

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

「MPO-ANCA 関連腎炎における肺炎クラミジア菌感染の意義」

研究協力者 田熊淑男（仙台社会保険病院院長）
堀田 修（仙台社会保険病院腎臓疾患研究センター長）
木村朋由（仙台社会保険病院腎臓疾患研究センター医長）
川口武彦（仙台社会保険病院腎臓疾患研究センター医長）

研究要旨

MPO-ANCA関連腎炎の病因は不明であるが、一部患者においてはchlamydia pneumoniae菌感染が本症の発症要因になっている可能性がある。

A. 研究目的

最近 MPO-ANCA 関連腎炎患者において chlamydia pneumoniae(CP)IgM 抗体の陽性頻度が高いことが報告されている。当院においても、CP 感染と ANCA 関連腎炎が同時期に発生した患者が散見されたため、CP 感染と本症との関連性を明らかにしたい。

B. 研究方法

2002～2006 年の間に当院に入院した MPO-ANCA 関連腎炎患者 33 名及び対象として、年齢をほぼマッチさせた IgA 腎症患者 40 名の保存血清にて抗 CP-IgM,IgA,IgG 抗体を測定した。ロジスティック回帰を用いて分析した。

（研究の倫理面への配慮）

C. 結果

MPO-ANCA 群における抗 CP-IgM 抗体陽性率は 13/33 であったのに対し、IgA 腎症群では 3/40 であり、オッズ比 8.18、 $P=0.0096$ と有意差を認めた。

CP-IgM,IgA,IgG 各抗体と他の因子との相関をみた処、CP-IgG 抗体と年齢だけが有意であった。

D. 考察

以上のことから、高齢になるに従い、CP 感染リスクは上昇し、一部の MPO-ANCA 関連腎炎患者においては、CP 感染が本症の病因となっている可能性が示唆された。今後は、CP-IgM 抗体値が自然経過において変動するか、そして CP-IgM 抗体陽性例において、CP 感染に対する治療が MPO-ANCA 腎症の治療の 1 つになりうるかなどについて

て検討する必要がある。

E. 結論

MPO-ANCA 関連腎炎の一部の患者においては CP 感染が病因となっている可能性がある。本症の病態解明、治療法の進歩に対して今後さらに検討すべきテーマである。

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

特になし

2. 学会発表

川口武彦、北村洋、菅井久子、遊佐なを子、
田熊淑男、堀田修

MPO-ANCA 関連腎炎患者における
chlamydia pneumoniae 感染

第 51 回 日本腎臓学会総会 2008 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

「マウス半月体形成性腎炎モデルの半月体形成期腎糸球体における内因性
retrotransposon の発現」

研究協力者

山縣 邦弘（筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学分野 教授）
共同研究者 清水 芳男、萩原 正大、臼井丈一、平山 暁、富田 知栄、
楊 景堯（筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態学分野）

研究要旨：ウシアルブミンを用いたマウス半月体形成性腎炎モデルは経過中の時相と組織所見が一致する。この特徴を生かし、半月体形成期のマウス腎糸球体と形成前糸球体間において発現する遺伝子のサブトラクションを行った。2つの未知配列と内因性retrotransposon中の逆転写酵素の配列が得られた。In situ hybridizationによる内因性retrotransposonの発現解析では、半月体構成細胞・半月体が認められる糸球体および周囲の尿細管・間質細胞に強い発現を認めた。以上より、内因性retrotransposonはマウス半月体形成性腎炎モデルにおける半月体形成に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

糸球体における半月体形成は糸球体腎炎の活動性のみならず、予後不良を示唆する腎組織所見である。半月体に関する多くの研究がなされてきたが、分子レベルでの形成機序はいまだ明らかになっていない。

ウシアルブミン（bovine serum albumin, BSA）を用いたマウス半月体形成性腎炎モデル（日腎誌 1987; 29）はBSA投与開始3週後までは半月体形成が全くみられず、4週後には高度な半月体形成を認めるため、時相と組織所見が一致するよい動物モデルである。

本研究はマウス半月体形成性腎炎モデルを用い、半月体形成期に腎糸球体内で特異的に発現が上昇する遺伝子をを同定し、組織内での発現部位を明らかにすることを目

的とする。

B. 研究方法

① マウス半月体形成性腎炎モデルの作製
Pre-immunization:8 週齢メス B10-BR マウスにBSA(200mg)を Freund の完全アジュバンドと共に2週毎に4回皮下注射した。

Antigen administration:2 週間マウスを休ませた後、生理食塩水に溶解したBSAを28日間連日腹腔内に投与した。BSAの投与量は15ngより漸増し、開始5日目に1.5 μ gとなったところで固定した。リン酸緩衝液を投与した対照群と尿蛋白量および生存曲線の比較を行った。

② 糸球体の単離・messenger RNA(mRNA)の抽出

BSA 腹腔内投与後3週および4週のマウ

ス腎より sieving 法にて糸球体を単離した。核酸抽出機 Mag-Extractor RNA (東洋紡) を用い mRNA を抽出した。抽出した mRNA は complementary DNA(cDNA)に逆転写した。

③ cDNA-representational difference analysis (cDNA-RDA)

Clontech PCR-Select cDNA Subtraction Kit (BD Biosciences Clontech)を用い添付されたマニュアルに従い BSA 投与後 4 週マウス腎糸球体から BSA 投与後 3 週マウス腎糸球体へのサブトラクション (RDA) を行った。サブトラクションされた cDNA 断片は T ベクターの pCR II(Invitrogen)へサブクローニングし、配列を決定した後、データベース検索にて遺伝子を同定した。

④ 半月体形成期特異的発現遺伝子の発現部位同定

cDNA-RDA にて得られた配列を pBluescript SK (Stratagene) にサブクローニングし、制限酵素で直鎖化した後、Sp6 プロモーターを用いてジゴキシゲニン標識 RNA プローブを作製した。本プローブを用いてマウス腎糸球体中の発現部位を in situ hybridization にて解析した。

(研究の倫理面への配慮)

本研究は筑波大学組み換え遺伝子実験安全管理規程に則り実験計画を申請し承認後に施行した。

動物実験に関しては筑波大学生命科学動物資源センターから実験計画の承認をうけてから可能な限り愛護的に施行した。

C. 結果

① マウス半月体形成性腎炎モデルの性状

a. 尿蛋白：尿蛋白排泄量は BSA 腹腔

内投与期より徐々に増加したが、第 4 週では排泄量が低下した。対照群では尿蛋白排泄量の低下は見られなかった (図 1)。

b. 生存曲線：BSA を投与されたマウスは対照群に比し antigen administration 期に入ってから死亡例が増加し、有意な生存率の低下を認めた。(図 2)

c. 腎組織像：BSA 腹腔内投与 3 週のマウス腎には半月体が形成されておらず、4 週のマウス腎には高度な半月体形成が認められた。蛍光抗体法では IgG, C3 の沈着が腎糸球体内に認められた (図 3)

② 糸球体の単離

実体顕微鏡による観察で sieving 法にてマウス腎糸球体は良好に単離されていることが確認された。

③ cDNA-RDA

BSA 投与後 4 週-3 週のサブトラクションにより 3 つの配列がクローニングされた。2 つは未知配列であったが、1 つはマウスの Line-1 retrotransposon 中の逆転写酵素の配列 (GenBank Accession Number: NP001005856) であった (図 4)。

④ retrotransposon の発現部位

半月体形成期の腎組織 (BSA 腹腔内投与後 4 週) では半月体形成前 (BSA 腹腔内投与後 3 週) 腎および対照マウス腎に比し、糸球体・尿管に強い発現を認めた。強拡大下の観察では半月体構成細胞、半月体が認められる糸球体およびその周囲の尿管・間質細胞に発現が偏在していた (図 5)。

D. 考察

内因性 retrotransposon は自身のゲノムから転写した RNA を逆転写酵素によって DNA 断片に変換しこの DNA を transposase によりゲノム DNA のランダムな位置に転位させる性質を持つ。単純挿入により遺伝子の不活性化や活性化を起こすため表現型を変化させる他、欠失や逆位などの DNA 組み換え反応も起こすためゲノムの再編成にも関わっているとされる。

Retrotransposon は紫外線照射下、化学療法中などのストレス状況下の細胞で発現が上昇することが知られている他、関節リウマチなどの自己免疫疾患の発症にも関するとの報告がある。いずれの状況にせよ、細胞・個体レベルでの死に瀕した状態であり、表現型の変化やゲノムの再編成などを引き起こしかねない retrotransposon の発現上昇は生体の統御という点に関して合目的な活動では無いように思われる。

一方、自己免疫性疾患の研究において retrotransposon の発現上昇下のサイトカインプロファイルは細胞増殖の増強や免疫反応を誘導する状況であることが確認されており、障害細胞の存在を免疫担当細胞へ伝達し、強い免疫反応を惹起させる役割があるのではないかと推測されている。我々の研究成果においても、半月体形成という強い細胞増殖と炎症反応が腎に生じている時相と場に強く retrotransposon の発現が生じており、この仮説を指示する結果となった。

E. 結論

マウス半月体形成性腎炎モデルにおいて、内因性 retrotransposon は半月体形成期の腎糸球体およびその周囲の尿細管間質細胞に

強く発現し、半月体の形成に関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

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. Shimizu Y, Nagata M, Usui J, Hirayama K, Yoh K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Tissue-specific distribution of an alternatively spliced COL4A5 isoform and non-random X chromosome inactivation reflect phenotypic variation in heterozygous X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21(6): 1582-7, 2006

2. Kai H, Shimizu Y, Hagiwara M, Yoh K, Hirayama K, Yamagata K, Ohba S, Nagata M, Koyama A

Post-MRSA infection glomerulonephritis with marked *Staphylococcus aureus* cell envelope antigen deposition in glomeruli. *J Nephrol* 19(2): 215-9, 2006

3. Arakawa Y, Shimizu Y, Sakurai H, Kawamura S, Hashimoto Y, Kai H, Hagiwara M, Usui J, Yoh K, Hirayama K, Yamagata K, Koyama A.

Polyclonal activation of IgA subclass against *Staphylococcus aureus* cell membrane antigen in post-methicillin-resistant *S. aureus* infection glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 21(5): 1448-9, 2006

4. 清水 芳男、山縣 邦弘、小山 哲夫.
急速進行性糸球体腎炎(RPGN). 日本臨床 64
増刊号 2 : 403 - 407, 2006

2. 学会発表

1. Shimizu Y, Seki M, Sakurai H, Arakawa Y,
Watanabe F, Yoh K, Yamagata K, Koyama A
Staphylococcal cell membrane antigen, a
possible antigen in post-methicillin-resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) infection
glomerulonephritis (GN) and IgA nephropathy
interacts directly with cultured mesangial cells.
11th International symposium on IgA
nephropathy, 2006

2. Shimizu Y, Hirayama K, Kobayashi M,
Kaneko S, Hagiwara M, Yoh K, Yamagata K,
Koyama A
Patients with IgA nephropathy respond strongly
through production of IgA with low avidity
against staphylococcus aureus, 11th
International symposium on IgA nephropathy,
2006

3. 清水 芳男、平山 浩一、楊 景堯、松
永 恒明、関 正則、荒川 洋、山縣 邦
弘、小山 哲夫. マウス半月体形成糸球体
腎炎モデルにおける Line-1 レトロトランス
ポゾン発現部位の解析. 日本腎臓学会総会、
2006

図1

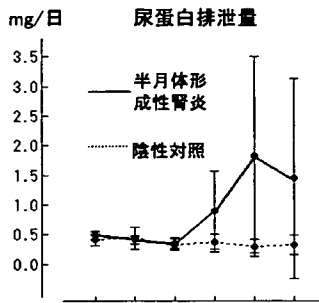


図2

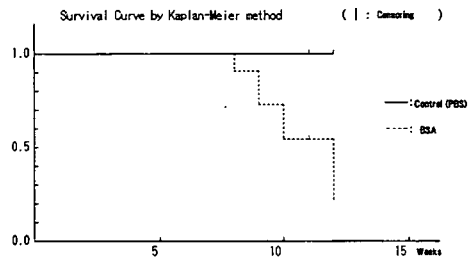


図3

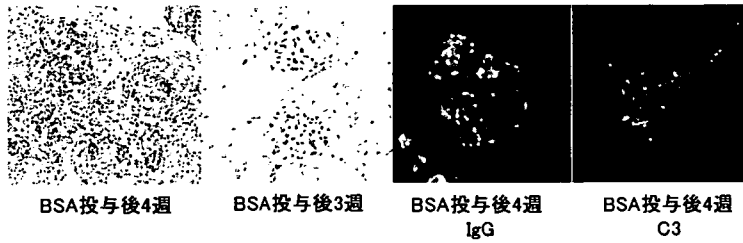


図4

```

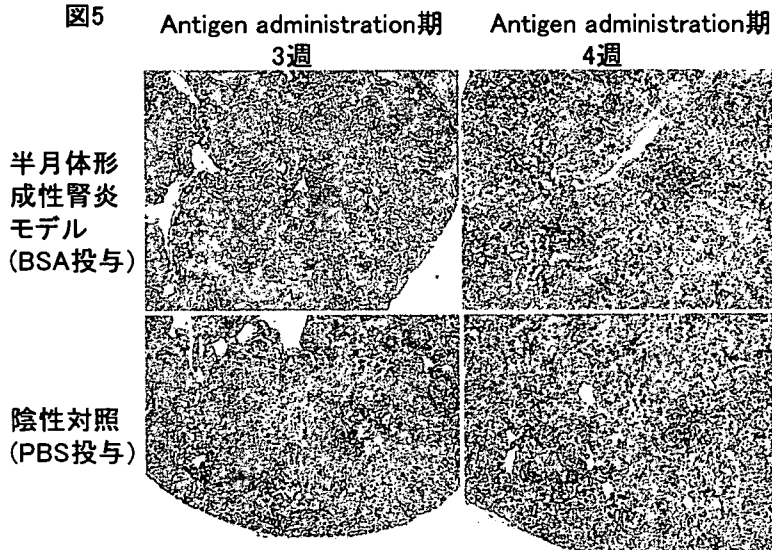
Cloned sequence 1      etctacacactggagtactactcagctatttaacaagaatgaatttatgaattccttaggc 60
retrotransposon 59968 etctacacactggagtactactcagctatttaacaagaatgaatttatgaattccttaggc 59927

Cloned sequence 61      aactgggtggacctggtggacatcctcctgagtgaggtaccctcaccacagggaactca 120
retrotransposon 59928 aactgggtggacctggaaggcctcctcctcctgagtgaggtaccctcaccacagggaactca 59987

Cloned sequence 121     cacaactctgtactcaactgatcagtgatattgcccagactctagnatacccagatbat 180
retrotransposon 59988 cacaactctgtactcaactgatcagtgatattgcccagactctagnatacccagatbat 60047

Cloned sequence 181     aagatacaattttctaacacacttaactgaagacgaagactcaaggtgtgacacttt 240
retrotransposon 60048 aagatacaattttctaacacacttaactgaagacgaagac-caaggtgtgacacttt 60106
  
```

図5



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」

分担研究者 齊藤 喬雄
福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座教授

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群の診療指針を改訂するに当たり、とくに免疫抑制薬の効果に関するエビデンスを明らかにするために、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にプレドニゾロン（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行ってきた。コンピュータWEBサイトにおいて、前者では、29施設よりCyA朝食前一括投与（分1群）33例（膜性腎症24例、巣状糸球体硬化症9例）、朝夕食前分割投与（分2群）32例（膜性腎症25例、巣状糸球体硬化症7例）の登録が、後者では23施設よりMZR朝食後一括投与（分1群）21例、毎食後3分割投与（分3群）22例の膜性腎症の登録がなされた。今回は、昨年に引き続き中間解析の結果を示し、とくに血中濃度と治療効果の関係にも触れた。また、CyA使用状況やCyA腎症に関する腎生検のアンケート調査を行い、CyA長期使用やCyA腎症に対する今後の検討に備えた。

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、プレドニゾロン（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年度より開始した。前年度にその中間解析結果を発表したが、今回はさらに、この1年間の解析結果を追加した。とくに、その血中濃度と治療効果の関係についても検討した。さらに、CyAについては、腎症の惹起性が問題とされている反面、長期使用も注目されている。そこで、その検討の糸口として、簡単なアンケート調査を行ったので、その結果も合わせて報告する。

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（FGS）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。

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腎疾患専門施設への参加を呼びか

け、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承認申請を依頼した。症例登録についてはWEBサイト (<https://www.wan.jp/mhlw/>) で行ったが、平成20年1月をもって終了した。

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日に登録し公開した。さらに、2007(平成19)年度サンフランシスコで開催された第40回米国腎臓学会総会 Poster Information Sessionにおいても発表し、情報の公開を行った(学会発表1, 2)

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。

また、観察期間中にCyA血中濃度が測定された症例については、服用前濃度(C0、いわゆるトラフ値)と服用後2時間目の濃度(C2)のそれぞれと48週後の尿蛋白を比較し、血中濃度と治療効果との関係を検討した。

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、2年間の観察が終了した症例が少ないため、1年を経過した症例についてPSLとCyA併用療法の場合と同様の検討を行った。これとは別に、福岡大学病院で経験したMZR服用ネフローゼ症候群服用患者において、MZRの血中濃度を測定し、腎機能との関係を検討した。

3. CyA使用状況やCyA腎障害に関する腎生検についてのアンケート調査

CyAの長期使用の検討のために、その使用状況やCyA腎症に関する腎生検について、簡単なアンケート調査をおこなった。調査の対象は、難治性ネフローゼ症候群分科会に所属する研究協力者の施設をはじめ37施設に依頼した。調査内容は、最近の使用例数、用量、使用期間、腎生検実施数と組織診断による腎症の程度などである。

(研究の倫理面への配慮)

これまでも示したように、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

29施設より分1群33例(膜性腎症24例、FGS9例)、分2群32例(膜性腎症25例、FGS7例)が登録された。これらの症例の現況を膜性腎症、FGS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。昨年より観察期間が終了した症例が増加しているが、まだ、継続中の症例も多く(表2)、最終的な結果が示されるに至っていない。表1に示したような合併症のうち、脳膿瘍を呈した例もあったが、CyAとの因果関係はないと思われる。その他に、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、Scr、BUN、TP、SAIb、TC、の経時的変化を図3～8に示した。なお、FGSの症例数が少ないため、昨年度の同様、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かった。いずれの群でも、尿蛋白減

少は明かであったが、両群間に差はみられなかった。また、尿蛋白の減少に伴い、TPやSAIbが上昇していた。ScrやBUNは試験開始時より分2群が若干高値であったが、図4、5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、やや矛盾した結果になったのは、昨年度の報告と同様である。

観察期間中の測定された各症例の血中濃度C0、C2平均値とそれらの症例の観察終了時(48週)の尿蛋白との関係を調べたところ、分1群の大部分の症例でC2が530ng/ml以上であり、そのような症例の観察終了時の尿蛋白は、分2群でC2が530ng/ml以下の症例のそれより、有意に低下していた。(Fisher's test: $p=0.038$, 図9, 学会発表3)。

2. PSL と MZR 併用療法

現在まで、23施設より分1群21例、分3群22例の膜性腎症の登録がなされている。昨年度同様、今年度においてもまだ2年の観察を終了した症例は少なく、1年観察時までの状況を図10に示した。分1群に比べ分2群で結果が分かっている症例が多いが、これは2年間の観察期においてまだ未記入例が少ないためと思われる。各検査成績の変化は図11～13に示した。両群を比較して検討をおこなえる段階ではないが、完全寛解に至った症例が多く、いずれの群でもUPの減少、TPやSAIbの上昇、TCの正常化などが、観察されている。一方、合併症や効果不十分での中止・脱落例は、分1群で2例、分2群で1例にとどまっており、重篤な有害自称は認められていない(表3)。

福岡大学で調査したMZR分1投与24例の平均血中濃度の測定結果では、C2から

C6 まで、概ね 1.5~2.0 $\mu\text{g/L}$ のなだらかなピーク値を示した (図 12、学会発表 4)。このなかで、Ccr50mL/min 以下の症例では、ピーク値が 3 $\mu\text{g/L}$ 以上となることもあったが、Ccr50mL/min 以上の症例では、ほとんどが 3 $\mu\text{g/L}$ 以下であった。Scr 値から求めた GFR 推算式 (MDRD 変法) と MZR の投与量から図 14 に示したような C2 を求める回帰式が得られ ($R=0.56$)、C2 が 2.0 $\mu\text{g/L}$ となるためには、CKD 各ステージごとに h_y おう表 4 に示したような NZR の投与量が必要であることが試算された。

3. CyA の使用状況、腎生検についてのアンケート調査 (表 5)

依頼した 37 施設のうち 18 施設から 428 例についての回答を得た。投与量は基本的には保険適用どおりで、微小変化群の再発予防には 1.5mg/kg 体重/日、膜性腎症や FGS では 3mg/kg 体重/日であった。投与期間については、大多数の 13 施設が 2 年ないしそれ以上投与している実態が明らかとなった。腎生検は 8 施設で 52 例が行われたが、CyA 腎症としてはほとんどが軽症以下の診断であった。しかし、平均 22 ヶ月の服用で中等度と判断された症例が 4 例あり、10 年の服用で重症となった症例の報告もあった。

D. 考察

ネフローゼ症候群における CyA などを中心とした治療指針は、我々も参加して 2005 年にロンドンで行われたガイドライン・ミーティングで討議され、先般 *Kidney International* 誌に発表された (論文 1)。この指針は、これまでの免疫抑制薬に関する無作為対照試験の成果をはじめ、多くの研究に基づいている。しかし、細胞毒性によ

る副作用が問題視されてきたシクロホスファミドや日本での発売が認められていないクロラムブチルなどに比較して、必ずしも CyA の有効性が上回っていないことも示している。このため、われわれは、すでに保険適用が認められている CyA について、その効果をより明確にすることを目的として、1 日 1 回一括食前投与を従来の分 2 分割投与と比較する前向き多施設共同試験を実施してきた。昨年度の中間解析 (学会発表 5) と同様、いずれの群でも多くの症例が寛解状態になり、CyA の有効性は認められるが、まだ、分 2 群との比較において、分 1 群がより有効であるとの結論には至っていない。しかし、1 日 1 回一括食前投与の有用性については、支持する研究が最近報告され、我々が福岡大学薬学部と行った共同研究でも同様の結果を得ている (論文 2)。ただ、これらは、用法による血中濃度の変化を示しただけで、治療効果と結びついた報告はなかった。これに対して、今回の多施設共同研究では、分 1 群で C2 値が有意に高値であったと同時に、寛解に至る症例数も有意に多いことが示された。この結果は今般の米国腎臓学会でも報告することができたが (学会発表 3)、今後症例を増やして検討する必要がある。今年度は本調査研究班の最終年度に当たるため、多施設共同研究の登録例数は予定をかなり下回る症例数で終了せざるを得なかった。それでも、継続中の症例の観察が終了すれば、より明確な結論が得られると思う。

MZR はわが国で開発されたプリン代謝拮抗薬であるが、白血球減少などの副作用が同種のアザチオプリンより少なく、ネフローゼ症候群などに対する効果が注目され

ているもののその保険適用がないミコフェノール酸モフェチルに代わる薬剤とされる。

PSLとMZRの併用療法については、観察期間が2年ということもあり、前年度同様、本年度もまだ十分な解析ができていない。しかし、多くの症例が1年の経過で寛解に至っており、観察終了時までには何らかの成果が期待できる。MZRは腎排泄型の薬剤であるが、福岡大学における検討では、腎機能と投与量から血中濃度を推定する試みがなされた。これにより、腎機能が悪いからといってただちに薬剤を中止することなく、薬剤投与量を決定することが可能かと思われる。また、CyAの場合と同様に、長期観察の結果は、血中濃度と効果の関係を明らかにし、投与法の改善にも寄与することが期待できる。

CyAなどいわゆるカルシニューリン・インヒビターの有用性が注目され、長期使用も考慮されているが、その場合、副作用にも注意が必要である。しかし、CyA腎症については、移植腎ではかなり調査研究がなされているようであるが、ネフローゼ症候群でまとまった検討が行われていない。今回のアンケート調査は、きわめて簡略なものであり、そこから導き出される点は多くないが、長期使用例が少なくないことは注目に値する。通常の使用量では腎症の重症度は高くないようであるが、腎生検による病理学的検討はその点を明確にする上で有用と思われる。

E. 結論

本調査研究班の最終年度にあたり、難治性ネフローゼ症候群の改訂に向けて、研究協力者の助けを得て、多施設共同研究を行

ってきた。改訂のための成果はまだ十分ではないが、各個研究の結果や文献的な考察により、取りあえずCyAやMZRの用法、用量などを考慮しながら改訂の作業を行いたいと考えている。

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/> に掲載している。

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) 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 in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 72:1429-1447, 2007
- 2) 上野雅代、山内淳史、小河原晤、斉藤喬雄、二神幸次郎、首藤英樹、片岡泰文。難治性ネフローゼ症候群患者に対するシクロスポリンの最適投与法。 *医療薬学* 33:831-839, 2007

2. 学会発表

- 1) Saito T, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Iwano M, Nishi S, Yoshimura A, Matsumoto K, Sato H, Honda M, Tomino

- Y. Multicenter Study for
Combined Therapy of Prednisolone and
Cyclosporin (CyA) in Steroid Resistant
Nephrotic Syndrome (SRNS) . 40th Annual
Meeting of the American Society of
Nephrology, Poster Information Session,
San Francisco, 2007
- 2) Saito T, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka
N, Iwano M, Nishi S, Yoshimura A,
Matsumoto K, Sato H, Honda M, Tomino
Y. Multicenter Study for
Combined Therapy of Prednisolone and
Mizoribine (MZR) in Membranous
Nephropathy (MGN) with Steroid Resistant
Nephrotic Syndrome (SRNS) . 40th Annual
Meeting of the American Society of
Nephrology, Poster Information Session,
San Francisco, 2007
- 3) Saito T, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka
N, Iwano M, Nishi S, Yoshimura A,
Matsumoto K, Sato H, Honda M, Tomino
Y. Effect of preprandial
once-a-day administration of cyclosporine
(CyA) for steroid resistant nephrotic
syndrome. (SRNS). 40th Annual Meeting of
the American Society of Nephrology,
SA-PO997, San Francisco, 2007
- 4) 小河原 悟、安部泰弘、石村春令、
村田敏晃、斉藤喬雄。ミゾリビン薬物
動態における推定 GFR を用いた腎機能
評価の有用性。第 50 回日本腎臓学会学
術総会、O-125、浜松、2007 年
- 5) 斉藤喬雄。難治性ネフローゼ症候
群分科会報告。第 50 回日本腎臓学会学
術総会公開シンポジウム、浜松、2007
年

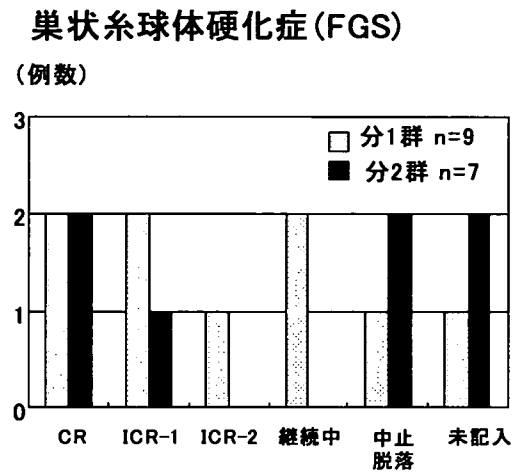
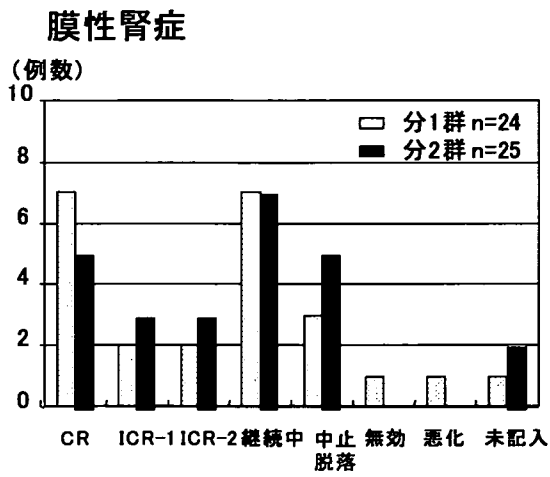


図1 PSLとCyA併用療法における膜性腎症と巣状糸球体硬化症登録症例の現況

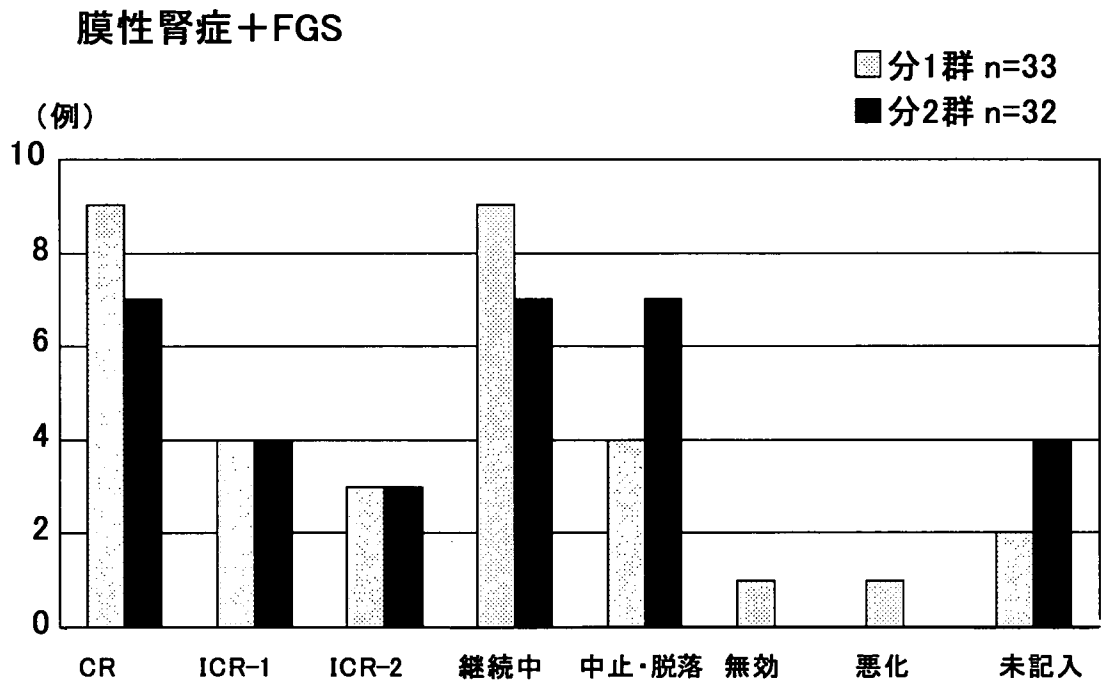


図2 PSLとCyA併用療法における全登録症例の現況

表1 PSL+CyA 併用療法中止・脱落症例

分1群 4例

合併症の発現 2例

- ・ 開始9週より内服後吐き気(膜性腎症)
- ・ 肝機能障害(膜性腎症)

血中濃度の上昇 1例 (FGS)

35週, トラフ値の血中濃度が高いまま

転院 1例 (膜性腎症)

分2群 7例

合併症の発現 4例

- ・ 開始時内服後、嘔気、消化器症状 (FGS)
- ・ 全身しびれ (膜性腎症)
- ・ 8w 脳膿瘍 (膜性腎症)
- ・ 46w 難治性口内炎(膜性腎症)

転科、転院 2例(膜性腎症)

36w、ICR-2蛋白尿(3+) 指示通り内服できず 1例 (FGS)

表2 PSL+CyA 併用療法継続中の症例

分1群 9例: 完全寛解 1例(24週)

不完全寛解 I 型 3例(12週、19週、20週)

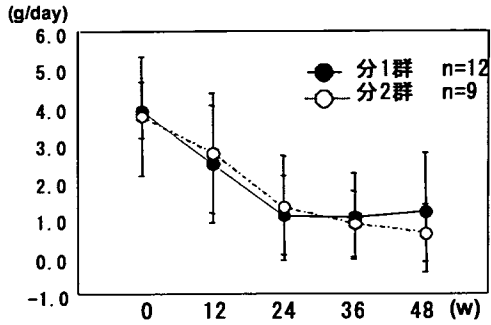
不完全寛解 II 型 5例(4週2例、7週、12週、44週)

分2群 7例: 開始時2例

不完全寛解 I 型 3例(12週2例、20週1例)

不完全寛解 II 型 2例(6週、28週)

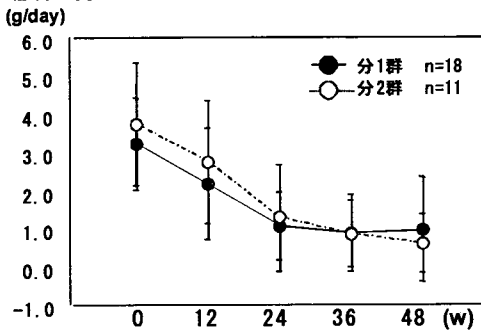
膜性腎症



分1群 性別 男:女=6:6
 年齢 48.6±14.6歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=6:3
 年齢 55.8±6.4歳

膜性腎症+FGS

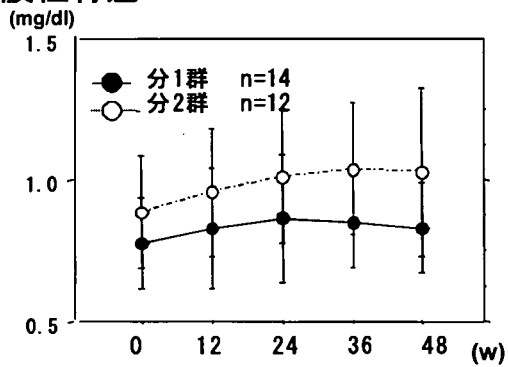


分1群 性別 男:女=9:9
 年齢 45.6±16.2

分2群 性別 男:女=6:5
 年齢 55.9±7.7

図3 PSLとCyA併用療法における尿蛋白の群間比較

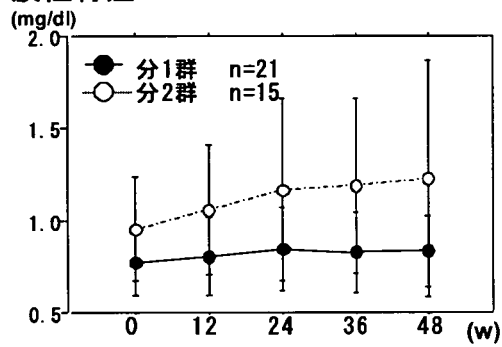
膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:7
 年齢 50.4±16.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:5
 年齢 56.9±6.9歳

膜性腎症+FGS

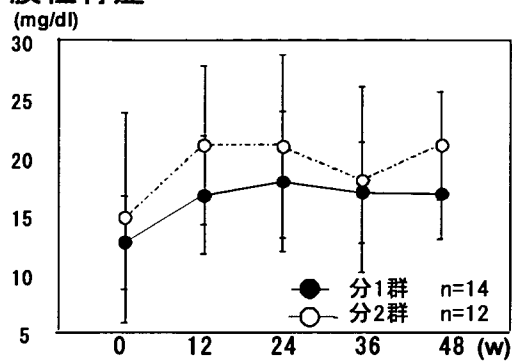


分1群 性別 男:女=10:11
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:7
 年齢 56.7±11.6

図4 PSLとCyA併用療法における血清クレアチニンの群間比較

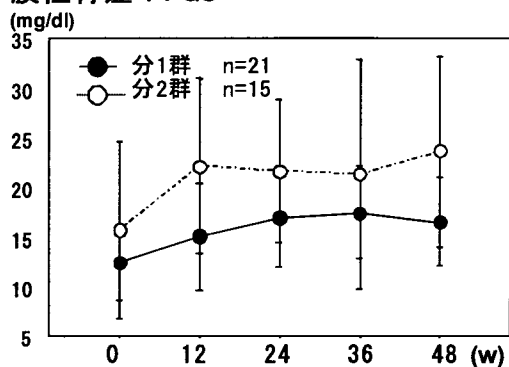
膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:7
 年齢 50.6±14.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:5
 年齢 56.9±6.9歳

膜性腎症+FGS

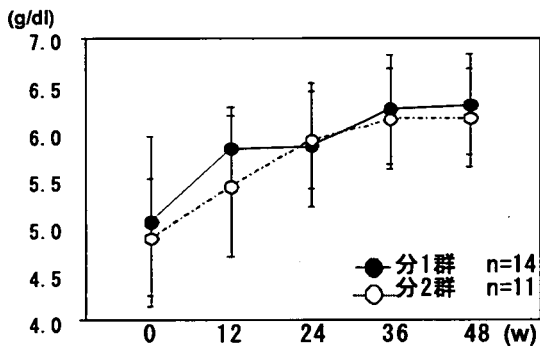


分1群 性別 男:女=10:11
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:7
 年齢 56.7±11.6

図5 PSLとCyA併用療法における血液尿素窒素(BUN)の群間比較

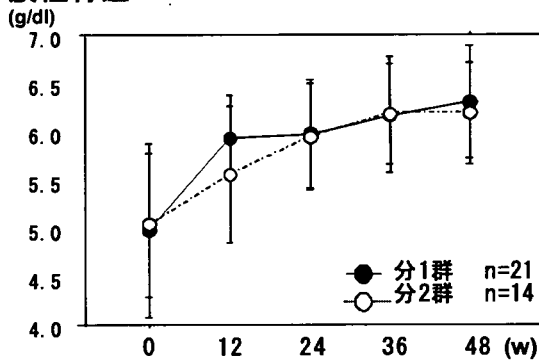
膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:7
 年齢 50.6±14.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:4
 年齢 56.5±7.0歳

膜性腎症+FGS



分1群 性別 男:女=10:11
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:6
 年齢 56.4±12.0

図6 PSLとCyA併用療法における血清総蛋白の群間比較