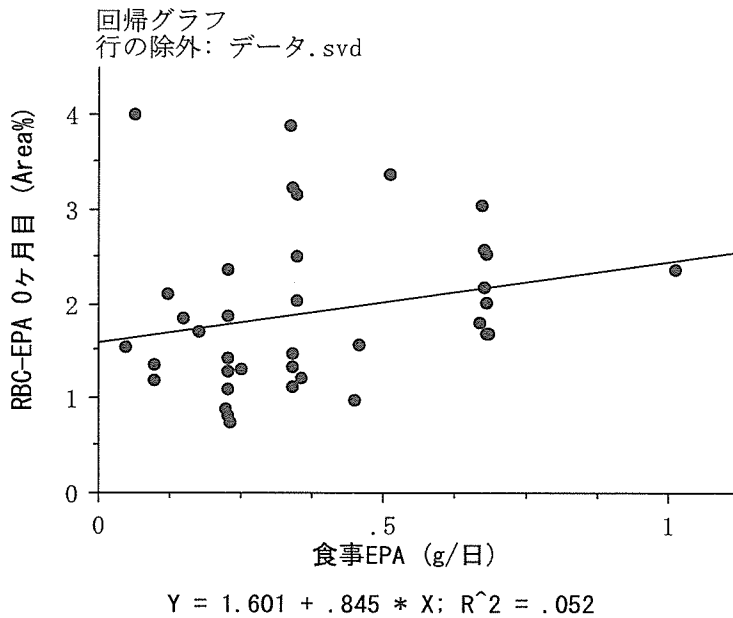


図4. ベースラインにおける、赤血球膜リン脂質中の n-6 系脂肪酸と n-3 系脂肪酸比と EPA (Area%) と、食事の n-6 系脂肪酸と n-3 系脂肪酸比の関係について。

回帰分析概要

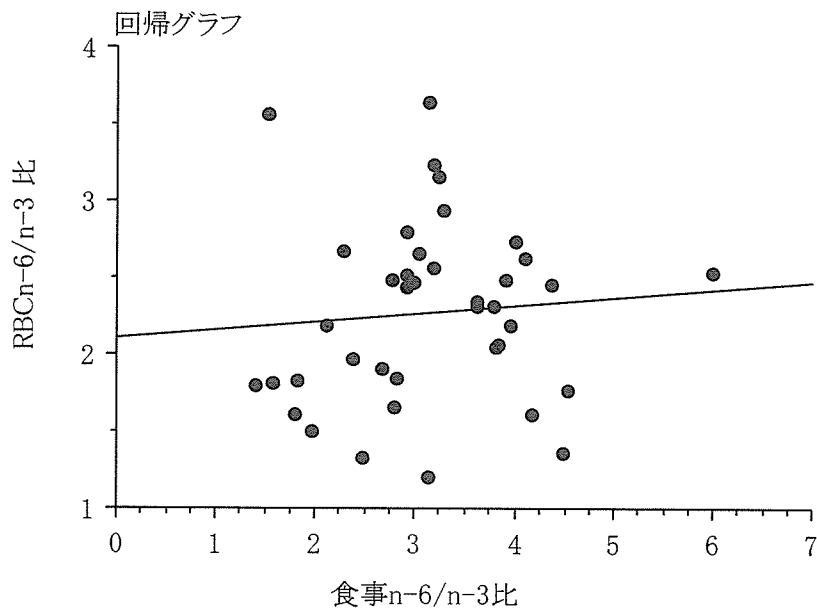
RBCn-6/n-3 対 食事n-6/n-3

|                        |      |
|------------------------|------|
| 例数                     | 39   |
| 欠測値数                   | 5    |
| 相関係数( R )              | .082 |
| R <sup>2</sup> 乗       | .007 |
| 自由度調整 R <sup>2</sup> 乗 | .    |
| RMS 残差                 | .594 |

分散分析表

RBCn-6/n-3 対 食事n-6/n-3

|      | 自由度 | 平方和    | 平均平方 | F値   | p値    |
|------|-----|--------|------|------|-------|
| 回帰分析 | 1   | .088   | .088 | .248 | .6211 |
| 残差   | 37  | 13.068 | .353 |      |       |
| 合計   | 38  | 13.155 |      |      |       |



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

## 「ADPKD におけるイコサペント酸の脈波伝播速度に対する影響」

研究協力者

帝京大学医学部泌尿器科教授 堀江重郎

帝京大学医学部泌尿器科講師 武藤 智

### 研究要旨

【目的】 $\omega$ 3 不飽和脂肪酸であるイコサペント酸（エパデール®：EPA）およびアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の ADPKD に対する治療効果を検討した。【方法】ADPKD 患者を EPA+ARB 投与群、ARB 単独投与群、非投与群にわけ、投与前、投与1年後の腎機能（s-Cr, Ccr）および腎容量を比較した。【結果】EPA（2400mg）+ARB 投与群 9 例、ARB 単独投与群 9 例、非投与群 24 例投与群であった。非投与群では 12 ヶ月後に有意な腎機能の低下を認めしたが（Ccr：前； $69.8 \pm 22.9$ ml/min、1 年後； $47.9 \pm 21.0$ ml/min、 $p=0.038$ ）、EPA+ARB 群（Ccr：前； $50.2 \pm 17.2$ ml/min、1 年後； $40.6 \pm 23.6$ ml/min、 $p=0.468$ ）および ARB 群（Ccr：前； $73.6 \pm 51.6$ ml/min、1 年後； $58.4 \pm 37.0$ ml/min、 $p=0.589$ ）では腎機能に有意な差は認めなかった。腎容量はいずれの群でも有意な変化を認めなかった（EPA+ARB 群： $3384.7 \pm 2042.7$  vs.  $2756.4 \pm 1065.6$ ml； $p=0.552$ 、ARB 群： $1939.3 \pm 734.7$  vs.  $2258.7 \pm 1450.7$ ml； $p=0.751$ 、非投与群： $1809.2 \pm 1277.8$  vs.  $1911.8 \pm 1109.9$ ml； $p=0.793$ ）。【結語】ADPKD 患者に対する EPA および ARB の投与が、腎機能増悪を抑制する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

大豆蛋白投与がADPKDの動物モデルにおいて嚢胞形成を抑制することが知られ、 $\omega$ 3不飽和脂肪酸によると考えられている。またADPKD患者に対する腎不全の憎悪因子は高血圧であり、実際35歳以前に高血圧を指摘された患者は腎機能の予後が悪い。われわれは $\omega$ 3不飽和脂肪酸であるイコサペント酸（エパデール®：EPA）およ

びアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）のADPKDに対する治療効果を検討した。

### B. 研究方法

ADPKD 患者を EPA+ARB 投与群、ARB 単独投与群、非投与群にわけ、投与前、投与1年後の血圧、T. Chol、腎機能（Cr, Ccr）、腎容積、動脈硬化（PWV、ABI）を比較した。腎容積は全て MRI



簡便法にて計測した。ARB は telmisartan もしくは candesartan を投与した。

### C. 結果

EPA (2400mg) +ARB 投与群 9 例 (48.1±9.1 歳)、ARB 単独投与群 9 例 (平均年齢 50.0±11.5 歳)、非投与群 24 例投与群 (平均年齢 52.8±13.9 歳) であった。投与前の腎機能は 3 群で有意差を認めなかった (Cr: EPA+ARB 群 1.3±0.4mg/dl、ARB 群 1.5±1.2mg/dl、非投与群 1.0±0.4mg/dl、Ccr: EPA+ARB 群 50.2±17.2ml/min、ARB 群 73.6±51.6ml/min、非投与群 69.8±22.9ml/min)。収縮期血圧 (図 1)、拡張期血圧 (図 2)、T.Chol (図 3)、PWV (図 4)、ABI (図 5)、Cr (図 6) ともにいずれの群でも投与前後に有意な差を認めなかった。非投与群では 12 ヶ月後に有意な Ccr の低下を認めたが (前; 69.8±22.9ml/min、1 年後; 47.9±21.0ml/min、 $p=0.038$ )、EPA+ARB 群 (Ccr: 前; 50.2±17.2ml/min、1 年後; 40.6±23.6ml/min、 $p=0.468$ ) および ARB 群 (Ccr: 前; 73.6±51.6ml/min、1 年後; 58.4±37.0ml/min、 $p=0.589$ ) では有意な低下を認めなかった。腎容量はいずれの群でも有意な変化を認めなかった (EPA+ARB 群: 3384.7±2042.7 vs. 2756.4±1065.6ml;  $p=0.552$ 、ARB 群: 1939.3±734.7 vs. 2258.7±1450.7ml;  $p=0.751$ 、非投与群: 1809.2±1277.8 vs. 1911.8±1109.9ml;  $p=0.793$ )。

### D. 考察

ADPKD患者にとって高血圧の管理は重要であり、実際35歳以前に高血圧を指摘されたADPKD患者は、正常血圧あるいは35歳以後に高血圧と診断された患者よりも腎機能の予後が悪いことが報告されている (J Am Soc Nephrol. 1997;8:1560-7)。降圧剤の選択に関しては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。例えばカルシウム拮抗薬と比べてACE阻害剤では5年間の経過観察で腎機能に対する効果に差はないが (Am J Kidney Dis 35: 427, 2000)、ARB投与群はカルシウム拮抗薬投与群と比べて有意に腎機能 (Cr、尿中蛋白) 保護作用を認めたと報告されている (Nephron Clin Pract 99: c18, 2005)。

一方、大豆蛋白投与がADPKDの動物モデルにおいて嚢胞形成を抑制することが知られ、 $\omega 3$  不飽和脂肪酸によると考えられている (Am J Physiol 274: F541, 1998)。

今回の結果から非投与群では1年後に有意なCcrの低下を認めたのに対して、EPA+ARB群、ARB群ともに有意差をみとめず、腎保護作用の可能性が示唆された。しかし、腎容積はいずれの群も有意な変化を認めず、嚢胞縮小効果については長期の観察必要と考えられた。

### E. 結論

ADPKD患者に対するEPAおよびARBの投与が、腎機能増悪を抑制する

可能性が示唆された。

#### 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. 武藤 智、堀江重郎・嚢胞性腎疾患・  
総合臨床・4・1313-6・2006

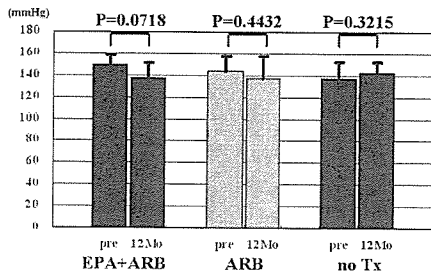
2. 武藤 智、堀江重郎・腎を守る私の  
処方：V2 antagonist・腎と透析・61(2)・  
243-6・2006

##### 2. 学会発表

武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、斉  
藤恵介、吉井 隆、栗原浩司、上山 裕、  
井手久満、岡田 弘、堀江重郎・  
ADPKD におけるイコサペント酸の脈  
波伝播速度および腎容積に対する影  
響・日本腎臓学会・2006

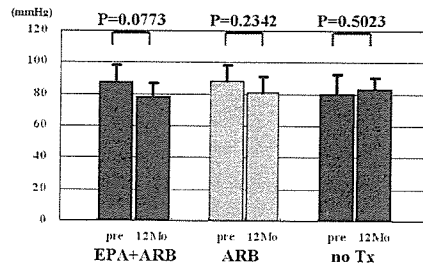
☒ 1

**SBP**



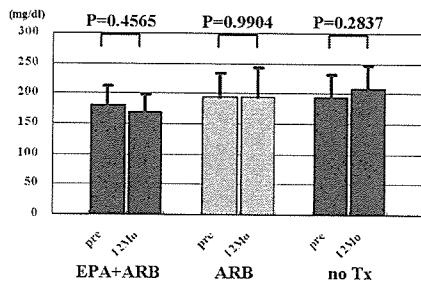
☒ 2

**DBP**



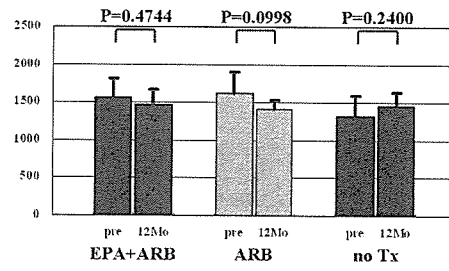
☒ 3

**T.Chol**



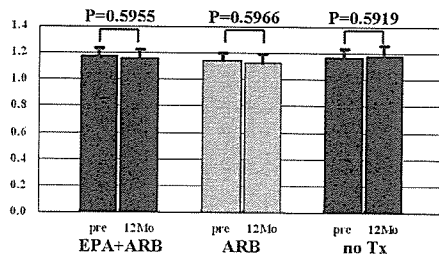
☒ 4

**PWV**



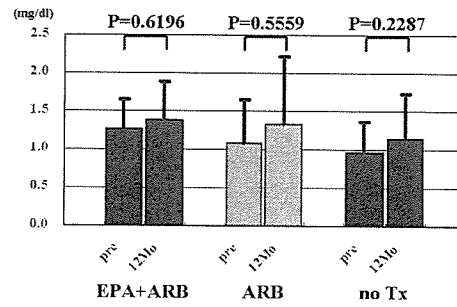
☒ 5

**ABI**



☒ 6

**Cr**



遺伝子操作動物による進行性腎障害  
疾病モデル開発に関する研究班  
分担研究報告