

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

「多発性嚢胞腎患者の腎機能における妊娠の影響の検討」

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

多発性嚢胞腎患者の腎機能は妊娠で増悪すると言われているが、その経過を詳細に検討した研究は現在までのところない。本研究では妊娠前、中、後の腎機能、腎容積を比較検討し、多発性嚢胞腎の腎機能に対する妊娠の影響を検討することを目的としている。東京慈恵会医科大学附属病院を受診した多発性嚢胞腎患者を対象に、外来および入院中の検査により経過を観察する予定であるが、研究を開始後に妊娠した患者がいない。今後、本研究の参加施設を増して検討する予定である。

A. 研究目的

多発性嚢胞腎患者の腎機能は、反復する妊娠で増悪すると報告されている。妊娠高血圧症候群として治療を受け、出産後も腎機能が低下している症例では、腎臓専門医での経過観察や治療が継続される。しかしながら、妊娠、出産を正常に経過する症例や、出産後に高血圧や腎機能の改善をみる症例では、その後の腎機能について経過が観察されることは少なく、妊娠後の腎機能についての詳細は現時点では明らかでない。当院外来に受診している女性の多発性嚢胞腎患者を対象に、妊娠前後での腎機能について前向き検討を企画した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学附属病院外来に受診している女性の多発性嚢胞腎患者を対象に、

妊娠前後での腎機能について前向き検討を企画した。検査項目として、血清クレアチニン、24時間蓄尿によるクレアチニンクリアランス、推定GFR、尿蛋白量測定、家庭血圧、降圧療法施行時の薬剤確認、および腹部単純MRIによる腎容積の計測を設定し、妊娠前、妊娠中、出産後の経時的な変化を観察する。

（研究の倫理面への配慮）

本研究では多発性嚢胞腎の患者を対象に腎機能、腎容積等を経時的に観察する。そのためデータ管理に関して匿名化は行わないが、個人情報の保護に関して十分な配慮を行う。

C. 結果

本研究開始後に、当院受診中の多発性嚢

胞腎患者での妊娠がなく、検討が開始できていない。

D. 考察

本研究は妊娠が多発性嚢胞腎に与える影響について検討することを目的としている。嚢胞腎、肝嚢胞の存在により腹部の圧迫を認める症例、腎機能の低下が著しい症例、および妊娠高血圧症発症例では、妊娠中に産婦人科から腎臓内科医に診察依頼があるが、多発性嚢胞腎患者の妊娠は多くの場合で良好な経過をたどり、その後腎機能が観察されることがない。

我々は、自覚症状がないために、腎機能が低下し、かつ多発性嚢胞腎の家族歴があるにもかかわらず妊娠初期には診断されず、切迫早産になった症例を経験した。症例では妊娠後に蛋白尿が持続的に高値を示し、腎機能が徐々に低下しているため継続的な経過観察を行っている。この症例を経験の後に当科では妊娠可能な女性の多発性嚢胞腎患者の検討を行うこととなった。

E. 結論

結果に記したように、本研究開始後に対象症例がなく、今後研究を継続することとしている。

F. 健康危険情報

本研究遂行のために実施される検査は、保険診療で実施される範囲内の臨床検査であり、特に健康上の問題はない。また、腎機能を悪化する恐れのある造影剤使用の画像検査は本研究上施行する予定はない。

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

花岡一成、内野麻美子、川村仁美、吉田啓、杉浦健太郎、大浦訓章、田中忠夫、山本裕康、横山啓太郎、細谷龍男。腎機能の低下した常染色体優性多発性嚢胞腎症（ADPKD）合併妊娠の1例。第37回日本腎臓学会東部学術大会。2007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

「多発性嚢胞腎組織の遺伝子 profile の検討」

研究協力者 土谷 健*、芳田 工、代田さつき、杉浦秀和、新田孝作
東京女子医科大学第四内科 講師*

研究要旨

原因遺伝子の発見以後、多発性嚢胞腎の発症メカニズムや嚢胞起因に関連する分子が明らかにされている。さらに病態の進展、増悪に関わるいわゆる modifier gene などの候補も報告されつつある。本研究では、ヒトでの発現遺伝子の変化を網羅的解析である microarray を用いて行った。特に病初期の遺伝子変化は特定が困難であるが、進展し摘出された腎組織での発現を検討する。解析には Affymetrix 社の array を用い、なんらかの理由により摘出された嚢胞腎組織よりの mRNA を使って解析した。コントロールには腎癌組織健常部、萎縮腎などを考えている。Preliminary な data ではストレス蛋白などが候補遺伝子として上げられる。

A. 研究目的

原因遺伝子の発見以後、多発性嚢胞腎の発症メカニズムや嚢胞起因に関連する分子が明らかにされている。さらに病態の進展、増悪に関わるいわゆる modifier gene などの候補も報告されつつある。ただ、実際に臨床の場では、本症の発症に関わる遺伝子、蛋白の解明も不可欠であるが、その進行、増悪に関わる因子を明らかにしていくことも重要である。それは本症の進展、腎不全に至る過程が成年期以降であることが多く、少しでもそうした因子を改善することは腎の予後に影響を与えうるものと考えられる。高血圧や感染の合併など臨床上的重要な point は認識されているが、病因に関わる分子生物学的な背景での関与因子を特定することも有益な情報をもたらすことと考えられる。

現在モデル動物としてノックアウトマウスがあるが、胎生致死であり、実際のヒトでの病期の進行に伴う病態を表しているとはいえない。このため本症のヒトでの腎組織自体を解析する必要がある。何らかの原因により摘出された摘出嚢胞腎の組織を用いて網羅的な発現遺伝子解析を施行する。

B. 研究方法

ヒトでの遺伝子解析であり、当大学での遺伝子解析に関する倫理委員会の承認を得る。基本的には検体を特定化する必要がなく、また解析は mRNA レベルのみで行う。

組織より mRNA を抽出後、Affymetrix Gene Chip technology を用いて microarray を施行する。cDNA は total RNA using Superscript Choice kit (GibcoBRL, Rockville, MD) および T7 polymerase (Mega Script T7

kit; Ambion, Austin, TX)を用いてRNAより合成した。20 µg sample の fragmented cRNA を GeneChip U74A Array Set (Affymetrix, Santa Clara, CA) と 45°C でハイブリダイゼーションした。GeneChip System を confocal scanner (Hewlett-Packard, Santa Clara, CA) でスキャンし、GeneChip 3.1 software (Affymetrix)を用いて解析した。最終的にmMRNAの発現はreal-time PCRにて確認する。

(研究の倫理面への配慮)

本研究ではヒト組織の遺伝子解析を行うため倫理委員会の承認を必要とする。

C. 結果

今回は遺伝子取り扱い上の配慮点につき検討した。先述したように、genomic DNAはこの研究では取り扱わない。mRNAレベルでの検討であり、また臨床上のデータについては、個人の特定の必要はなく、腎臓が摘出されたときのクレアチニンレベルのみを関連情報とした。組織は当院のみのサンプルとして施設外からの持ち込み、持ち出しは行わない。

今年度はストックされていた、個人を特定できないサンプルを用いて検討した。腎癌症例での正常部組織および腎炎由来の萎縮腎との比較が可能であった。特に萎縮腎との比較で、アポトーシス関連遺伝子(Bcl-2, B-Raf, Caspase12, Caspase3, Caspase8, Fas)でその発現が減少していた。昨年のCD2APの増減実験でもアポトーシス関連遺伝子その相関がみられたこととも合致する所見であった。またheme oxygenaseなどの抗酸化酵素群の亢進が認められた。

D. 考察

本来ヒト組織ではさまざまな因子が関わり、関連遺伝子のスクリーニングには問題がある。また、病初期の組織は当然得がたいことから、終末期の組織に限られてしまうこともデメリットである。実験モデルでの検討が先行されることが望ましいが、残念ながら現時点ではヒトに合致するモデルが存在しない。それでも、特異に関与している遺伝子を特定することは疾患関連因子として重要な情報となりうると考えられる。実際には、アポトーシス関連遺伝子の抑制、抗酸化関連遺伝子の亢進が認められた。嚢胞進展過程ではこうした作用の改善が腎機能保持に関わる可能性が示唆された。

E. 結論

嚢胞腎組織での発現遺伝子profileの検討は病因のみならず、進行に関わる遺伝子の関与を検討することが可能であると考えられた。

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

論文発表

Nishimura S, Yoshida T, Sugiura H, Shirota S, Tsuchiya K, Nihei H. CD2AP expression in a renal ischemia/reperfusion injury model and analysis of its related genes using overexpression and RNA interference technique. *Am J Nephrol* 25:373-381, 2005.

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高用量アンジオテンシン受容体拮抗薬
投与計画の検討」

研究協力者 土谷 健*、三戸部倫大、代田さつき、芳田 工、杉浦秀和
潮平俊治、新田孝作
東京女子医科大学第四内科 助教授*

研究要旨

多発性嚢胞腎患者では高血圧の合併頻度が高く、かつそのコントロールは腎機能障害の進行速度に影響を与えるのは明らかである。一方、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。アンジオテンシン受容体拮抗薬(以下ARB)は用量依存性の腎保護効果を発揮するとされており、また増量による降圧も期待しうる。当院での嚢胞腎患者のデータベースをCKD患者からのsubgroupとして作成し、ARB最大投与量の影響を長期に検討する。

A. 研究目的

多発性嚢胞腎患者では高血圧の合併頻度が高く、かつそのコントロールは腎機能障害の進行速度に影響を与えるのは明らかである。一方、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。アンジオテンシン受容体拮抗薬(以下ARB)は用量依存性の腎保護効果を発揮するとされており、また増量による降圧も期待しうる。

今回は高用量 ARB 投与の効果を検討する目的に、嚢胞腎患者の血圧にまつわる問題を抽出し実際の計画を検討した。

B. 研究方法

まず当院における CKD 患者としての嚢胞腎患者の症例を調査し、内服状況、主と

して製剤の種類と数を把握、また外来時および自宅血圧により実際の降圧状況を観察することとした。さらに高用量投与が可能なバルサルタン 160mg 投与を行うため、症例の抽出を行い、血圧、腎機能、尿蛋白量を測定する予定とした。

(研究の倫理面への配慮)

患者の臨床データベース作成はナンバーリングをし、個人名を非特定化した。また実際の投与開始前に当院の倫理委員会での承認を得る予定としている。

C. 結果

データベースの作成を行っている。これにより外来での、

- 通院患者数
- 各症例の CKD の機能分類での位置づけ

●循環器系の合併症

●降圧剤の内服状況

種類

併用状況

●腎機能

●尿所見

蛋白尿 アルブミン尿

●心機能 UCG

●脳動脈瘤の合併

などの各パラメーターが明らかになる。

現在のデータベースでは、症例自体は 50 症例以上の状況である。一次的な検討では、降圧薬治療下の腎障害合併の高血圧において、バルサルタン 160mg 投与により収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意な下降を示し、同時に蛋白尿も有意な減少を示した。尿蛋白および血圧の変化は、バルサルタン 160mg 投与前の腎機能あるいは血圧値に依存せず有意であった。

D. 考察

RAS 抑制薬の ARB が腎機能障害の進展を抑制することは多くの報告があるが、プラセボあるいは他の薬効群との比較が多い。腎機能障害に用いる際の用量については一定の見解は得られていない。しかしながら、降圧を越えた腎保護作用が期待されており、一部の検討では用量依存性の尿蛋白(アルブミン)減少効果が示されている。ARB は AT1 に結合し得なかったアンジオテンシン II が 2 型アンジオテンシン II 受容体(AT2)

に結合することになり、間接的に AT2 刺激を促進することになる。このことから、AT1 への選択性の高さは AT1 遮断とともに相対的 AT2 刺激を増強することになる。バルサルタンの AT1 への選択性は 30,000 倍とされており、他の ARB より選択性が高いことが特徴であり、この選択性が降圧効果の効力に寄与していると考えられる。このバルサルタンを最大投与量用いることにより嚢胞腎患者での腎機能への影響を長期にわたり検討する。

E. 結論

当院での嚢胞腎患者のデータベースを CKD 患者群より subgroup として作成した。患者を抽出しバルサルタン 160mg 投与を開始する予定である。

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

土谷 健: バルサルタン 160mg の血圧および尿蛋白に対する効果 新薬と臨床 掲載予定

2. 学会発表

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

「腹膜透析(PD)を導入した多発性嚢胞腎(PKD)7例の臨床的検討」

研究協力者 三戸部 倫大、荒井 純子、塚田 三佐緒
土谷 健、新田 孝作 東京女子医科大学 第四内科
秋葉 隆 東京女子医科大学 血液浄化療法科
望月 隆弘 亀田総合病院 腎センター

研究要旨

PKD患者では腫大した嚢胞による腹腔内容積減少や嚢胞出血・感染などのリスクがあるためPDは不向きとされているが、本研究では、PKD患者における平均PD期間は3.13年で、HD困難症からの脱却や社会復帰の観点から考えると、PD導入は有意義であると考えられた。また、PD技術の向上によりPKD患者の予後・QOLを改善しうると推察された。

A. 研究目的

一般に、PKD患者では腫大した嚢胞による腹腔内容積減少や嚢胞出血・感染などのリスクがあるためPDは不向きとされている。一方、心機能低下、低血圧などの血液透析(HD)困難症や脳卒中急性期の患者、また、積極的な社会復帰を希望する患者では、PDの適応があると考えられる。しかし、PDを導入したPKD患者に関する調査・報告は少なく、PKD患者に対するPDの導入・離脱理由、継続期間等の臨床経過の詳細は不明である。本研究は、PKD患者に対するPD導入の是非を検討することを目的とする。

B. 研究方法

東京女子医科大学病院および亀田総合病院でPDを導入したPKD患者7例(男性4例、女性3例)の臨床経過をretrospectiveに検討

した。

C. 結果

(表1)

7例すべてが血液透析(HD)からPDへの移行であった。PD導入の理由は、①HD困難症(3例)、②患者本人の強い希望(2例)、③脳卒中急性期の血液浄化療法として(2例)であった。このうち①、②の5例のPD継続期間は15ヶ月～6年でPD離脱(HDへの再移行)の理由はI 腹膜炎・出口部感染(3例)、II 除水不足・透析不足(6年継続の1例)、III 死亡(1例)であった。PD継続中に嚢胞出血、腹部膨満感、食道裂孔ヘルニアを合併した例もあったが、内服治療やPD処方の工夫により改善し、PD継続が可能であった。特に拡張型心筋症を合併したHD困難症例ではPDへの移行によりQOLの著

明な改善が認められた。

D. 考察

HD 困難症からの脱却や社会復帰の観点から考えると、PD 導入は有意義であると考えられた。

脳卒中急性期の治療としてのみ短期間 PD を行った 1 例を除くと、PD 期間は 15-72 ヶ月、平均 37.5 ヶ月であり、川口らが実施した多施設共同研究による PD 患者の平均 PD 期間 4.47 ± 3.45 年（腹膜透析, 2002）と比較すると短い傾向であった。しかし、CCPD を導入した最近の 2 症例はどちらも低心機能を合併していたにもかかわらず、PD 期間は平均 47.5 ヶ月と延びており、PD 技術の進歩にも起因すると考えられた。

最近では PKD 患者と Non-PKD 患者との間で生命予後や PD 期間に有意差はないとの報告もあり（Kumar ら:ASN, 2006）、更なる調査や PD 技術の向上による PKD 患者の予後・QOL の改善を期待する。

E. 結論

PKD 患者では腫大した嚢胞による腹腔内容積減少や嚢胞出血・感染などのリスクがあるため PD は不向きとされるが、PD 処方の工夫により十分な透析効率や QOL が達成され得ると考えられた。

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

三戸部 倫大・腹膜透析（PD）を導入した多発性嚢胞腎（PKD）7 例の臨床的検討・第 15 回嚢胞性腎疾患研究会・2007 年 9 月 1 日

(表1) 7 症例 一覽

症例	HD 導入 (歳)	主な合併症	PD 移行理由	PD 中の 問題点	離脱理由	継続期間 (カ月)	Ccr (L/週/1.73 m ²)	PD 処方	備考
63 歳 男性 1998 年	62	拡張型心筋症	HD 困難	腹部膨満感 食道裂孔ヘルニア 腹膜炎 カテーテル先端転移	死亡(65歳) (突然死)	23	69.0	CCPD	突然死 (65 歳)
43 歳 男性 1997 年	42	低心機能	仕事の継続	嚢胞出血 嚢胞感染 カテーテル先端転移	除水不足 透析不足	72	70.5	CCPD	タクシー 運転手
64 歳 女性 1993 年	62	高血圧	外傷性 SAH	なし	SAH 改善	10 日		CAPD	入院 HD
58 歳 女性 1990 年	40	不整脈	HD 困難	カテーテル先端転移 出口部感染 腹膜炎(真菌)	腹膜炎 (真菌)	15	不明	CAPD	
47 歳 男性 1984 年	43	高血圧	左内包出血	出口部感染	除水不足	43	不明	CAPD	
55 歳 男性 1982 年	51	低血圧	本人希望	腹膜炎(2 回) 嚢胞感染→両腎摘	腹膜炎	28	不明	CAPD	腎移植後 死亡(66 歳)
53 歳 女性 1980 年	49		HD 困難	腹膜炎(6 回) カテーテル入れ換え 嚢胞感染→両腎摘	腹膜炎 (真菌)	44	不明	CAPD	敗血症 死亡(44 歳)

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（ADPKD）に伴う肝嚢胞への嚢胞穿刺硬化療法」

研究協力者 香村 衡一
国立病院機構千葉東病院泌尿器科 医長

研究要旨

多発性嚢胞腎（ADPKD）において嚢胞穿刺硬化療法は簡便であるが、効果が低いとされている。今回、ADPKDに伴う多発性嚢胞肝による腹部圧迫症状を呈する3症例に嚢胞穿刺硬化療法を行い、その適応について、症例の背景や手技上の問題、効果について検討した。比較的大きな肝嚢胞を選び、エタノールとミノサイクリンを硬化物質として使用して嚢胞穿刺硬化療法を行った。全例吸引終末時痛を訴えた。ミノサイクリン注入例で嚢胞縮小効果が高かった。症状は全例改善した。ADPKDでは個人による病状の違いが大きいため個々の症例に併せた治療法を選択すれば、効果が低いとされる嚢胞穿刺硬化療法も有用である。

A. 研究目的

ADPKD の多発する嚢胞によって腫大した腎や肝による腹部圧迫症状は予後を左右する大きな要因のひとつである。しかし、年齢、腎機能、嚢胞の大きさや局在の仕方によって治療法の選択が異なり症例毎に手技の安全性と効果を勘案して最適の時期に最適の治療法を選択するのは難しい。今回は、腹部圧迫症状を認めた比較的大きな肝嚢胞を伴う ADPKD の 3 症例に対し肝嚢胞穿刺硬化療法を行い、症例の背景と効果について検討した。

B. 研究方法

当院通院中の ADPKD 患者で腹部腫大症状や疼痛を訴えた女性患者で、比較的大きな嚢胞を肝臓に認めた 3 名にミノサイクリンもしくはエタノールによる嚢胞穿刺硬化療法を行った。

（研究の倫理面への配慮）

個人名を出さない形での研究発表の承諾を全員の患者より得た。

C. 結果

症例 1) 56 才女性、Cr0.73mg/dl、 γ -GTP47U/l、腹満感、早期満腹感、便秘あり、兔糞時々あり。大きな肝嚢胞に対してピグテイル 5 Fr カテーテルを挿入して 100ml 吸引、ミノマイシン 400mg にて硬化治療。術後、腹満感、早期満腹感は改善。症例 2) 51 才女性、Cr0.96mg/dl、 γ -GTP423U/l、腹満感、早期満腹感あり、便秘なし、兔糞時々あり。症例 1 と同様の手技で 3 か所計 800ml 吸引、それぞれの嚢胞にエタノール 20ml 洗浄、ミノマイシン 200mg 留置 30 分吸引、ミノマイシン 200mg 留置を行った。腹満感、早期満腹感改善。症例 3) 45 才女性、Cr0.88mg/dl、 γ -GTP39U/l、腹満感あり、早

期満腹感軽度あり、便秘、兎糞なし。また、下腹部、左側腹部痛軽度あり。症例1、2)と同様の手技で、350ml吸引、エタノール50mlで洗浄吸引後、再度50ml留置15分で吸引。腹満感、早期満腹感改善、疼痛も改善した。

D. 考察

肝嚢胞が主体となる腹部腫大症状は女性に多く、腎機能もよい症例が多い。今回、我々が行った症例も全て女性で、腎機能は比較的保たれている症例であった。施行時の特徴として、全例で肝嚢胞液が全量吸引された時に強い痛みを心窩部に訴えた。全例横隔膜下の嚢胞だったので、横隔膜刺激症状かと考えた。エコー、CTでの治療前後での肝臓全体の大きさはさほどの変化を認めないが、症状は改善している。1例目のミノサイクリン注入例は治療した嚢胞の縮小効果は著明であった。

E. 結論

ADPKDでは個人による病状の違いが大きいのので個々の症例に併せた治療法を選択すれば、効果が低いとされる嚢胞穿刺硬化療法も有用である。

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

なし

2. 学会発表

香村衡一、小島広成：ADPKDに伴う肝嚢胞に嚢胞穿刺硬化療法を行った3例。
第13回嚢胞性腎疾患研究会、2005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

「多発性嚢胞腎患者の腎機能推移と尿量との関連についての後向き研究」

研究協力者 香村 衡一
千葉東病院泌尿器科医長

研究要旨

【目的】多発性嚢胞腎（ADPKD）で多量の飲水が腎機能保全につながる可能性が示唆されている。今回、尿量が飲水量を反映していると考え、尿量の多い者が腎機能悪化が少ないか後見的に 24 時間蓄尿検査の尿量と腎機能推移について検討した。【方法】2000 年 1 月より 2006 年 7 月までの旧国立佐倉病院と千葉東病院での 24 時間蓄尿化学検査が複数回、2 年以上の経過で結果が残っていた ADPKD 患者を抽出して、平均 1 日尿量と Ccr、年 Ccr 低下度の関連性を探った。年 Ccr 低下度は、初回検査 Ccr と最終検査 Ccr の差を経過年数で割ったものを年 Ccr 低下度とした。【結果】抽出された患者は 57 名（男性 20 名女性 37 名）で平均年齢 48 ± 11.6 才、平均経過観察年数は 3.79 ± 1.5 年で、平均 1 日尿量の患者平均は 1859 ± 522 ml であった。1 日尿量を 1800 ml 以上（29 名）と未満（28 名）との 2 群に分けて年 Ccr 低下度を比較したところ、 4.6 ± 7.8 ml/min/year と 4.3 ± 7.5 ml/min/year で有意差を認めなかった。初回検査時 Ccr で 100 ml/min 以上の群（19 名）、100 未満 50 ml/min 以上の群（26 名）、50 ml/min 未満の群（12 名）の 3 群に分けた上で、同様に 1 日尿量を 1800 ml 以上と未満との群に分けて比較したところ、50 ml/min 未満群のみで 8.7 ± 2.9 ml/min/year ($n=6$) と 4.1 ± 1.9 ml/min/year ($n=6$) と $p < 0.01$ で有意差を認め、尿量の多い群で Ccr 低下度は高かった。【結語】既に腎機能が低下している場合には飲水の効果は望めないと考えられた。

A. 研究目的

バソプレシン V2 受容体拮抗薬が多発性嚢胞腎（ADPKD）の初の治療薬として日欧米で同時に治験が始まった。この薬の作用機序はバソプレシンが腎集合管細胞に作用して抗利尿作用を示すときに仲介する細胞内メッセンジャーの cAMP が嚢胞細胞では細胞増殖に作用してしまうのを抑えるとされている。この機序から水分摂取を多くすれば嚢胞細胞の増殖が抑えられることが期待される。実際、長尾らは 5% 砂糖水を PCK

ラットに与え、飲水量を約 3.5 倍に増加させると、腎嚢胞が抑制され腎機能が保全されることを報告した（Nagao S, et.al.: J Am Soc Nephrol. 2006 Aug;17(8):2220-7）。飲水だけで腎機能悪化抑制効果があれば患者にとって福音である。尿量は飲水量を間接的に現わしていると考えて、この約 5 年半の ADPKD 患者の 24 時間蓄尿 Ccr のデータから尿量と腎機能推移との関連性を後向きに研究した。

B. 研究方法

2000年1月より2006年7月までの旧国立佐倉病院と千葉東病院での24時間蓄尿化学検査が複数回、2年以上の経過で結果が残っていたADPKD患者を抽出して、平均1日尿量とCcr、年Ccr低下度の関連性を探った。年Ccr低下度は、初回検査Ccrと最終検査Ccrの差を経過年数（月数は少数点以下で表して計算、例えば経過年数2年3ヶ月の場合2.25とした）で割ったものを年Ccr低下度とした。

（研究の倫理面への配慮）

患者個人が特定できる情報は性別、年齢の他はあつかつていない。

C. 結果

抽出された患者は57名（男性20名女性37名）で平均年齢 48 ± 11.6 才、平均経過観察年数は 3.79 ± 1.5 年で、平均1日尿量の患者平均は 1859 ± 522 mlであった。1日尿量を1800ml以上（29名）と未満（28名）との2群に分けて年Ccr低下度を比較したところ、 4.6 ± 7.8 ml/min/year と 4.3 ± 7.5 ml/min/year で有意差を認めなかった。初回検査時Ccrで100ml/min以上の群（腎機能良好群19名）、100未満50ml/min以上の群（腎機能中等度群26名）、50ml/min未満の群（腎機能低下群12名）の3群に分けた上で、同様に1日尿量を1800ml以上と未満との群に分けて年Ccr低下度を比較したところ、腎機能低下群のみで 8.7 ± 2.9 ml/min/year (n=6) と 4.1 ± 1.9 ml/min/year (n=6) と $p < 0.01$ で有意差を認め、尿量の多い群でCcr低下度は高かった。

D. 考察

今回、利尿薬などの投薬内容まで確認するに至っていないので、暫定的な判断であるが、今回の結果からは、腎機能が落ちてきている場合、尿量の増加が腎機能保全につながるとは考えにくかった。むしろ腎機能低下例では、尿濃縮力の低下で尿量が増加する傾向にあることを示す結果と思えた。また、ここ数年ADPKD患者には飲水を勧めているので1日尿量の平均が1859mlとやや多く1000ml以下の者がいなかったのはその影響が考えられる。しかし、旧国立佐倉病院と千葉東病院とのデータを分けて分析した結果、尿量が極端に増えた者は少数で、特に動物実験で有効と認められた通常の3.5倍の飲水量に相当すると推定される尿量である3500ml以上になるように飲水量を増やすのは至難のことと思われた。腎機能がよい者での飲水の効果を証明するためには前向きの研究が必要と思われた。

E. 結論

今回の研究からは、多発性嚢胞腎患者で飲水を増やすことが腎機能保護に働くことは証明できなかった。

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) 香村衡一、乳原善文、東原英二：常染色体優性多発性嚢胞腎による腹部腫大に対する腎動脈塞栓術-全国アンケート調査より-、透

析会誌 39(4) : 243-252、2006.

- 2) 香村衡一：透析患者の嚢胞性腎疾患と合併症：今後の展望、
Urological View 4(3):106-110,2006.

2. 学会発表

- 1) 香村衡一：多発性嚢胞腎患者の腎機能推移と尿量との関連についての後向き研究、第14回嚢胞性腎疾患研究会、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

「多発性嚢胞腎患者の MRI と MRA による頭部スクリーニング検査」

研究協力者 香村 衡一¹⁾、新井 公人²⁾
千葉東病院泌尿器科医長¹⁾、神経内科部長²⁾

研究要旨

多発性嚢胞腎（ADPKD）では脳動脈瘤やその他の頭蓋内病変が多い。今回、当院における ADPKD 患者の頭部 MRI と MRA 検査の結果をまとめた。その結果、有所見者は 57.6% で、未破裂脳動脈瘤を 4.5%（3 名）に認めた。ADPKD における頭部 MRI・MRA スクリーニング検査の有用性を認めた。脳卒中、特にくも膜下出血の家族歴を持つ ADPKD 患者に必要なスクリーニング検査と考えられた。

A. 研究目的

多発性嚢胞腎（ADPKD）と脳動脈瘤の関連はよく知られるところである。近年、脳出血や脳梗塞などの血管性病変がくも膜下出血以上に ADPKD 患者で多いことが報告された。また、くも膜嚢胞などの頭蓋内病変も一般人より多く、これは硬膜下血腫との関連も指摘されるようになった。当院では、これらの報告を踏まえ、25 才以上の ADPKD 患者の希望者に MRI と MRA の頭部スクリーニング検査を行ってきた。今回、この結果をまとめた。

B. 研究方法

当院通院中の ADPKD 患者 66 名（男性 29 名、女性 37 名、平均年齢 49.1±12 才）を対象に頭部 MRI・MRA 検査を行った。

（研究の倫理面への配慮）

発表にあたって個人を特定する情報は除いた。

C. 結果

有所見者は 38/66 名（57.6%、MRI 上 39.4%、MRA 上 28.8%）。形態異常は 15 名（22.7%）で、Verga 腔 4 名（6.1%）、くも膜嚢胞 3 名（4.5%）、コロイド嚢胞 1 名、側脳室脈絡叢 1 名、大小脳の左片側萎縮 1 名を認めた。また、未破裂脳動脈瘤が 3 名（4.5%）に、くも膜下出血後所見を 2 名（3.0%）に、動脈走行異常を 3 名（4.5%）に認めた。動脈瘤は、前交通動脈部 5mm、右中大動脈部 5mm、左椎骨動脈部 15mm であった。年齢性別は 55 才女性、56 才男性、53 才男性で、3 名とも高血圧があり、かつ、脳卒中の家族歴（内 2 名はくも膜下出血）があった。動脈硬化性病変は 24 名（36.4%）で、梗塞巣などを 16 名（24.2%）に、血管狭窄像などを 10 名（15.2%）に認めた。その他、硬膜下水腫などを 6 名（9.1%）に認めた。

D. 考察

当院初診の ADPKD 患者の 133 名中 81.2% に、初診時、高血圧を認め、41.7% に脳卒中

の家族歴があり、脳動脈瘤の家族歴は14.4%、脳卒中の既往のある者は9.1%、くも膜下出血の既往は5.3%に認めた。今回の頭部MRI・MRA検査で、有所見者が6割弱あり、未破裂動脈瘤も3名、4.5%に見つかったことは、ADPKD患者において、いかに脳血管病変が多いかを裏付ける結果となった。

ADPKD患者においては、進行を止められない腎不全への対処に注目が集まりがちであるが、実は、血圧の管理や脳動脈瘤の発見と治療の方がより予後に関わっているものと考えられた。

E. 結論

ADPKDにおける頭部MRI・MRAスクリーニング検査の有用性を認めた。脳卒中、特にくも膜下出血の家族歴を持つADPKD患者には強くすすめるべきスクリーニング検査と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

香村衡一、首村守俊、小李克樹：多発性嚢胞腎の尿路トラブル、腎と透析 63:228-234、2007.

2. 学会発表

香村衡一、新井公人、首村守俊、小李克樹：多発性嚢胞腎患者の磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）による頭部スクリーニング検査、第15回嚢胞性腎疾患研究会、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

「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】 ω 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ヵ月後に有意な腎機能の低下を認めたが（Ccr：前； 69.8 ± 22.9 ml/min、1年後； 47.9 ± 21.0 ml/min、 $p=0.038$ ）、EPA+ARB群（Ccr：前； 50.2 ± 17.2 ml/min、1年後； 40.6 ± 23.6 ml/min、 $p=0.468$ ）およびARB群（Ccr：前； 73.6 ± 51.6 ml/min、1年後； 58.4 ± 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 ± 2042.7 vs. 2756.4 ± 1065.6 ml； $p=0.552$ 、ARB群： 1939.3 ± 734.7 vs. 2258.7 ± 1450.7 ml； $p=0.751$ 、非投与群： 1809.2 ± 1277.8 vs. 1911.8 ± 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、 ω 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 ω 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、 ω 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