

い場合、“半月体、分節性硬化と関連しないと思われるもののみを癒着とする“と、厳密に定義すべきである。すなわち、糸球体係蹄とボウマン囊の連続性が観察された場合、可及的に連続切片を観察し、半月体や分節性硬化と診断できる病変か否かを吟味すべきである。

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

片瀧律子

腎盂腎炎（急性、慢性）pyelonephritis

今日の治療指針-私はこう治療している
-2008年版 p 463-464

片瀧律子

IgA 腎症：成人 b.ステロイド療法の適応と
実際

腎疾患・透析最新の治療 2008-2010：122-127

片瀧律子

IgA 腎症における組織傷害の評価と予後の
予測-組織評価の問題点

腎臓 29：188-195,2007

Sanai T, Okuda S, Yoshimitsu T, Oochi N,
Kumagai H, Katafuchi R, Harada A, Chihara J,
Abe T, Nakamoto M, Hirakata H, Onoyama K,
Iida M.

Nodular glomerulosclerosis in patients without
any manifestation of diabetes mellitus.

Nephrology 12:69-73, 2007

Sanai T, Watanabe I, Hirano T, Nakayama M,
Sakai H, Uesugi N, Masutani K, Katafuchi R,
Hirakata H, Iida M.

Successful steroid treatment in a patient with
membrano-proliferative glomerulonephritis
associated with hepatitis C virus.

Int Urol Nephrol. Published online: 12
February 2008

波多江 健、小野山さかの、宗 秀典、緒
方 怜奈、原田達生、土本晃裕、平方秀
樹、片瀧律子、藤野 歩

係蹄壁に IgG と IgA の顆粒状沈着を認めた
メザンギウム増殖性腎炎の 1 例

日本小児腎臓病学会雑誌 20 220-225、
2007

城 謙輔、田口 尚、小林 豊、佐藤 博、
西 慎一、片瀧律子、の村信介、榎野博史、
斉藤喬雄、重松秀一

足細胞陥入糸球体症に関する国内調査中間
報告

日本腎臓学会誌 49：61-69, 2007

2. 学会発表

片瀧 律子、升谷 耕介、篠崎 倫哉、鶴
屋 和彦、平方 秀樹

腎病理コンセンサスカンファレンス

症例 6.Vesicle 様沈着物を有する膜性腎症の
一例、症例 17.足突起陥入が目立つ膜性腎症
の一例

第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007

片瀧 律子、平方 秀樹

ワークショップ3-IgA腎症の基礎的・臨床的問題点の整理－腎病理学的視点からの問題点

第37回日本腎臓学会東部学術大会 2007年

片渕律子、上杉憲子、北村博司、倉持 茂、城 謙輔、成瀬桂史、松岡健太郎

IgA腎症組織重症度分類(改定案)の再現性の検討

第2回腎ネットシンポジウム 2007年

片渕律子

『 病理学的問題点の整理 』

第3回 I g A腎症臨床病理研究会

2007年

片渕律子、松井 礼、土本晃裕、上杉憲子、吉光隆博、池田 潔、平方秀樹

ACEI,ARBによりネフローゼ症候群が寛解したフィブロンекチン腎症の長期観察例

第37回日本腎臓学会西部学術大会 2007年

松井 礼、柏木 稔、吉光隆博、土本晃裕、平方秀樹、片渕律子

IgA腎症治療における扁桃の位置づけ

第37回日本腎臓学会西部学術大会 2007年

片渕律子、上杉憲子、北村博司、倉持 茂、城 謙輔、成瀬桂史、松岡健太郎

IgA腎症組織学的重症度分類(案)の再現性の検討

第31回IgA腎症研究会 2008年

表1. IgA腎症分科会：組織重症度分類改定案

組織学的重症度	球状硬化+分節状病変*を有する系球体/総系球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
Grade I	0~24.9%	A	A/C	C
Grade II	25~49.9%	A	A/C	C
Grade III	50~74.9%	A	A/C	C
Grade IV	75%以上	A	A/C	C

*急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体、係蹄壊死)
慢性病変(全節性硬化、分節状硬化、線維性半月体)

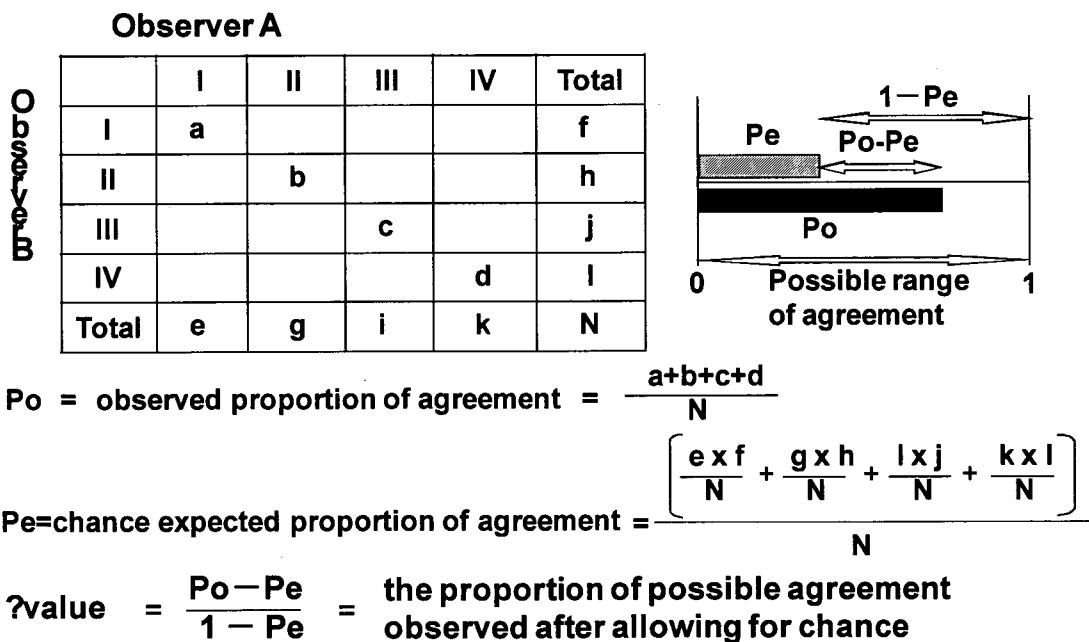


Fig. 1

$0.75 \leq \kappa$	excellent agreement
$0.4 < \kappa < 0.75$	fairly good agreement
$\kappa \leq 0.4$	poor agreement

	A	B	C	D	E	F
B	0.5351 (0.4166)					
C	0.4003 (0.3334)	0.4026 (0.4607)				
D	0.3425 (0.3708)	0.5126 (0.6316)	0.5152 (0.4607)			
E	0.5855 (0.6034)	0.5762 (0.4279)	0.4205 (0.5652)	0.5381 (0.3846)		
F	0.1644 (0.4732)	0.2184 (0.453)	0.347 (0.4158)	0.3316 (0.4993)	0.2954 (0.2679)	
G	0.7053 (0.6536)	0.4556 (0.2777)	0.2125 (0.2341)	0.2461 (0.1905)	0.6211 (0.4873)	0.1878 (0.2471)

Fig.2

	A	B	C	D	E	F
B	0.5086 (0.4466)					
C	0.583 (0.4095)	0.5086 (0.4872)				
D	0.5533 (0.5302)	0.4378 (0.561)	0.4693 (0.591)			
E	0.5651 (0.4213)	0.6724 (0.6434)	0.5891 (0.5019)	0.6126 (0.5844)		
F	0.2394 (0.2183)	0.3291 (0.3043)	0.4511 (0.5136)	0.5084 (0.5137)	0.3148 (0.2821)	
G	0.4273 (0.4611)	0.3021 (0.3846)	0.2099 (0.1866)	0.3704 (0.3403)	0.1796 (0.1876)	0.1504 (0.1504)

Fig.3

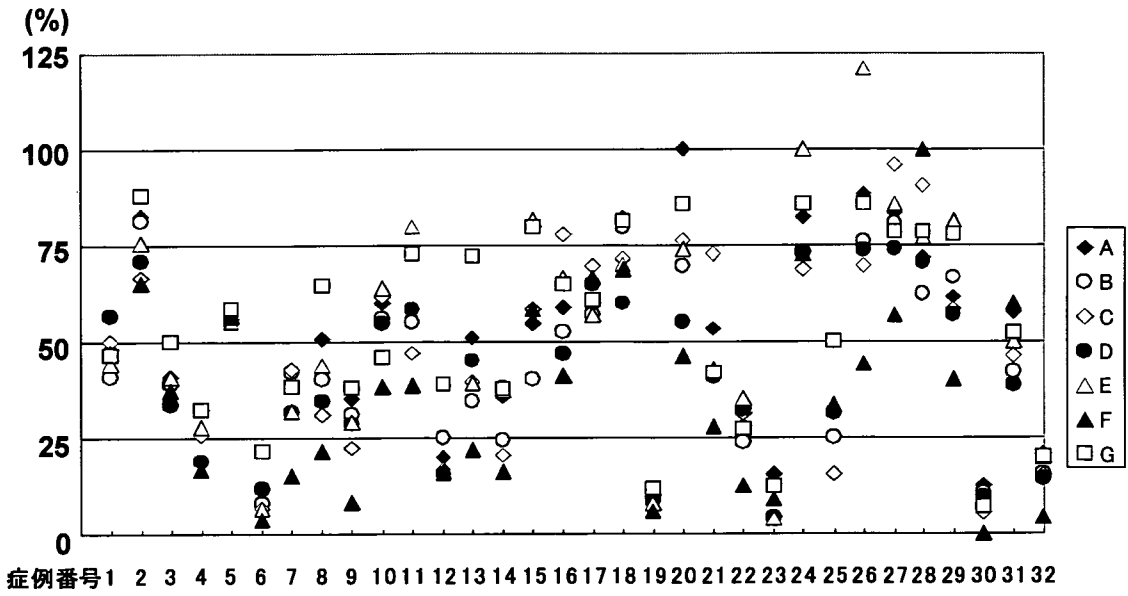


Fig.4

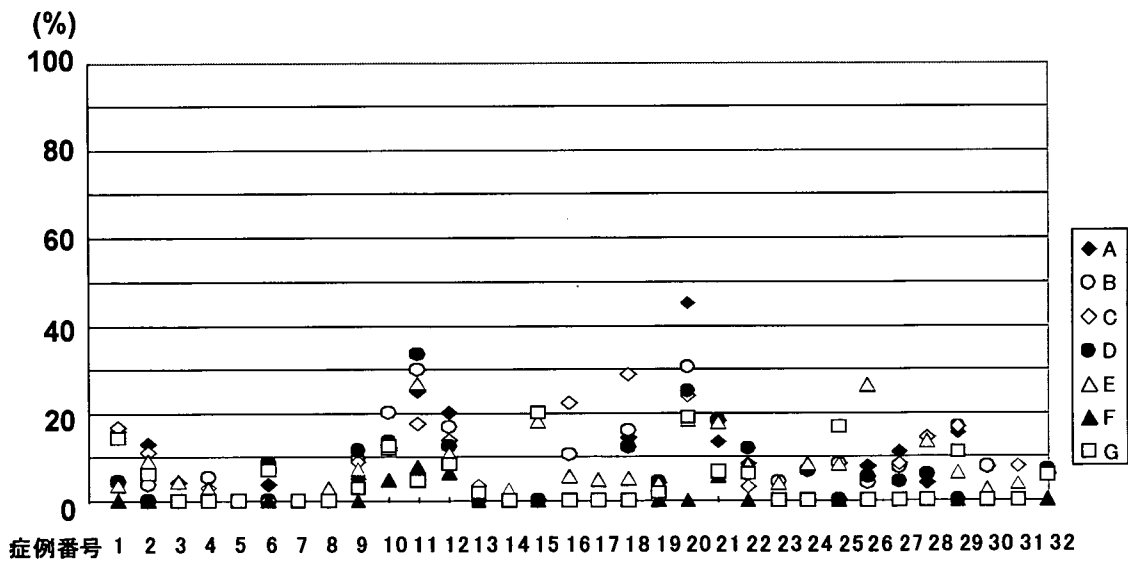


Fig.5

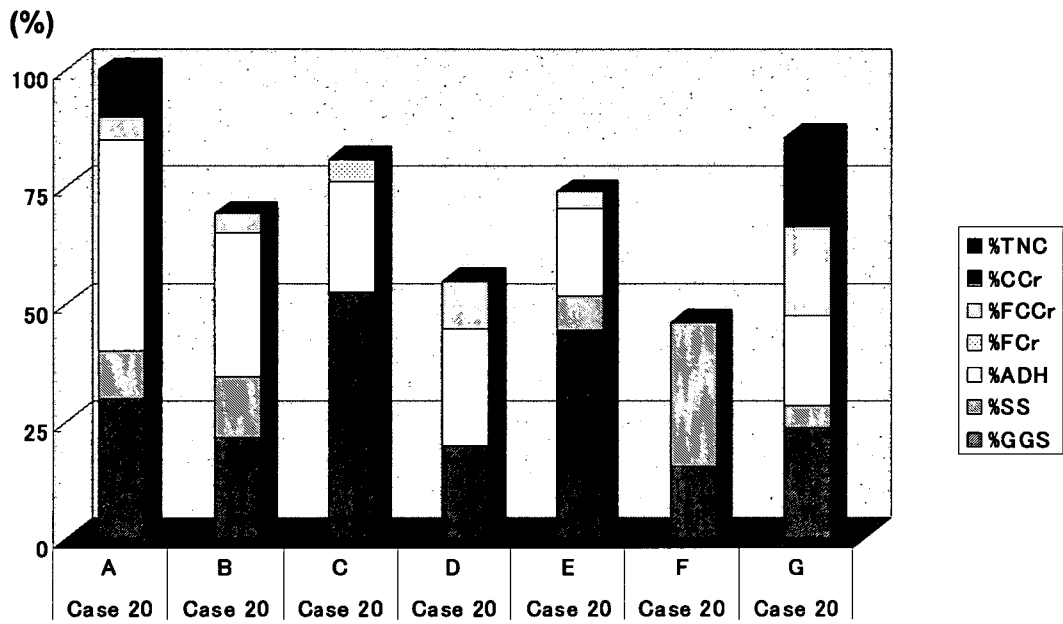


Fig.6

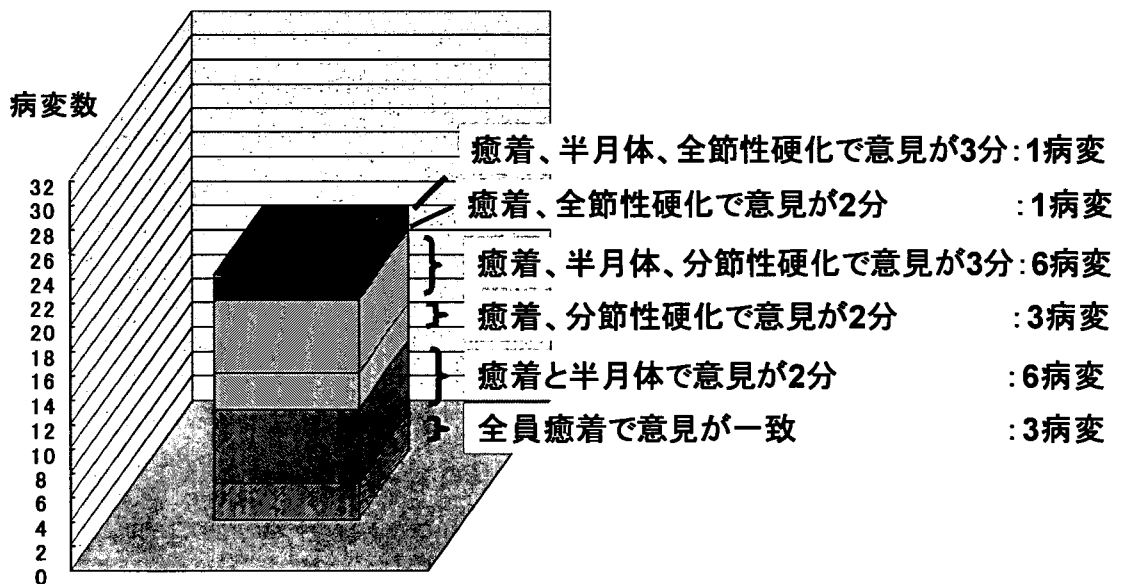


Fig.7

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

「脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は、IgA 腎症を含む腎疾患の進行に重要な間質尿細管障害(TID)の進行を抑制する」

研究協力者 木村健二郎
聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科

研究要旨

IgA 腎症を含む腎疾患の予後に、糸球体障害よりも TID が関与していることから、TID の進行抑制が重要である。本研究では、ヒト近位尿細管に発現している L-FABP に注目し、一側尿管結紮モデル(UUO)における L-FABP の病態生理学的役割をヒト L-FABP 遺伝子導入マウス(Tg)を使用し検討した。その結果、UUO の Tg では、sham ope Tg に比べ、有意に腎臓での L-FABP 発現は亢進した。TID の程度は、野生型マウスに比べ、Tg で有意に抑制された。

L-FABP は TID の進行を抑制し、腎保護作用がある事が示された。今後、L-FABP 発現増強薬による IgA 腎症を含む腎疾患治療薬の開発が期待される。

A. 研究目的

IgA 腎症を含む腎疾患の予後には、糸球体病変よりも間質尿細管障害 (TID) が重要である事が広く知られている。私たちは、TID の進行には、脂肪酸ストレスが関与している事を基礎実験で明らかにした。

そこで、ヒト近位尿細管に発現し、細胞内の脂肪酸ストレスを軽減する可能性がある肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)に注目した。

本研究では、進行性 TID モデルである一側尿管結紮モデル(UUO)における L-FABP の腎保護作用を明らかにする事を目的とする。

B. 研究方法

1.UUO モデル作成

野生型マウス(Wt)の近位尿細管には、

L-FABP が発現していないことから、L-FABP 染色体遺伝子導入マウス(Tg)を樹立した。

Wt と Tg のそれぞれの左尿管を 2 箇所て結紮し、その結紮の間を切断した。

UUO 作成 2, 4, 7 日後に腎臓を摘出した。

2. 形態学的検討

摘出された腎臓は、カルノア固定液に入れられ、パラフィン包埋された。マッソン染色を行い、TID の程度を評価した。

3. 免疫組織化学的検討

間質へのマクロファージ浸潤の程度を F4/80 を用いた免疫染色で評価した。

間質の線維化の程度をコラーゲン type I の免疫染色で評価した。

近位尿細管における L-FABP の発現を

L-FABP に対するモノクローナル抗体を作成し、評価した。

4. L-FABP, MCP-1, TGF- β , HO-1 の遺伝子発現解析

摘出した腎臓から RNA を抽出し、Taqman Real time PCR を用いて、L-FABP, MCP-1, TGF- β , HO-1 の遺伝子発現を検討した。

5. L-FABP, MCP-1 の蛋白発現解析

摘出した腎臓から蛋白を抽出し、ELISA により、L-FABP, MCP-1 の蛋白発現を定量した。

6. 過酸化ストレスの評価

酸化ストレスにより生じた過酸化脂質産物である 4-hydroxy-2-nonenal(4-HNE) modified-protein を検出するため、摘出した腎臓から蛋白を抽出し、SDS-PAGE を行った。4-HNE に対する抗体を用いた。

C. 結果

1. 腎臓での L-FABP 発現

免疫組織化学的検討において、Tg の近位尿管に L-FABP の発現を認めた。Wt では、認められなかった。

UUO の Tg の腎臓(Tg-UUO)では、sham ope Tg の腎臓(Tg-sham)に比べ、L-FABP の遺伝子・蛋白発現が有意に亢進した。UUO の Wt の腎臓(Wt-UUO)と sham ope Wt の腎臓(Tg-sham)では、L-FABP の発現を認めなかった。

2. MCP-1 発現の評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-sham, Tg-sham に比べ、有意に MCP-1 の蛋白・遺伝子発現が亢進した。MCP-1 の遺伝発現は、UUO 作成 4 日後に、MCP-1 の蛋白発現は、4,7 日後に Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意に抑制された。

3. TGF- β 発現の評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-Sham, Tg-Sham に比べ、有意に TGF- β の遺伝子発現が亢進した。TGF- β の遺伝発現は、UUO 作成 4 日後に、Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意に抑制された。

4. 組織学的な TID の程度評価

1) 間質へのマクロファージ浸潤の程度評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-Sham, Tg-Sham に比べ、F4/80 陽性細胞の間質への浸潤が有意に強く認められた。UUO 作成 2,4,7 日後に、Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意にマクロファージ浸潤が抑制された。

2) 間質の線維化の評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-Sham, Tg-Sham に比べ、コラーゲン type I の陽性領域が有意に広く認められた。UUO 作成 4 日後に、Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意にコラーゲン type I の産生が抑制された。

3) TID の程度評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-Sham, Tg-Sham に比べ、TID が有意に強く認められた。UUO 作成 4 日後に、Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意に TID が抑制された。

5. 酸化ストレスの評価

1) HO-1 発現の評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-Sham, Tg-Sham に比べ、有意に HO-1 の遺伝子発現が亢進した。HO-1 の遺伝発現は、UUO 作成 2 日後に、Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意に抑制された。

2) 4-HNE の Western blot 解析

UUO 作成 7 日後に Wt-UUO において陽性バンドが認められた。Wt-Sham, Tg-Sham, Tg-UUO では、認められなかった。

D. 考察

腎臓における L-FABP の病態生理学的機能は、明らかにされていない。L-FABP は、脂肪酸以外に過酸化脂質と結合する事が知られており、抗酸化ストレス作用を有することが推測される。肝臓において、L-FABP が酸化ストレスを軽減する事が報告されており、腎臓でも同様の機能が想定される。

UUO モデルにおける TID の進行には酸化ストレスが関与することから、本研究では、UUO モデルを作成し、L-FABP の役割を検討した。その結果、Tg-UUO では、Tg-sham に比べ、有意に L-FABP の蛋白・遺伝子発現は亢進した。腎臓での MCP-1, TGF- β の発現、間質へのマクロファージ浸潤、コラーゲン type I の沈着、TID の程度は、Wt-UUO に比べ Tg-UUO で有意に抑制された。また Wt-UUO では、早期の酸化ストレスを反映する \square HO-1 の遺伝子発現が、Tg-UUO に比べ有意に亢進した。さらに Wt-UUO では、過酸化脂質の蓄積が認められたが、Tg-UUO では認められなかった。これらの結果より、腎臓に発現する L-FABP は、酸化ストレスを軽減し、UUO による TID の進行抑制に関与すると考えられた。

E. 結論

L-FABP は、IgA 腎症を含む腎疾患の進行に重要な TID の進行を抑制すると考えられる。今後、L-FABP の発現増強薬による腎疾患治療薬の開発が期待される。

H. 研究発表

1. 論文発表

・ Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Omara S, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. Mol Cel Biochem. in press, 2006

・ Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, Hiroi J, Miura H, Watanabe M, Kumai T, Ohtani-Kaneko R, Hirata K, Kimura K: Liver type fatty acid binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction, in submission

2. 学会発表

・ 上條敦子、菅谷健、三浦浩史、佐々木浩代、渡辺勉、熊井俊夫、金子律子、木村健二郎：一側尿管結紮モデル(UUO)において脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は、腎保護作用を有する、日本腎臓学会、2005年

・ Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, Hiroi J, Miura H, Watanabe M, Kumai T, Ohtani-Kaneko R, Hirata K, Kimura K: Liver-Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) protects the kidney against the tubulointerstitial damage in unilateral ureteral obstruction (UUO)、アメリカ腎臓学会、2005年

・ 上條敦子、木村健二郎：腎疾患における新規臨床マーカーの開発一尿中脂肪酸結合蛋白(L-FABP)、糸球体障害研究会、2005年

・ 上條敦子、木村健二郎：腎疾患における尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の意義、関東腎研究会、2006年

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

「尿細管間質障害モデルにおけるアルドステロン受容体拮抗薬(Eplerenone: Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マウス(AT1a^{-/-})を用いて」

研究協力者 木村 健二郎
聖マリアンナ医科大学・教授

研究要旨

IgA 腎症を含めた慢性腎疾患の進行には尿細管間質障害(TID)が重要である。TID の進行因子として、アンジオテンシンⅡ(Ang Ⅱ)に加え、最近、アルドステロン(Ald)が注目されている。そこで、「Ang Ⅱと Ald の抑制は、相加的に TID の進行を抑制する」という仮説をたてた。この仮説を証明するため、Ang Ⅱ受容体 AT1a 欠損マウス[AT1a^{-/-}]を用い、一側尿管結紮モデル(UUO)を作成し、本研究を行った。

野生型マウス[AT1a^{+/+}]のアルドステロン受容体拮抗薬(Eplerenone: Ep)投与群では、Ep 非投与群に比べ、コラーゲン発現および TID が有意に抑制された。したがって、Ep は TID の進行を抑制する。AT1a^{-/-}の Ep 非投与群では AT1a^{+/+}のそれに比べ、TID の程度が弱い傾向であった。しかし、AT1a^{-/-}では、Ep 投与によるさらなる TID 抑制効果は認められなかった。

結論： Ep は、一側尿管結紮モデル(UUO)における TID の進行を抑制する事が示された。AT1a^{-/-}では Ep の効果が認められなかった事より、UUO における Ep の TID 抑制は、AT1a 受容体からの TID 促進シグナルを調節することによる可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgA 腎症を含む腎疾患の予後には、糸球体病変よりも間質尿細管障害 (TID) が重要である事から、TID の進行抑制が腎疾患進行抑制につながると考えられる。TID の進行因子として、アンジオテンシンⅡ(Ang Ⅱ)が重要であり、Ang Ⅱ作用の抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬および Ang Ⅱ受容体拮抗薬が、TID の進行抑制に有効であることは、基礎的・臨床的研究により明らかにされている。しかし、その作用は、十分とはいえない。

最近、腎疾患の進展にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の最終産物であるアルドステロンが腎障害の進行に関与することが注目されている。そこで、「Ang Ⅱとアルドステロンの抑制は、相加的に尿細管間質障害の進行を抑制する。」という仮説をたてた。本研究では、この仮説を証明するため、Ang Ⅱの受容体 AT1a 欠損マウス[AT1a^{-/-}]を用いて、進行性 TID モデルである一側尿管結紮モデル(UUO)を作成し、アルドステロン拮抗薬(Eplerenone: Ep)の効果を野生型マウス[AT1a^{+/+}]と比

較し、検討した。

B. 研究方法

1. UUO 作成

C57BL/6 バックグラウンドの雄 AT1a(-/-)と AT1a(+/+)を用いて、それぞれ Ep 投与群[Ep 群、AT1a(-/-);n=20, AT1a(+/+);n=21]と Ep 非投与群 [非 Ep 群、AT1a(-/-);n=20, AT1a(+/+);n=20]に群別した。Ep 投与群には、UUO 作成 7 日前から腎臓を摘出するまでの間、Ep100mg/kg/day を 1 日 2 回強制的に経口投与した。

AT1a(+/+)と AT1a(-/-)のそれぞれの左尿管を 2 箇所て結紮し、その結紮部位の間を切断した。UUO 作成 2, 4, 6 日後に腎臓を摘出した。

2. 血圧測定

投薬開始前、投薬開始 7 日後の UUO 作成前および腎摘出時に tail-cuff 法(BP-98A;ソフロン株式会社)により血圧を測定した。

3. 血清アルドステロン濃度測定

三菱化学 BCL 株式会社にて、RIA-抗体法で測定された。

4. MCP-1 の蛋白発現解析

摘出した腎臓から蛋白を抽出し、ELISA により、MCP-1 の蛋白発現を定量した。

5. 形態学的検討

摘出された腎臓は、カルノア固定液に入れられ、パラフィン包埋された。アザン染色を行い、TID の程度を定量的に評価した。

6. 免疫組織化学的検討

間質へのマクロファージ浸潤の程度を F4/80 を用いた免疫染色で定量的に評価した。

間質の線維化の程度をコラーゲン type I および type IV の免疫染色で定量的に評価

した。

(研究の倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の実験動物委員会の承認、遺伝子組み換え実験安全委員会の承認を得て、動物実験ガイドラインに従い行われた。

C. 結果

1. 血圧の変動

Ep 投与前の血圧は、AT1a(+/+)に比べ、AT1a(-/-)で有意に低値であったが[106.2 ± 3.2 vs 75.8 ± 1.9(mmHg, mean ± SE), p<0.001]、Ep 投与および UUO による変動は、両群で認めなかった。

2. 血清アルドステロン濃度

Ep 未投与の sham ope AT1a(+/+)と sham ope AT1a(-/-)では、血清アルドステロン濃度は、同程度であった。

AT1a(+/+)では、UUO-非 Ep 群と sham ope で同程度であった。UUO- Ep 群では、有意ではないが、UUO-非 Ep 群に比べ高い傾向にあった。

AT1a(-/-)では、UUO-非 Ep 群と sham ope で同程度であった。UUO 2, 6 日後- Ep 群で、UUO-非 Ep 群, sham ope にくらべて有意に高値であった。

AT1a(-/-)の UUO 2, 6 日- 非 Ep 群では、AT1a(+/+)の UUO 2, 6 日後- 非 Ep 群に比べ、有意に高値であった。

3. MCP-1 蛋白発現

UUO 2 日後において、非 Ep 群の AT1a(-/-)は、非 Ep 群の AT1a(+/+)に比べ、有意に発現が抑制された。しかし、両群とも Ep 投与による変化は認められなかった。

4. 間質マクロファージ浸潤

UUO 6日後において、非 Ep 群では、非 Ep 群の AT1a(-/-)は、非 Ep 群の AT1a(+/+) に比べ、マクロファージ浸潤が有意に低下した。しかし、両群とも Ep 投与による変化は認められなかった。

5. TID

TID の程度は、AT1a(-/-)と AT1a(+/+)で同程度であった。

UUO 6日後において AT1a(+/+)の TID 程度は、Ep 投与によって有意に軽減した。しかし、AT1a(-/-)では、Ep の効果は認められなかった。

6. 間質コラーゲン発現 コラーゲン type I

UUO 6日後において AT1a(+/+)の EP 群では、非 Ep 群にくらべ有意に発現が抑制された。しかし、AT1a(-/-)では、Ep の効果は認められなかった。

コラーゲン type IV

UUO 6日後において AT1a(+/+)の EP 群では、非 Ep 群にくらべ有意に発現が抑制された。しかし、AT1a(-/-)では、Ep の効果は認められなかった。

UUO 4日後の非 Ep 群では、AT1a(+/+)に比べ、AT1a(-/-)でコラーゲン type IVの発現が有意に抑制された。

D. 考察

本研究では、「Ang II とアルドステロンの抑制は、相加的に尿細管間質障害の進行を抑制する。」という仮説を証明するため、AT1a(-/-)を用いて UUO を作成し、TID の程度を AT1a(+/+)と比較し検討した。

Ep 投与前の血圧は、AT1a(+/+)に比べ AT1a(-/-)で有意に低かったが、Ep 投与による有意な血圧変動は、両群で認められな

かった。

Ep を投与していない AT1a(-/-)では、同じく投与していない AT1a(+/+)に比べ、MCP-1 蛋白発現、コラーゲン IV 発現が有意に抑制された事から、AT1a 受容体を介した Ang II 作用の抑制は、間質線維化を抑制する事が確認された。AT1a(+/+)では、Ep 投与により間質のコラーゲン type I, IV の発現抑制、間質線維化抑制が認められた事から、Ep は、TID の進行を抑制すると考えられた。しかし、AT1a(-/-)では、Ep 投与による間質線維化の抑制効果は認められなかった。

これらの結果から、アルドステロンおよび AT1a 受容体を介した Ang II のブロックは、それぞれ TID を抑制したが、両者の相加的抑制効果は、認められなかった。

E. 結論

アルドステロン拮抗薬 Ep は、尿細管間質の線維化を抑制し、腎疾患の進行を抑制する可能性が示された。その抑制作用は、Ang II の受容体である AT1a 受容体からの線維化促進のシグナル伝達を調整することにより生じ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

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、小江彩子、安田隆、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎

保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ (AT1a^{-/-})を用いて・聖マリアンナ医科大学 雑誌・34・319-333・2006

2. 学会発表

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、小汀彩子、佐藤武夫、安田隆、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a^{-/-})を用いて・日本腎臓学会・2006

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a^{-/-})を用いて・神奈川リサーチャーズミーティング・2006

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a^{-/-})を用いて・アンジオテンシンカンファランス・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

「IgA 腎症をはじめとする CKD 症例における睡眠呼吸障害の 24 時間血圧へ及ぼす影響」

研究協力者 木村健二郎
聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

研究要旨

IgA 腎症をはじめとする CKD における睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing; SDB）の合併が 24 時間血圧（ABPM）に及ぼす影響を検討した。CKD ステージ 2～4 の症例で、ABPM を測定する際にパルスオキシメーターで夜間睡眠中の血中酸素飽和度を測定した 180 名を対象とした。SDB の合併は全体の 57.2% に見られ、CKD ステージの進行とともに SDB の割合は増加した。また、SDB の合併により CKD 早期から夜間起床前～起床後血圧が高値を示し、ステージの進行とともに高血圧が重症となることが示された。以上より、CKD の血圧管理には SDB への配慮が重要と考えられた。

A. 研究目的

IgA 腎症をはじめとする CKD は高血圧や心血管系疾患の危険因子である。近年、睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing; SDB）も高血圧や心血管系疾患の危険因子であることが明らかにされてきた。そこで CKD における SDB の有無が 24 時間血圧（ABPM）に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

当院通院中の CKD ステージ 2～4 の症例で、ABPM を測定する際にパルスオキシメーターで夜間睡眠中の血中酸素飽和度を測定した 180 名を対象とした。ABPM では 30 分ごとに 24 時間血圧を測定し、一日平均収縮期血圧（SBP）とともに起床中および就寝中の 2 区分の平均 SBP を検討した。さらに、就寝前 2 時間、就寝中の最低 1 時

間、起床前 2 時間、起床後 2 時間の各区分の平均 SBP も併せて解析した。睡眠中のパルスオキシメーターでは 3% 以上の酸素飽和度の低下が、1 時間に 5 回以上みられた場合を SDB 群とした。

本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（平成 18 年 10 月 31 日審議、承認番号 1156 号）での承認に基づき、患者より文書での同意を得て行った。

C. 結果

SDB の合併は全体の 57.2% に見られ、CKD ステージ 2（73 名）では 52.0%、ステージ 3（77 名）では 57.1%、ステージ 4（30 名）では 70.0% と CKD ステージの進行とともに SDB の割合は増加した。

ABPM の解析では、CKD ステージ 2 では SDB (-) 群と比較して起床前 2 時間 SBP が SDB (+) 群で有意に高値であった。ステ

ージ3では起床前2時間SBPとともに起床後2時間SBPがSDB(+)群で有意に高値であった。そして、ステージ4では一日平均SBPおよび何れの区分のSBPもSDB群で有意に高値であった。また、降圧薬服用種類数には各ステージともSDB(-)群とSDB(+)群間に有意な差はなかった。

D. 考察

SDBの診断は通常はポリソムノグラフィで行われるが、非常に煩雑であるため、今回は臨床的に応用しやすいパルスオキシメーターで代用した。その結果、CKDでは高率にSDBを合併し、その合併率はステージの進行とともに増加した。この原因として体液貯留の影響による気道系の圧迫などが考えられる。また、SDBの合併によりCKD早期から夜間起床前が高値を示し、ステージの進行とともに夜間起床前～起床後血圧、一日平均血圧と各区分の血圧の高値と高血圧が重症となることが示された。降圧薬の種類数はCKDステージの進行とともに増加したが、各ステージでSDB(-)群とSDB(+)群間に差異はみられなかった。したがって、CKD症例においては、同等の降圧薬の服用ではSDBの合併により血圧がより高値となり、ステージの進行とともにそれが重症となることが示唆された。SDB合併による血圧上昇の機序としては、睡眠中に反復する低酸素血症による交感神経系の活性化などが考えられるが、その詳細については、今後のさらなる検討が必要と思われた。

E. 結論

CKDでは高頻度に睡眠中の酸素飽和度が

減少することが明らかとなった。また、睡眠中の酸素飽和度減少を示す群では、CKD早期から夜間起床前～起床後血圧が高値を示し、ステージの進行とともに高血圧が重症となることが示された。CKDの血圧管理にはSDBへの配慮が重要と考えられた。

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

未発表

2. 学会発表

未発表

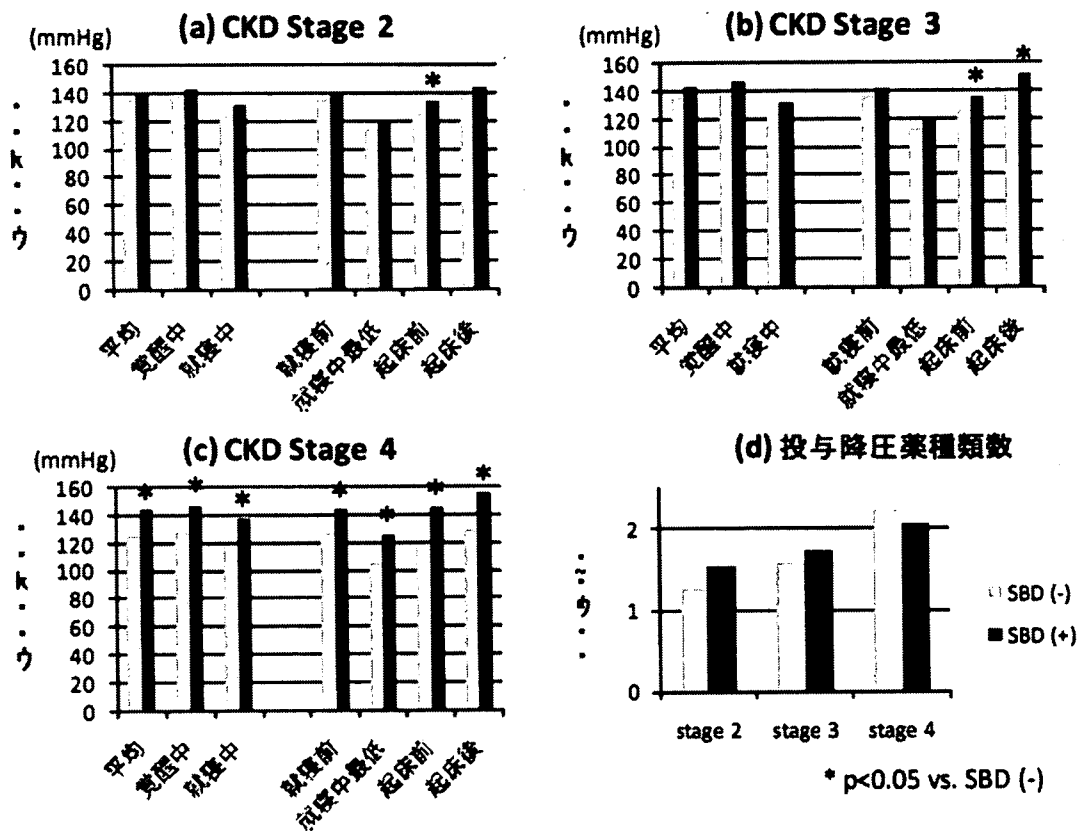


図. CKD各ステージにおける睡眠時呼吸障害の有無による血圧日内変動の差異と投与降圧薬数

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

「IgA 腎症の長期腎予後と関連する臨床病理所見の再検討」

小此木英男¹、宇都宮保典¹、小池健太郎¹、林弘子¹、坪井伸夫¹、平野景太¹、濱口明彦¹、宮崎陽一¹、小倉誠¹、城謙輔²、北村博司²、川村哲也¹、細谷龍男¹

¹ 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科、² 千葉東病院免疫病理研究部

研究要旨

IgA 腎症診療指針が示す臨床病理学的指標と腎予後（血清Cr値の倍増、又は透析導入）との関連をCox比例ハザードモデルを用いて検討した。腎組織所見では球状硬化および半月体が腎予後と有意な関連を示し、癒着、メサンギウム細胞増殖は関連を示さなかった。半月体のうち細胞性および線維細胞性半月体は腎予後と関連し、線維性半月体は腎予後と関連しなかった。臨床所見では腎生検時の尿蛋白量、Ccr、蛋白尿1g/日以上持続の期間が腎予後と関連した。IgA 腎症の腎予後を判定するうえで球状硬化と半月体形成が重要であり、また半月体は細胞性・線維細胞性と線維性を分けて評価する必要があると考えられた。

A. 研究目的

IgA 腎症診療指針が示す臨床病理学的指標が本症の腎予後にどのように関与しているかを後向きに検討した。

当科では腎生検時に、臨床・病理学的検査結果を将来、研究目的で用いる可能性があることを説明し承諾書を得ているが、今回改めて承諾を得た。

B. 研究方法

当科で IgA 腎症と診断された症例で、観察糸球体数が 10 個以上、かつ経過中透析導入又は腎生検後 5 年以上経過を観察し得た 82 名を対象に、臨床病理学的指標と腎予後（血清 Cr 値の倍増、又は透析導入）との関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

C. 結果

腎組織所見では球状硬化率および半月体形成率が腎予後と有意な関連を示し、癒着形成率、メサンギウム細胞増殖は関連を示さなかった。糸球体病変のスコア化による検討でも球状硬化、半月体は腎予後と有意な関連を示したが、癒着、メサンギウム細胞増殖は関連を示さなかった。半月体形成率のうち細胞性および線維細胞性半月体形成率は腎予後と関連し、線維性半月体形成率は腎予後と関連しなかった。臨床所見で

（研究の倫理面への配慮）

は腎生検時の尿蛋白量、Ccr、蛋白尿 1g/日以上持続の期間が腎予後と関連した。

D. 考察

IgA 腎症の腎予後を判定するうえで球状硬化と半月体形成が重要であり、また半月体は細胞性・線維細胞性と線維性を分けて評価する必要があると考えられた。

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

なし

2. 学会発表

第 50 回日本腎臓学会総会で発表予定

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

「IgA 腎症の腎予後判定における臨床的重症度分類の意義について」

小此木英男¹、宇都宮保典¹、小池健太郎¹、坪井伸夫¹、平野景太¹、濱口明彦¹、
宮崎陽一¹、小倉誠¹、城謙輔²、北村博司²、川村哲也¹、細谷龍男¹

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科、²千葉東病院免疫病理研究部

研究要旨

当科で IgA 腎症と診断され、経過中透析導入又は生検後 5 年以上経過を観察し得た 124 名を対象に、臨床的指標と腎予後との関連を ROC 曲線とロジスティック解析にて検討した。生検時蛋白尿 (UP)、血清 Cr 値、eGFR は腎予後と有意な関連を示したが、高血圧と血尿は関連を示さなかった。臨床的重症度の規定因子として UP と eGFR を選択し、ROC 曲線による透析導入に対する感度と特異度をもとに、UP は 0.5g/日、eGFR は 60ml/min で臨床的重症度を層別化した。UP が 0.5g/日未満を Grade I、UP 0.5g/日以上かつ eGFR 60ml/min 以上を Grade II、eGFR 60ml/min 未満を Grade III に層別したところ、重症度が増すにつれて透析導入への Odds 比が有意に上昇したことから、尿蛋白と eGFR に基づいた臨床的重症度は IgA 腎症の予後を判定する上で有用と考えられた。

A. 研究目的

現行の IgA 腎症診療指針では、本症の予後判定は主に腎病理所見にて決定されるが、必ずしも有用に使われていない。そこで、本症の予後判定における臨床的重症度分類の意義について検討した。

B. 研究方法

当科で IgA 腎症と診断され、観察糸球体数が 10 個以上かつ経過中透析導入又は生検後 5 年以上経過を観察し得た 124 名を対象に、臨床的指標と腎予後との関連を ROC 曲線とロジスティック解析にて検討した。

(研究の倫理面への配慮)

当科では腎生検時に、臨床・病学的検

査結果を将来、研究目的で用いる可能性があることを説明し承諾書を得ているが、今回改めて承諾を得た。

C. 結果

生検時蛋白尿 (UP)、血清 Cr 値、eGFR は腎予後と有意な関連を示したが、高血圧と血尿は関連を示さなかった。次に、臨床的重症度 (Clinical Grading、以下 CG) の規定因子として UP と eGFR を選択し、ROC 曲線による透析導入に対する感度と特異度をもとに、UP は 0.5g/日、eGFR は 60ml/min で臨床的重症度を層別化した。UP が 0.5g/日未満では腎予後と eGFR は関連せず、UP が 0.5g/日以上では eGFR が 60 未満で不良であった。そこで、CG として、UP が 0.5g/日未

満を Grade I、UP 0.5g/日以上かつ eGFR 60ml/min 以上を Grade II、eGFR 60 未満を Grade III とし、臨床的重症度を 3 群に層別したところ、重症度が増すにつれて透析導入への Odds 比が有意に高くなった。

D. 考察

UP と eGFR に基づいた臨床的重症度は IgA 腎症の予後を判定する上で有用であると考えられた。

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

なし

2. 学会発表

第 51 回日本腎臓学会総会で発表予定