

3. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S : Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. Helicobacter 12:567-571, 2007
4. Sugimoto T, Furukawa T, Maeda T, Somura M, Uzu T, Kashiwagi A : Marked reduction of proteinuria after eradication of gastric Helicobacter pylori infection in a patient with membranous nephropathy: coincidental or associated? Intern Med :46:1483-1484, 2007

図 1. H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症。上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して global に陽性所見示す。

図 2. Pylori 感染陽性例の SLE 腎症 (V 型)。上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して segmental に陽性所見示す。

図 3. Pylori 感染陽性例の IgA 腎症。抗 H. Pylori 抗体に反応する陽性所見は認められない。

図 4. H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症。レクチン経路の活性化を示すフィコリン陽性所見。上皮細胞下腔沈着物が抗フィコリン抗体に反応

して global に陽性所見示す。

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

特記すべきことなし

H. 研究発表

1. 論文発表

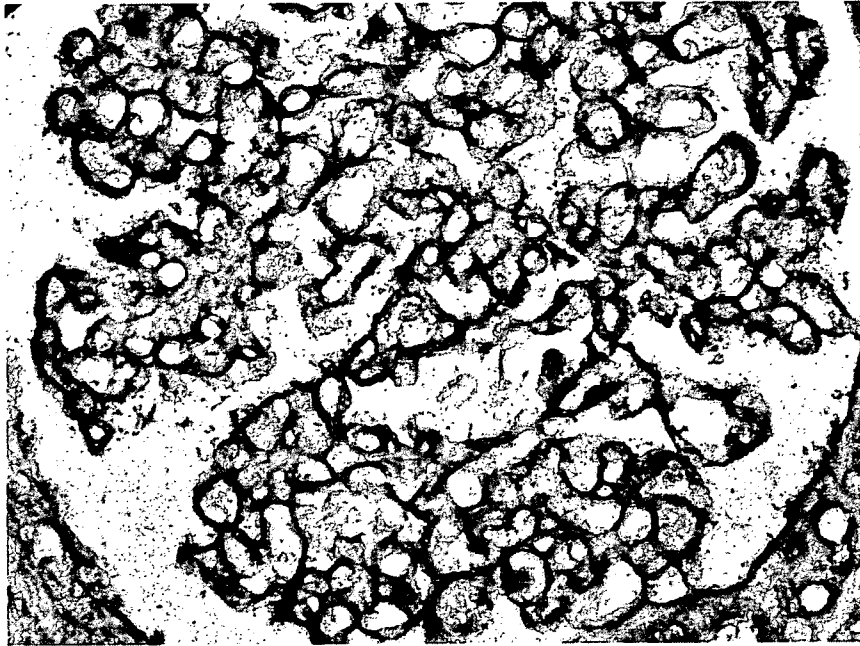
1. Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, Imai N, Ueno M, Saito A, Gejyo F : Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med :46:1365-1371, 2007

2. 西 慎一, 下条文武: 扁桃摘出術 + ステロイドパルス療法の効果. Current Therapy :25:47-49, 2007

2. 学会発表

1. 西 慎一 : EB-03 成人難治性ネフローゼ症候群の問題点. 第 37 回日本腎臓学会 東部学術大会, 2007

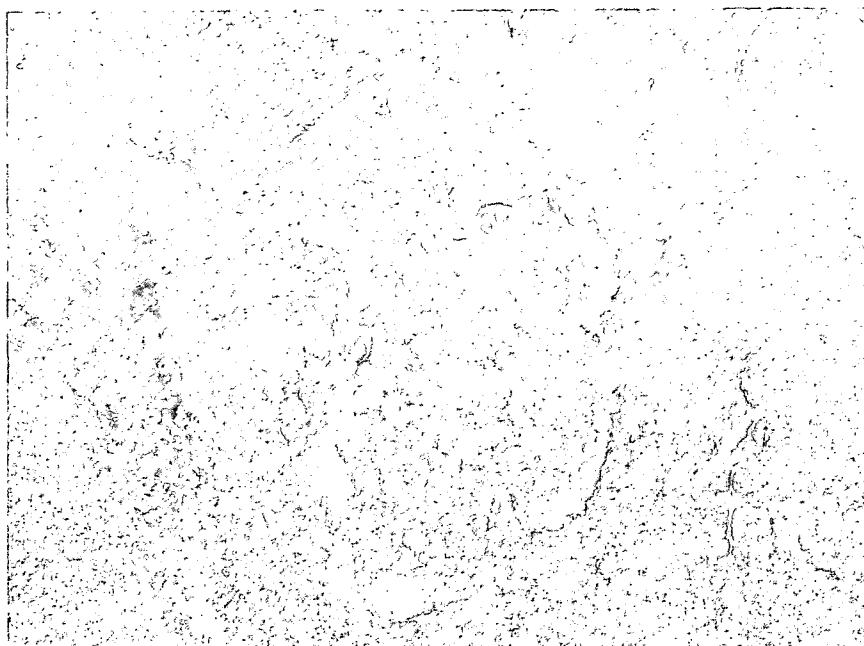
(図1) H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症. 上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して global に陽性所見示す。



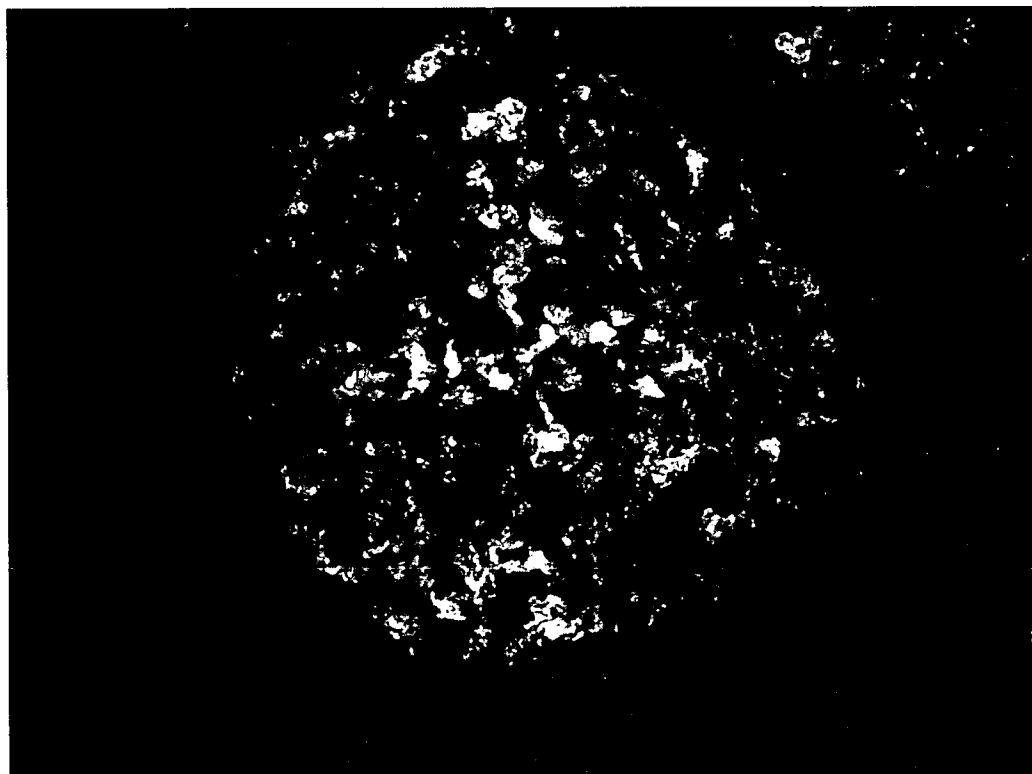
(図2) Pylori 感染陽性例の SLE 腎症 (V 型). 上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して segmental に陽性所見示す。



(図 3) Pylori 感染陽性例の IgA 腎症. 抗 H. Pylori 抗体に反応する陽性所見は認められない。



(図 4) H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症. レクチン経路の活性化を示すフィコリン陽性所見。上皮細胞下腔沈着物が抗フィコリン抗体に反応して global に陽性所見示す。



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

「ネフローゼ症候群に対するステロイド薬と免疫抑制薬併用療法における感染症合併に関する検討」

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：

上野敏憲(広島大学病院腎臓内科・医科診療医)

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群の加療中に重篤な合併症として脳膿瘍を呈した2例を経験した。また、ネフローゼ症候群加療中での重篤な感染症の合併につき検討した。当院で最近の2年間で経験したネフローゼ症候群55例の内、6例(10.9%)に入院加療を要する重篤な感染症の合併を認めた。高齢者では治療開始後早期より感染症を認める症例も多く、感染予防の重要性を再認識した。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群(ネ群)治療に関する多施設共同研究において、当院でもステロイド薬および免疫抑制薬の併用療法を施行している。このたび、膜性腎症による難治性ネ群に対し両治療薬を併用中に重篤な合併症として脳膿瘍を来した2症例を経験した。この2症例を報告するとともに、当院にて経験したネ群加療中での重篤な感染症の合併につき検討した。

B. 研究方法

当院にて2005年4月より2007年3月の2年間にネ群と診断し、ステロイド薬単独あるいは免疫抑制薬併用に

よる加療を開始し、その後の経過観察が可能であった55例(膜性腎症20例、微小変化型ネフローゼ症候群18例、ループス腎炎8例、巣状糸球体硬化症2例、膜性増殖性腎炎3例、腎アミロイドーシス2例、IgA腎症1例、不明1例)を対象とした。脳膿瘍を合併した2例および観察期間中に入院加療を要する重篤な感染症を合併した症例を検討した。

C. 結果

【症例1】63歳、男性。膜性腎症によるネ群の診断のもとに2006年2月25日よりプレドニゾロン(PSL)40mg/日の内服を開始するも、治療抵抗性のた

めシクロスポリン (CyA) 150mg/日の内服を併用した。尿蛋白は減少傾向となり、外来にて PSL を漸減した。同年 4 月中旬より食欲不振、ふらつき、構音障害を認めるようになり 4 月 21 日当院に緊急入院した。頭部 MRI にて多発性脳膿瘍と診断した。血清 β -D グルカン値の上昇より深在性真菌症を最も疑った。頻回の血液培養を施行したが原因菌は判明せず、右大腿、および左体幹部に多発性の皮下膿瘍を認めたため、血行性の播種と考えた。全身精査を行ったが、歯科治療中であったこと以外に明らかな感染源となる病巣は認めなかった。VCZ + CTRX + metronidazole を中心とした抗菌薬治療を開始後、膿瘍は縮小傾向となり、第 95 病日に退院した。

【症例 2】52 歳、男性。膜性腎症によるネ群の診断のもと 2006 年 1 月 27 日より PSL40mg/日 の内服を開始するも、治療抵抗性のためミゾリビン (MZ)150mg/日 の内服を併用した。尿蛋白は減少傾向となり、外来にて PSL を漸減した。同年 6 月 1 日頃より構音障害、発熱、右顔面の痙攣が出現し、頭部 MRI にて脳膿瘍と診断し同日緊急入院した。血液検査および髄液検査にて *Cryptococcus* 抗原陽性であり、*Cryptococcus* およびその他細菌の混合感染を疑った。胸部 CT にて肺炎像を認めたことより同部位からの血行性感染と考えた。VCZ + CTRX + metronidazole を中心とした抗菌薬治療を行い膿瘍は縮小傾向となった。入院時に尿蛋白 10g/日と増加したが、炎

症反応の改善にともない PSL の増量なく尿蛋白は減少し、第 67 病日に退院した。

検討したネ群症例 55 例のうち入院加療を要する重篤な感染症の合併を来たしたのは 6 例(10.9%)であり、その内訳は今回示した脳膿瘍 2 例の他、肺炎 3 例、肝膿瘍 1 例であった(表 1)。いずれも日和見感染を生じ重篤化した。1 例は加療中である他は軽快し得た。感染症を合併するまでの治療期間は 1 ヶ月から 20 ヶ月と幅広いが、高齢者では治療開始早期からの合併を多く認めた。

D. 考察

ネ群および腎疾患の加療中での脳膿瘍の報告は、ループス腎炎加療中に *Listeria* 感染による脳膿瘍を来たした 1 例(臨床神経学 39(11)1999)、半月体形成性腎炎加療中に *Noculdia* 感染による脳膿瘍を来たした 1 例(臨床透析 19(6)2003)などが検索されたが、その頻度は不明である。一般的に脳膿瘍の原因病原体としては原発性あるいは接触性の要因では *Streptococcus*、*Bacteroides*、腸内細菌科、*S. aureus* などが多いとされる(Clin Infect Dis. 25: 1997) が、免疫抑制状態では、真菌感染、*Toxoplasma*、*Noculdia*、*Listeria*、*Mycobacterium* などの日和見感染の危険性が増加する。今回経験した両症例とも、真菌感染およびその他の細菌の混合感染と考え、抗菌薬治療により軽快した。

ネ群における免疫不全には免疫グ

ロブリンや補体の尿中への喪失による液性免疫能の低下のみならず、さまざまな栄養素や血清因子の減少から、細胞性免疫能の低下を来す。さらに、ネ群に対する重要な治療薬であるステロイド薬および免疫抑制薬は、生命に影響する重篤な合併症として感染症を来すリスクがある。また、感染症自体がネ群再発の誘因となることもしばしば経験する。ステロイド薬はT細胞からのIL-2やIFN γ の分泌抑制、マクロファージによるIL-1分泌抑制、さらにヘルパーT細胞やB細胞の抑制による抗体産生能の低下といった機序により免疫抑制効果を発現させると考えられている。また、CyAは選択的にヘルパーT細胞に作用し、T細胞からのIL-2産生・分泌抑制、MZはT・B両リンパ球の分裂・増殖の選択的抑制作用を持つとされ、それぞれ免疫能を低下させる。

ネ群に対するステロイド薬および免疫抑制薬使用下での感染症発症については多数の報告がなされている。しかし系統立てた報告は少なく、情報は限られている。今回の検討でも重篤な感染症の合併の頻度は高く、ネ群患者の感染症対策についてはその予防が重要であると痛感した。現在のところネ群治療中における抗菌薬予防的投与の有効性についてのエビデンスは確立されていない。特に高齢者や、高用量のステロイド薬および免疫抑制薬の長期投与患者では、免疫能や感染兆候のモニタリングとともに、感染予防の指導、必要に応じて抗菌薬の投与

を考慮するべきである。

E. 結論

今回、難治性ネ群加療中に脳膿瘍を合併した2症例を示し、その他の感染症の合併につき検討した。ネ群加療中での感染症の予防についてのエビデンスの蓄積が望まれる。

F. 健康危険情報

脳膿瘍の2例は厚生労働省に副作用報告を行った。

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) Kuratsune M, Masaki T, Hirai T, Kiribayashi K, Yokoyama Y, Arakawa T, Yorioka N, Kohno N; Signal transducer and activator of transcription 3 involvement in the development of renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction.

Nephrology,12:565-71,2007.

2) Doi S, Masaki T, Arakawa T, Takahashi S, Kawai T, Nakashima A, Naito T, Kohno N, Yorioka N; Protective effects of peroxisome proliferators activated receptor gamma ligand on apoptosis and hepatocyte growth factor induction in renal ischemia-reperfusion injury. Transplantation, 27:207-13, 2007.

3) Katsutani M, Ito T, Masaki T, Kohno N, Yorioka N; Glucose-based PD solution, but not icodextrin-based PD solution, induces plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2. *Ther Apher Dial.*;11:94-100, 2007.

2. 学会発表

1) 内藤隆之, 土井俊樹, 吾郷里華, 丸林誠二, 正木崇生, 頼岡徳在: 膜性腎症による治療抵抗性ネフローゼ症候群に対しリンパ球除去療法が奏効した一例. 第 27 回日本アフェレシス学会学術大会、2007

2) 谷口良彦, 頼岡徳在: 慢性糸球体腎炎の進展増悪におけるレプチンおよびレプチンレセプターの関与. 第 50 回日本腎臓学会学術総会、2007

3) 平林晃, 倉恒正利, 頼岡徳在: 急性腎不全を呈した微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会、2007

4) 上野敏憲, 平塩秀磨, 心石敬子, 白木伸明, 土井俊樹, 吾郷里華, 内藤隆之, 正木崇生, 頼岡徳在: 全身性エリテマトーデスに血栓性血小板減少性紫斑病様の病態を合併した一例. 第 28 回日本アフェレシス学会学術大会、2007

表1.重篤な感染症を来たしたネ群症例

症例	年齢	性別	疾患名	治療法	治療期間	感染症	原因菌	転帰
1	63	M	MN	PSL, CyA	2ヶ月	脳膿瘍	真菌疑い	軽快
2	52	M	MN	PSL, MZ	4ヶ月	脳膿瘍	<i>Cryptococcus neoformans</i>	軽快
3	74	M	MN	PSL	1.5ヶ月	肺炎	<i>P. Carinii</i> CMV	軽快
4	70	M	不明	PSL, CyA	1ヶ月	肺炎	MRSA	軽快
5	78	F	MN	PSL, CyA	3ヶ月	肺炎	真菌疑い	軽快
6	54	M	MPGN	PSL, MZ	20ヶ月	肝膿瘍	<i>Listeria monocytogenes</i>	加療中

PSL: プレドニゾロン, CyA: シクロスポリン, MZ: ミゾリビン

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、濱崎 祐子
所属と役職 都立清瀬小児病院 腎臓内科

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ゾンパルス療法＋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 を呈する微少変化型（MC），び慢性メサングウム増殖（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メチルプレドニゾンパルス療法（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。またシクロスポリン血中濃度測定 AUC₀₋₄ を内服1ヶ月後，

7ヶ月後，終了時に行った。

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（メチルプレドニゾン 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。

1, 2共に治療開始前と終了時に腎生検を施行した。

(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. 分析症例 66 例 (男児 51 例, 女児 15 例), 年齢中央値 5.0 歳. 2 年の治療が終了した 63 例において, 24 ヶ月の寛解維持率 60.1%, 非頻回再発維持率が 89.1%であった. 再発と AUC0-4, C2 の関係は, 投与 1 ヶ月後の AUC0-4 と再発の有無において P 値が 0.047 となり統計学的有意差を認めた. ネオオーラルによる腎障害を 15%に認めたが, 軽微であった.

2. 分析症例 35 例 (男児 20 例, 女児 15 例), 年齢中央値 2.6 歳. 組織型は MC 24 例, DMP 4 例, FSGS 7 例であった. SRNS 全体の成績として, 4 ヶ月時の寛解率 94.3%, 12 ヶ月時の寛解率 91.4%, 24 ヶ月時の寛解率は 92.9% でネフローゼ 3.6%, 末期腎不全 3.6% であった. ネオオーラルによる腎障害を 11.8%に認めたが, 軽微であった.

D. 考察

1. FRNS に対する 2 年間のネオオーラル投与により, 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 15%にネオオーラ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+ネオオーラル

+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. 有害事象で腹膜炎, 敗血症・CIC・MOF を各 1 例認めたが抗生剤および支持療法で治癒しプロトコルを再開できた. ネオオーラルによる腎障害は 11.8%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 年間のネオオーラル投与は, 頻回再発を有意に減少した.

2. SRNS に対する MPT+ネオオーラル+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 ともにネオオーラ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.

F. 健康危険情報

1. 多毛 19 例, 歯肉腫脹 7 例, 倦怠感 1 例, 血清 ALP 上昇 4 例, 帯状疱疹 1 例

2. 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・

MOF1 例

H. 研究発表

1. 論文発表

本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験

臨床透析、2007、23; 5-6

濱崎祐子、本田雅敬

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
の薬物療法

小児科、2007、48; 161-168

本田雅敬

小児腎臓病における薬の適応外使用
とその解決策

日児誌 2008, 112 : 8-14

2. 学会発表

Hamasaki Y, Ikeda M, Hattori S,
Yoshikawa N, Sasaki S, Nakanishi K,
Yata N, Honda M, A Multicenter Trial of
cyclosporine and prednisolone with or
without methylprednisolone pulse
therapy in Children with
Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome.
14th Congress of the International
Pediatric Nephrology Association, 2007

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

「尿細管機能異常による糸球体高血圧の病態解明と
治療のアプローチの追求」

研究協力者 御手洗哲也
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

本研究では難治性ネフローゼ症候群の主要な病因である糖尿病性腎症の進展遅延を、抗蛋白尿効果が報告されているチアゾリン誘導体（TZD）の糸球体高血圧（GHT）改善効果に着目し検討することを目的とした。また尿細管塩分輸送分子への影響が知られているTZDが、尿細管機能修飾によって糸球体高血圧改善に作用している可能性についても検討した。早期2型糖尿病モデルである22週齢のOLETF ratに2週間ピオグリタゾン（PGZ）を投与したところ、対照群（LETO rat）に比しOLETFではCcr、尿中アルブミン排泄、糸球体係蹄面積、糸球体TGF-beta発現及びdesmin発現は増加し、PGZ投与により抑制された。以上示されたOLETFにおけるGHTの成因及びPGZによる改善機序を検討する目的で、tubuloglomerular（TG）feedbackの評価を行った。マクラデンサ（MD）でのCOX-2、nNOS遺伝子・蛋白発現はOLETFでは増加及び減少し、PGZにより改善した。これらはいずれも、OLETFでは低下していたMDへのNa供給がPGZにより改善したことを示唆しており、この際MD上流の尿細管塩分輸送体であるNHE3、NKCC2の遺伝子発現はOLETFで増加し、PGZにより低下がみられたことから、OLETFで見られたGHTの成因の一部には、MD上流のNa再吸収増加によるTG feedback減弱が関与（tubular hyperfiltration仮説）していることが示唆された。PGZの抗蛋白尿効果には糸球体高血圧の改善が関与し、その機序の一部にはPGZによる尿細管塩分輸送機能の修飾が作用していることが示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、チアゾリン誘導体（TZD）の糖尿病性腎症（DMN）に対する有効性を、糸球体高血圧（GHT）改善の観点から検討すること、及びその作用機序に尿細管機能修飾が関与するか否かを検討することである。DMNは二次性難治性ネフローゼ症候群

の主要な原因疾患であり、近年TZDは抗蛋白尿効果など、腎保護作用を示すことが知られている。その機序は抗炎症、抗線維化、NO産生への影響など多面的であると考えられる。本研究ではGHTに対するTZDの効果に着目し検討を行った。またDMNにおけるGHTの成因仮説として近位側尿細管での塩分

再吸収亢進によりマクラデンサ (MD) へ誤った体液情報が伝達されることに起因する tubuloglomerular (TG) feedback の減弱で説明しようという仮説 (tubular hyperfiltration 仮説) が注目されているが、TZD の GHT に対する効果に、こうした機序が関与するか否かについても検討を行った。

B. 研究方法

生後 22 週齢の

Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty (OLETF) rat 及び対照として Long-Evans-Tokushima-Otsuka (LETO) rat に 2 週間 Pioglitazone を経口投与した (20 mg/kg)。24 週齢で蓄尿・採血後に腎を摘出し、生理学的、組織学的、分子生物学的解析に用いた。遺伝子発現は TaqMan probe を用いた real time PCR 法で行い、得られたデータを G β PDH 発現で補正後、 Δ CT 法により解析した。

C. 結果

クレアチニンクリアランス (Ccr)、尿中アルブミン排泄 (UAE) を LETO 群 (L)、OLETF 群 (F) 及び F+PGZ 投与群 (P) を比較すると、いずれも F で有意に高値であり P では有意に抑制された (Ccr、L: 3.97 ± 0.90 , F: 5.13 ± 0.13 , P: 4.08 ± 0.21 μ L/min/BW、UAE、L: 6.4 ± 0.5 , F: 288.3 ± 62.1 , P: 75.0 ± 23.6 mg/day/gCr)。組織学的検討でも、糸球体係蹄領域面積 (L: 39718 ± 1222 , F: 58480 ± 1895 , P: 45040 ± 1845 pixels)、糸球体

TGF-beta 陽性細胞数 (L: 9.3 ± 0.6 , F: 12.4 ± 0.8 , P: 9.4 ± 0.7)、desmin 染色スコア (L: 0.94 ± 0.08 , F: 2.04 ± 0.12 , P: 1.32 ± 0.14) はいずれも F で有意に高値、P で有意に抑制されていた。MD への Na 供給を反映する分子応答の検討では、COX-2 の遺伝子発現は F で有意に増加し、P で抑制され (L: 100.8 ± 7.4 , F: 263.4 ± 37.0 , P: 180.0 ± 13.5)、MD での蛋白発現も同様であった。nNOS 遺伝子・蛋白は逆に F で有意に低下し、P で増加していた (L: 100.4 ± 6.2 , F: 71.3 ± 4.3 , P: 88.1 ± 4.5)。この際 MD 近位側尿細管の塩分輸送分子遺伝子発現は NHE3 (L: 100.2 ± 3.8 , F: 122.2 ± 8.6 , P: 107.7 ± 8.2) でも NKCC2 (L: 100.5 ± 6.0 , F: 110.1 ± 6.6 , P: 82.0 ± 12.4) でも、F で増加し、P で抑制傾向であった。

D. 考察

以上より、(1) F では糸球体高血圧と、それに伴う糸球体上皮細胞障害が見られること、(2) PGZ 投与はこれらの所見を有意に抑制したこと、(3) PGZ の GHT 抑制効果と連動して、F で見られた TG feedback 減弱が PGZ 投与により解除され、尿細管塩分輸送分子発現変化とも連動していること、等が示された。PGZ を含む TDZ では早期 DM 患者の GFR 低下作用が報告されており、今回の結果は GHT 改善作用を実験的に示したものと考えられる。また TZD には遠位側尿細管での塩分再吸収分子発現誘導が知られているが、近年近位側

の塩分輸送分子発現変化をももたらすことが報告されており、今回の結果とも合致すると思われ、今回のPGZによるGHT改善に、尿細管機能修飾が関与している可能性が示されたものと考えられる。

E. 結論

PGZは、DMN発症・進展促進のkey stepと考えられる糸球体高血圧を改善し、難治性ネフローゼ症候群への進展阻止作用が期待される。またこの機序の一部にはDMNにおける尿細管機能異常によりもたらされるTG feedback異常に対する改善作用が関与している可能性が示唆された。

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

2. 学会発表

- 1) Juko Asakura, Hajime Hasegawa, Kaori Takayanagi, Tomokazu Shimazu*, Taisuke Shimizu, Tadaaki Maeda, Koichi Kanozawa, Osamu Matsumura, Tetsuya Mitarai, Modifying effect of pioglitazone on glomerular hypertension and tubular salt transporter expression in rats with visceral obesity and hyperglycemia. 40th American Society of Nephrology,

Meeting, 2007.

- 2) 朝倉受康、長谷川元、高柳佳織、島津智一、清水泰輔、吉川 賢、叶澤孝一、御手洗哲也 Pioglitazoneによる糸球体高血圧改善効果 -メタボリック症候群モデルによる検討 第19回糖尿病性腎症研究会 2007

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」

及び

「多発性嚢胞腎患者の高血圧治療で、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)にカルシウム・チャンネル拮抗薬(CCB)を追加する事の腎・心血管系障害に対する影響の検討」

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

1. 「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」

腎機能正常な常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者に対して、 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Ccr値減少はEPA非投与群、投与群間で差がなかった。またCTで評価した腎容量に関しても両群間で差がなかった。

2. 「多発性嚢胞腎患者の高血圧治療で、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)にカルシウム・チャンネル拮抗薬(CCB)を追加する事の腎・心血管系障害に対する影響の検討」

高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者の降圧治療薬として ARB で十分な降圧効果が得られない場合に、CCB を追加することの臨床的意義を検討する研究計画を立て患者登録を開始した。研究の内容は、高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者を Candesartan 単独群(A)、Candesartan に Cilnidipine を追加する（他の CCB と ACEI は使用しない）群(B)、および Candesartan に CCB と ACEI 以外の降圧剤を追加投与する群(C)に振り分け、5年間にわたり腎体積（嚢胞容積）の変化、血清 Cr（逆数）の変化、血液透析発生率、心・中枢神経血管障害事象発生率を観察するものである。

1. 「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

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対照群（EPA非投与群）とEPA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、12ヶ月ごとに血清クレアチニン(Cr)、24時間クレアチニンクリアランス値(Ccr)、24時間尿中アルブミン排泄量を測定した。また研究開始時、研究開始6ヶ月後、24ヶ月後に赤血球中不飽和脂肪酸濃度を測定した。なお高血圧を合併している症例に対しては、降圧剤としてアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）を第一選択として投与し、目標血圧の130/85 mmHg以下に至らないものに関してはカルシウム・チャンネル拮抗薬（CCB）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、 α または β 遮断薬を随時追加した。

腎容量の測定は研究開始時と、24ヶ月後に行った。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（modified ellipsoid method）。

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（volumetric method）。

（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年末までに対照群20例（平均年齢 47.5 ± 12.5 歳、男性14例、女性6例）、EPA投与群21例（平均年齢 46.8 ± 11.4 歳、男性15例、女性6例）が登録され、2年間の観察期間中に脱落したものはなかった。Table 1に示す様に対照群と投与群の間で腎機能や血圧に差はなかった。なお降圧剤投与を受けていたのは、対照群17例、投与群16名で、投与されていた降圧剤の種類は、ARB単独が対照群で6例、投与群で8例、ARBに他剤が併用されていたのが対照群で6例、投与群5例、CCB単独ないしCCBに他剤併用されていたのが、対照群で5例、投与群で3例であった。

2つの方法で測定した腎容量の関係をFigure 1に示す。決定係数0.832で非常に高い相関を示した（ $P < 0.001$ ）。またそれぞれの測定方法とCcrとの関係をFigure 2Aと2Bに示す。ともに腎容量とCcrは有意な負の相関を示した。

腎機能と腎容量の変化をTable 2に示す。尿中アルブミン排泄量と血清クレアチニン値は観察期間中両群間で差がなかった。Ccrの2年間での減少は、対照群で 8.48 ± 9.55 、EPA群で 9.02 ± 13.04 ml/min/1.73m²で、両群間に差はなかった。また volumetric

method で測定した腎容量の2年間での増加量は、対照群で 110 ± 260 ml、EPA 群で 144 ± 452 で差が無かった。同様のことは ellipsoid method を用いた測定でも見られた。

これらのデータは ADPKD 患者に対して、EPA の2年間の投与は、腎容量の増加抑制や腎機能に影響を及ぼさないことを示している。Table 3 に赤血球中不飽和脂肪酸濃度の変化を示す。EPA 投与群ではアラキドン酸、EPA、ドコサペント酸濃度が増加したが、DHA 濃度は対照群より減少していた。

D. 考察

ADPKD の動物モデルでは、EPA はその抗炎症作用を通して、腎保護作用を表すことが示唆されている。今回の研究では ADPKD 患者において EPA の腎機能保護作用と腎容量増加抑制効果を認めることは出来なかった。この理由は明らかではないが、いくつかの可能性が考えられる。

その一つは、Han:SPRD ラットで認められた大豆蛋白による腎容量増加防止効果や腎機能悪化防止作用は、大豆蛋白を離乳期より投与した場合にだけ認められているということである。すなわち本研究では EPA を成人 ADPKD 患者に投与しているため、その効果が発現しなかったという可能性である。

二つめの可能性としては、Table 3 にも示した様に EPA 投与群において、赤血球中 DHA 濃度が減少していた。もし腎保護作用が DHA を介して発現されるものなら、EPA 単独投与より、魚油の様に DHA と EPA の両方を含むものを投与することによって異なった結果が得られた可能性がある。

E. 結論

EPA 単独投与では成人 ADPKD 患者の腎容

量増加や腎機能悪化を抑制することは出来なかった。EPA に DHA を付加することや、もっと発病の早期から長期間にわたりこれらを投与することによって、腎機能が改善する可能性を検討する必要があるかもしれない。

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

Higashihara E, Nutahara K, Horie S, Muto S, Hosoya T, Hanaoka K, Tuchiya K, Kamura K, Takaichi K, Ubara Y, Itomura M, Hamazaki T
The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* (in print)

2. 学会発表

東原英二. 公開シンポジウム. 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. 第50回日本腎臓学会総会. 2008 (浜松)

Table 1 Basic characteristics of the patients

	Control group (n=20)	EPA group (n=21)	P-value ^a
Age (year)	47.5±12.5	46.8±11.4	0.865
Male / Female	M 14 / F 6	M 15 / F 6	ns
Creatinine (mg/dl)			
Male	1.77±0.88	1.58±0.64	0.520
Female	1.69±0.62	1.41±0.64	0.459
Blood Pressure (mmHg)			
Systolic	126±17	132±12	0.186
Diastolic	81±13	83±8	0.612
Antihypertensive treatment			
Treated patients no	17	16	ns

Data are shown as mean ± SD.

^aP-value for the comparison of EPA group versus controls by unpaired t-test.

Table 2 Changes in renal function and total renal volume.

	Control group	EPA group	P-value ^a
Renal function			
Creatinine clearance (ml/min/1.73m²)			
baseline	56.9±25.5	63.7±32.8	0.483
12 month	48.6±17.1	54.9±29.4	0.475
24 month	48.6±22.8	54.7±32.9	0.502
Δ/24 mo.	-8.48±9.55	-9.02±13.0	0.925
Urinary albumin excretion (mg/day)			
baseline	83.1±184.0	135.9±205.0	0.435
12 month	95.2±149.7	185.6±218.2	0.318
24 month	193.5±332.0	275.9±459.4	0.538
Plasma creatinine (mg/dl)			
baseline	1.75±0.80	1.56±0.63	0.432
12 month	1.85±0.83	1.89±1.02	0.882
24 month	2.11±1.06	2.27±2.27	0.700
Total renal volume (ml)			
Modified ellipsoid method			
baseline	1901±980	1559±592	0.230
24 month	2348±1475	1811±710	0.185
Δ/24 mo. ^b	447±663	252±347	0.292
% change ^c	18.6±30.5	17.4±22.3	0.897
Volumetric method			
baseline	1806±796	1563±653	0.359
24 month	1917±831	1708±868	0.507
Δ/24 mo. ^b	110±260	144±452	0.811
% change ^c	7.4±15.1	8.2±25.7	0.925

Data are shown as mean ± SD.

^aP-value for the comparison of EPA group versus controls by unpaired t-test.

Δ/24 mo.^b: Total renal volume (24month-baseline)

% change^c: Δ/24 mo./baseline renal volume X 100