

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

日見誌 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

「Single Center におけるネフローゼ症候群の実態調査」

研究協力者 御手洗哲也、松村治、吉川賢、野入千絵
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 1997年1月から2005年5月までの入院総患者を対象に、Single centerでのネフローゼ症候群の実態調査を行った。年齢別に解析すると、膜性腎症は40歳以降に増加するが、70歳以降では減少する傾向にあった。高齢者ネフローゼ症候群は原因疾患が多彩であることが確認された。MCNSの頻回再発例は小児に比べて頻度が低く、再発回数は30歳以上では30歳以下の症例に比べて少ないことから、再発には年齢的な要因が関与することが示唆された。

A. 研究目的

我々はこれまでネフローゼ症候群に対するシクロスポリン（CSA）の投与量・投与方法を決める上でAUC₀₋₄値の測定やC₂モニタリングの有用性を報告してきた。本年度は、Single center におけるネフローゼ症候群の実態を調査し、問題点を整理する。

B. 研究方法

1997年1月から2005年5月までの入院総患者の中からネフローゼ症候群を抽出し、入院患者に占める割合、腎生検で確認された原因疾患、原因疾患の年齢分布等を解析した。さらに、経過観察が可能であった微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）に関して、再発頻度を年齢別、年代別に解析した。

（研究の倫理面への配慮）

本研究はすでに腎生検とネフローゼ症候群の治療を行った症例の後向調査であり、

腎生検実施時に得た同意書に記載されている臨床研究に関する包括的同意の範囲内で実施された。

C. 結果

1997年1月から2005年5月までの入院総数sに対して、ネフローゼ症候群の占める割合は毎年10%前後であった。初回入院、再入院を含め、ネフローゼ症候群と診断された281例の解析では、男女差はなく（M:F=143:138）、年齢は5～82歳（平均44.7±18.9歳）であった。原因疾患は微小変化型（MCNS）：80例、巣状糸球体硬化症（FSGS）：30例、膜性腎症（MN）：64例、IgA腎症：23例、HCV腎症を含む膜性増殖性腎炎（MPGN）：13例、ループス腎炎：24例、糖尿病性腎症：10例、その他29例であった。年齢別に見るとMCNSは若年者に多く、40歳以降では20%以下であった。一方、MNは40歳以降に増加するが、70歳以

降では反対に減少していた。70歳以上の高齢者ネフローゼ症候群では原因疾患が多彩であり、IgA腎症やMPGNが25%と増加していた。経過観察可能な成人のMCNS 65例について再発回数を検討した結果、頻回再発例は11例(17%)に認められたが、無再発例が42%であり、30歳未満(34例)の26%に対して30歳以上(31例)では59%で、明らかに年齢差が認められた。

D. 考察

最近、糸球体疾患の頻度に関していくつかの報告(Kidney Int 66:898,2004)があるが、論文の中で日本の施設から報告されている原因疾患の頻度と当センターのみのSingle centerでの頻度は大差がなかった。MCNSの頻度を見ても韓国では日本に比べて著しく高く、一方欧州各国では日本に比べて少ない。腎生検の適応の問題もあるが、疾患頻度の人種差については国際的な視野での検討が必要と思われる。年齢別の疾患頻度に関して、Nairらは80歳以上の超高齢者でMCNSが増加し、MNが減少することを示している(Am J Kidney Dis 44:618, 2005)が、本研究でも70歳以上でMNが減少する傾向にあった。MCNSでは再発が問題になるが、当センターのMCNS症例で、再発の実態を調査した。小児のMCNSは頻回再発例が多いが、成人では小児より少なく、治療方法が同じであるSingle centerで検討すると、30歳以上では30歳以下の症例に比べて再発回数が有意に少ないことから、再発には年齢的な要因が関与することが明らかになった。

E. 結論

1. 成人ネフローゼ症候群の原因疾患別頻度は他施設からの報告と比べて大差はなかった。
2. 膜性腎症は70歳以降で減少する傾向にあった。
3. 高齢者のネフローゼ症候群は原因疾患が多彩であった。
4. MCNSの再発には年齢的な要因が関与することが示唆された。

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

御手洗 哲也. ネフローゼ症候群、IgA腎症などの腎疾患におけるステロイド療法

総合臨床 54巻7号: 2033-2039, 2005

御手洗 哲也. 糸球体リモデリングの制御
日本臨床: 64(増刊号2; 分子腎臓病学)

54-57, 2006

松村治、御手洗哲也. ネフローゼ症候群;
生活指導—成人

腎と透析臨時増刊号: 316-318, 2005

2. 学会発表

御手洗哲也. 難治性ネフローゼ症候群
の治療(成人)

第48回日本腎臓学会総会教育講演

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

「糖尿病における腎糸球体への ARB 作用の検討」

研究協力者 御手洗哲也¹⁾、長谷川元²⁾、高柳佳織、吉川 賢

所属と役職 埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科 ¹⁾ 教授、²⁾ 助教授

研究要旨

二次性の難治性ネフローゼ症候群の代表疾患として糖尿病性腎症に注目した。糖尿病の動物モデルに塩分負荷を行うと糸球体病変が増強するが、STZ-誘発糖尿病を3群に分け、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の効果を検証するとともに、単離糸球体のマイクロアレイ解析により糸球体に発現する遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、糖尿病の動物モデルに塩分負荷を行うと糸球体病変が増強するが、ARB投与で軽減し、糸球体の遺伝子解析からはBMP 6やserine protease inhibitorなどが関与していることが示唆された。

A. 研究目的

臨床的に高齢者のネフローゼ症候群の原因疾患として糖尿病性腎症が多く、そのほとんどが難治例である。これまで、一次性ネフローゼ症候群を問題にしてきたが、日常遭遇する難治性ネフローゼ症候群として、本年度は糖尿病性腎症に注目し、研究を行った。

糖尿病では尿細管 Na 輸送体の発現変化により体液過剰を招来し、糸球体過剰ろ過や糸球体高血圧の維持機構が働き、これが糸球体障害に関与すると考えられる。教室では糖尿病の動物モデルに塩分負荷を行うと、糸球体病変が増強することを報告してきた。そこで、STZ-誘発糖尿病ラットに塩分負荷を行う糸球体障害モデルを用い、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）投与の有無による形態学的変化の差異と、糸球体での遺伝子発現の網羅的解析を行った。

B. 研究方法

6週齢の雄SDラットに streptozotocin を 60mg/Kg 腹腔内注射して STZ-誘発糖尿病を作成し、①通常食群、②塩分負荷群

（6%NaCl）、③塩分負荷+ARB（candesartan）投与群の3群に分け、6週間飼育した。血液サンプル採取後、腎を摘出し、形態検査用のサンプルを採取、残った組織からメッシュ法で糸球体を単離後、RNAを抽出し、cDNA合成後 Affymetrix 社製 GeneChip Rat Genome 230 2.0 を用いて、マイクロアレイ解析を行った。

（研究の倫理面への配慮）

研究計画書を動物実験検討委員会に提出し、審査を受けている。

C. 結果

血清クレアチニン値、血糖値には3群間に差は認められなかったが、ARB投与により、血圧は有意に低下していた。また、塩分負荷+ARB投与群では塩分負荷群に比較し、尿蛋白排泄量は約50%減少し、腎重量も低下していた。NIH-Imageソフトを用い測定した glomerular surface area も ARB投与群で減少しており、糸球体病変も軽減した。

マイクロアレイ解析では 241 遺伝子に有意な発現増加を、118 遺伝子に発現低下

を認めたが、前者の 98 遺伝子が、また後者の 66 遺伝子は塩分負荷に関連するものと思われた。この中で、ARB の影響を反映すると考えられた有意な発現変化を示した遺伝子として、bone morphogenic protein (BMP) 6 と serine protease inhibitor : serpin 遺伝子が注目された。

D. 考察

教室では糖尿病の動物モデルに対して塩分負荷を行うと、糸球体サイズの増大、硬化病変の増加、TGF- β 発現細胞の増加などが認められ、糸球体障害が増強することを報告してきた。一方、大規模臨床試験でもアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEIs) や ARB が糖尿病性腎症の発症、進展を抑制することが明らかにされ、現在治療の第一選択薬になってきた。しかし、これらの薬物による腎保護作用の機序が充分解明されたわけではない。

本研究から、塩分負荷を行った糖尿病モデル動物の糸球体障害を ARB 投与が軽減させることが示された。今回、糸球体に発現する遺伝子群の中で、ARB 投与群で大きな変化を認めた BMP-6 は、BMP family のメンバーとして同定され、TGF- β による分化・増殖のシグナル伝達に関与することが明らかにされている。腎での正確な局在は明確にされていないが、DM 腎症の進展に共通する硬化・線維化のシグナル伝達に関与している可能性が考えられる。一方、現時点では serpin 2c 遺伝子の作用や腎での局在に関して明らかにされていないが、腎に発現する Serine protease inhibitor family には細胞外器質増生やメサンギウム細胞増殖作用が報告されており、本遺伝子も何らかの役割を果たしている可能性が考えられた。

E. 結論

糖尿病の動物モデルに塩分負荷を行うと糸球体病変が増強する、糸球体の網羅的遺伝子解析からは BMP 6 や serine protease inhibitor などが関与していることが示唆された。

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
準備中

2. 学会発表

Kikkawa M, Hasegawa H, Takayanagi K, et al.

Ameliorating effect of candesartan on glomerular damage in rats with diabetes and high salt diet, studied by glomerular microarray analysis.

Am Society of Nephrol meeting 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

「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#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- β 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: $100.2 \pm 3.8\%$, F: $122.2 \pm 8.6\%$, P: $107.7 \pm 8.2\%$) でも NKCC2 (L: $100.5 \pm 6.0\%$, F: $110.1 \pm 6.6\%$, P: $82.0 \pm 12.4\%$) 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Cr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130/85mmHg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 $110 \pm 260 \text{ml}$ 、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、ドコサペンタ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. イコサペンタ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

Table 3 Changes in some polyunsaturated fatty acid levels (area %) and their ratios in the total phospholipid fraction in erythrocytes.

	Control group	EPA group	P-value ^a
Arachidonic acid (AA)			
baseline	9.83±1.29	9.75±1.19	0.807
6 month	9.65±1.61	7.61±1.23	<0.001
24 month	9.35±1.32	7.09±0.96	<0.001
Eicosapentaenoic acid (EPA)			
baseline	2.61±1.25	2.69±1.04	0.783
6 month	2.55±0.97	6.08±1.37	<0.001
24 month	2.28±0.99	5.82±1.17	<0.001
Docosapentaenoic acid			
baseline	2.18±0.29	2.18±0.39	0.983
6 month	2.21±0.37	4.04±0.72	<0.001
24 month	2.10±0.32	4.14±0.55	<0.001
Docosahexaenoic acid (DHA)			
baseline	8.01±1.05	7.97±1.13	0.879
6 month	8.12±1.24	6.62±1.27	<0.001
24 month	7.67±1.08	6.35±1.02	<0.001
ω3/ω6 ratio			
baseline	0.19±0.08	0.19±0.09	0.91
6 month	0.20±0.11	0.35±0.12	<0.001
24 month	0.21±0.09	0.34±0.12	<0.001
EPA/AA ratio			
baseline	0.40±0.26	0.41±0.28	0.88
6 month	0.41±0.29	1.50±0.69	<0.001
24 month	0.47±0.31	1.42±0.66	<0.001

Data are shown as mean \pm SD.

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

Figure 1 Relationship between renal volume measured by volumetric (X) and ellipsoid (Y) method.

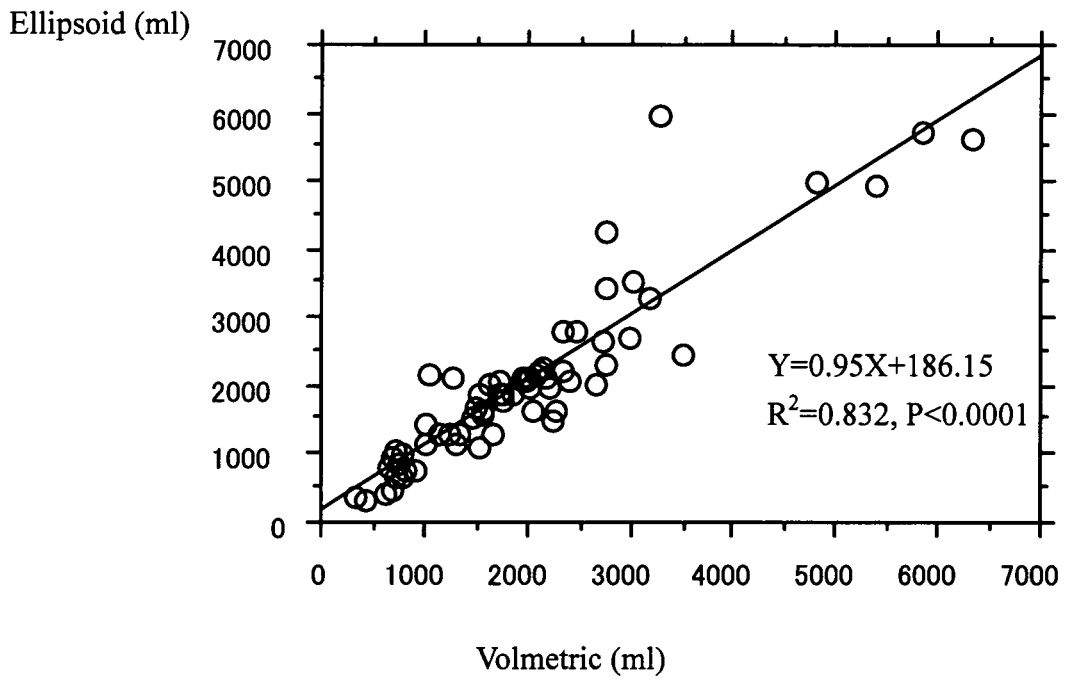


Figure 2. Relationship between Ccr (Y) and total renal volume (X) calculated by volumetric (A) and ellipsoid method (B).

Figure 2A

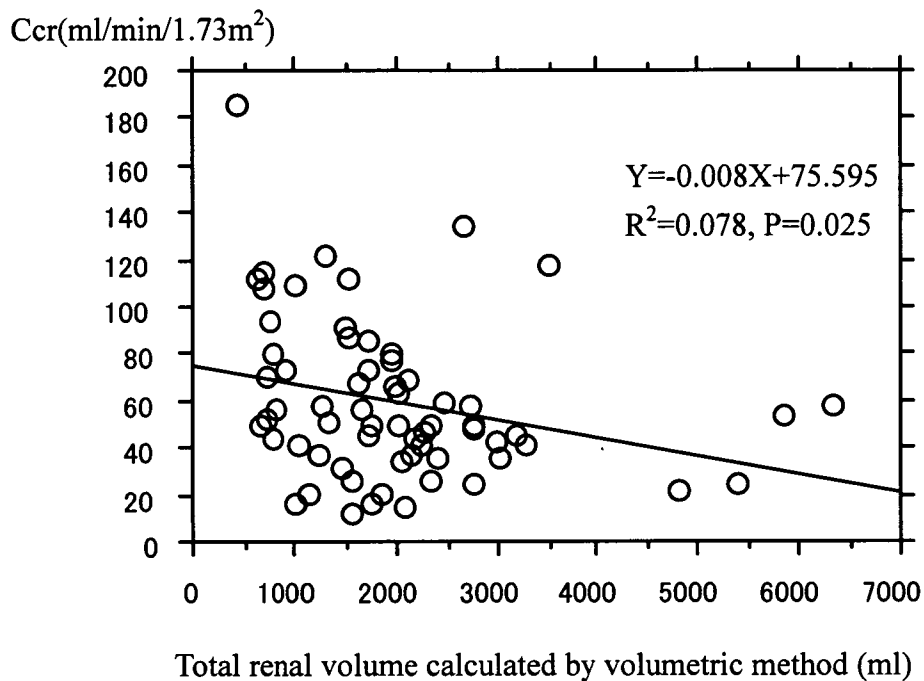
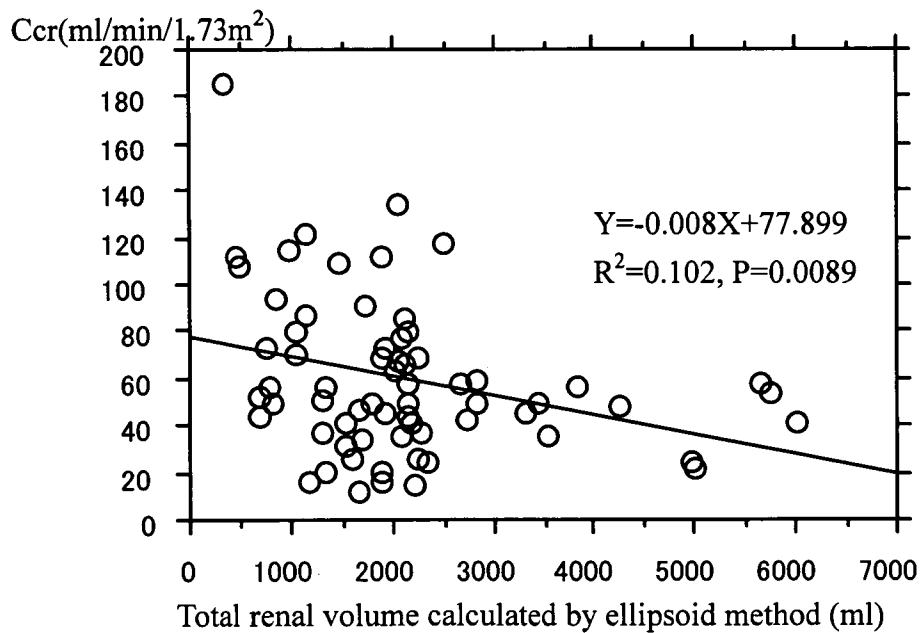


Figure 2B



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」

A. 研究目的

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の約60%に高血圧が合併する。これは、腎機能が低下する前より認められ、高血圧を有するADPKD患者の方が、正常血圧の患者より腎機能がより低下する事が知られている。ADPKD患者の死因として心血管系障害は重要であるが、高血圧はその危険因子となっている。

ADPKD患者の高血圧の原因として、血管内皮細胞の機能異常や、Renin-Angiotensin-system(RAS)の関与が考えられているが、結論はまだ出ていない。

以前我々はカルシウムチャンネル拮抗薬(CCB)とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)を3年間無作為前向きに、高血圧を有するADPKD患者に投与した研究を行い、ARBがCCBより腎機能悪化を緩和する腎保護作用があることを示した。

この研究結果はADPKD患者に於いて、1) CCBと比較してARBに腎保護作用があるのか、2) ARBと比較してCCBに腎機能を悪化させる要因があるのか、3) そのいずれも、と解釈できる。

ADPKD患者では脳血管障害による死亡危険率が高いが、臨床的にARB単独では十分な降圧効果が得られない事があり、CCBを追加使用しないことによる脳血管障害などの危険性増大が指摘されている。

一方CCBを使用した場合には二点が問題になる(1)ADPKD患者に於いてはPC1&2がカルシウム・チャンネルとして機能しており、その機能低下が病態に関与することが推測されており、CCB使用によりADPKDの病態が悪化するという危惧。(2)CCBは一般に糸球体から出ていく輸出細動脈は拡張せず、糸球体への輸入細動脈を選択的に拡張する作用があり、その結果糸球体血圧を上昇させる。ARBは輸出細動脈に主として作用することから、糸球体血圧は上昇しないか、低下する。糸球体輸入・輸出細動脈に対する拡張作用選択性の違いが、糖尿病患者や腎障害を有する高血圧患者治療比較試験でARBがCCBに対して腎保護作用を示す機序の一つと考えられている。

CCBの一種であるCilnidipineは、糸球体輸入細動脈の拡張作用に加えて、輸出細動脈に対する拡張作用もあることより、高血圧患者ではACE阻害薬と同等に蛋白尿を低下させ、糖尿病患者を対象にARBに追加使用した場合に、ARB単独よりも尿中アルブミンが低下することが示されている。

CCBとしてCilnidipineを使用することにより、問題点(2)の糸球体濾過圧上昇のマイナス点を考慮せず、カルシウム・チャンネル阻害自体による病態悪化の危惧と十分な降圧効果を得ることによる血管障害軽減の利益の得失を検討することが可能となる。

以上より多発性嚢胞腎患者の高血圧治療で、ARBにCCBを追加する事が腎・心血管系障害に対していかなる影響を与えるかを検討することにした。

B. 研究方法

高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者の降圧治

療薬として、Candesartan で十分な降圧効果が得られれば Candesartan 単独群(A)として治療を継続し、十分な降圧効果が得られない場合には 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)に振り分ける。

A と C は Candesartan を基礎として CCB と ACEI を使用しない対照群、B は Candesartan に Cilnidipine を追加するが他の CCB と ACEI は使用しない実験群として比較試験を行う。

対象患者は登録時年齢が 20 歳以上 60 歳未満で、血清クレアチニン値が男性で 2.0mg/dl、女性で 1.5mg/dl 以下の高血圧を有する ADPKD 患者とする。

上記の方法で降圧剤を内服し、5 年間の観察で Primary Endpoint として腎臓体積（嚢胞容積）の変化と変化率を評価し、Secondary Endpoint として血清クレアチニン（逆数）の変化と変化率、血液透析発生率、心・中枢神経血管障害事象発生率を評価、さらに Tertiary Endpoint として尿中アルブミン/クレアチニン比の変化と変化率を評価する。

（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ることとした。またデータの集積に関しては患者個人が同定されることがないように配慮した。

C. 結果

上記プロトコールを参加各施設の倫理委員会にかけ承認を得た。今後患者登録が開始される予定である。

D. 考察

なし

E. 結論

なし

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

本研究は 2007 年 10 月 8 日に ClinicalTrials Gov. に CCB Safety Study in Treatment of Hypertension of ADPKD（認証番号 NCT00541853）として登録。参照；
<http://clinicaltrials-nccs.nlm.nih.gov/>

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

「常染色体優性多発性嚢胞腎の対する Cockcroft & Gault 式を用いたクレアチニンクリアランス値の妥当性について」

研究協力者 奴田原紀久雄、桶川隆嗣、東原英二
杏林大学医学部泌尿器科

研究要旨

クレアチニンクリアランス(Ccr)値の推定式としてCockcroft & Gault (C-G)式が知られている。C-G式を用いたCcr値が常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者のCcrを正しく反映しているか検証した。C-G式によるCcr値と24時間Ccr値は回帰直線 $y=1.083x$ であらわされ、両者の間に強い相関が認められた。
しかしCcrが高値になると回帰直線より変異するものが増加し、今後腎容量などを加味してより正確な推定式を考える必要があると思われた。

A. 研究目的

クレアチニンクリアランス(Ccr)値の推算式として、Cockcroft & Gault (C-G)式が知られている。C-G式は男性では $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 72 \times \text{血清Cr値}$ 、女性では $Ccr = \{[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}] / 72 \times \text{血清Cr値}\} \times 0.85 = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 84.7 \times \text{血清Cr値}$ で表される。この推算式が常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者のCcrをどの程度正しく反映するかを検討した。

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66名（男性44名、平均年齢 44.6 ± 12.8 歳、女性22名、平均年齢 45.5 ± 8.8 歳）を対象に計127回の24時間Ccrを測定するとともに、C-G式によるCcrを算出し、両者を比較した。ま

た24時間 $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \text{血清Cr値} \cdot X$ とおき、男女それぞれでXの値を算出した。

（研究の倫理面への配慮）

データの集積に関しては患者個人が同定されることがないように配慮した。

C. 結果

C-G式で体表面積補正をしたCcrを横軸に、体表面積補正をした24時間Ccrを縦軸にして、回帰直線を算出すると $y=1.083x$ で、相関係数は0.985ときわめて強い相関を認めた。（図1）。

C-G式に24時間Ccr値を当てはめてXの値を計算したところ、男性では 67.7 ± 15.0 、女性では 80.6 ± 15.2 となった。

この値を実際にC-G式の係数として当てはめ、訂正C-G式とした。訂正C-G式による