

1. 学会発表
1. 山縣邦弘, 分科会長報告: RPGN 診療指針改訂にむけて, 厚生労働省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班平成 20 年度研究成果発表会 2009 年 1 月
2. 山縣邦弘, 腎臓病理検討委員会報告, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班平成 20 年度第二回班会議 2008 年 12 月
3. 樋渡昭, 萩原正大, 甲斐平康, 白井丈一, 森戸直記, 齋藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘, 高齢者 ANCA 関連血管炎に対し大量ガンマグロブリン静注療法を施行した 2 症例, 第 38 回日本腎臓学会東部学術大会 2008 年 10 月
4. 白井丈一, 山縣邦弘, 治る腎炎, 治らない腎炎: point of no return はどこにあるか? ANCA 関連腎炎, 第 38 回日本腎臓学会西部学術大会シンポジウム 2008 年 9 月
5. 飯塚正, 荒川洋, 山縣邦弘, 血球貪食症候群を合併した ANCA 関連症候群透析患者の一例, 第 53 回日本透析医学会学術集会・総会 2008 年 6 月
6. 山縣邦弘, 白井丈一, 急速進行性糸球体腎炎の診療指針: 2007 年における検討, 第 51 回日本腎臓学会

学術総会シンポジウム 2008 年 5 月

7. 白井丈一, 相田久美, 長田道夫, 山縣邦弘, MPO-ANCA 関連血管炎腎病変の評価: 重松分類の問題点とその改良, 第 51 回日本腎臓学会学術総会 2008 年 5 月

厚生労働科学研究費（難病対策研究事業：進行性腎障害調査研究）

研究分担報告書

難治性ネフローゼ症候群分科会

日本ネフローゼ症候群コホート研究の構築

研究分担者

今井圓裕	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 准教授
研究協力者	
斉藤喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
岩野正之	奈良県立医科大学第一内科 講師
西 慎一	新潟大学歯学部総合病院血液浄化療法部 准教授
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
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
横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学講座 教授
吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科 教授
佐藤 博	東北大学病院腎・高血圧・内分泌科 准教授
松本紘一	日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門 教授
椿原美治	大阪府立急性期・総合医療センター 主任部長
堀田 修	仙台社会保険病院 腎臓内科部長
湯沢由紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 特命教授
堀尾 勝	大阪大学大学院機能診断学 准教授
横野博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学教授
新田孝作	東京女子医大第4内科 教授
鎌田貢壽	北里大学腎臓内科 教授
藤垣嘉秀	浜松医科大学第一内科 講師
武曾恵理	北野病院 腎臓内科部長
奥田誠也	久留米大学腎臓内科 教授
和田隆志	金沢大学臨床検査診断学 教授
草野英二	自治医科大学腎臓内科 教授
木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授
藤元昭一	宮崎大学第一内科 准教授
片岡泰文	福岡大学薬学部薬学疾患管理学 教授
山口 裕	東京慈恵会医科大学附属柏病院病理 教授
両角國男	名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター 腎臓内科部長

研究要旨： 原発性ネフローゼ症候群の全国的なコホート（日本ネフローゼ症候群コホート）を作成し、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会の腎臓病総合レジストリーを使用して、2009年より登録を開始する。このために必要な、研究計画書、患者説明書、承諾書、承諾撤回書などを作成し、全国の腎臓内科専門医のいる医療機関で倫理審査を受けることができるように資料を作成した。本研究計画の倫理審査は大阪大学医学部附属病院の臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。

A. 研究目的

ネフローゼ症候群は臨床比較的良好に遭遇する疾患であり、平成6年のアンケート調査では成人において原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約20%、微小変化群約30%、巣状糸球体硬化症約10%、膜性増殖性糸球体腎炎約10%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎約10%といわれる。

ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義され、ネフローゼ症候群のうち、難治性ネフローゼを呈するものは全体の10%と報告されている。この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。この調査は昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例）に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調べたものである¹⁾。当時使用できなかった免疫抑制薬で治療が可能となった現在では、実態と異なっている可能性もあり、新たな調査が必要である。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群の場合、予後が悪いことは厚労省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている¹⁾。

この調査では、膜性腎症の12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。換言すれば、ステロイドや免疫抑制剤による治療を行っても効果がない場合には腎機能は持続的に低下していき、20年で90%が末期腎不全に至る予後の悪い疾患である。蛋白尿を減少させることができる治療法が待望されている。

今回、15年ぶりに日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の免疫抑制薬を使用した治療の有効性を確認する。

B. 研究方法

ネフローゼ症候群の全国的なコホート（日本ネフローゼ症候群コホート）を作成し、2009年より登録を開始する。このために必要な、研究計画書、患者説明書、承諾書、承諾撤回書などを作成し、全国の腎臓内科専門医のいる医療機関で倫理審査を受けることができるように資料を作成した。本研究計画の倫理審査は大阪大学医学部の臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。

試験デザインは多施設共同の日本腎臓病総合レジストリーを使用した中央登録による前

方向コホートスタディーである。

エンドポイントは

(1) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別の1年、5年腎生存率、生存率

(2) 原発性ネフローゼ症候群患者の病理組織別治療反応性（完全寛解、不完全寛解、無反応）

(3) 原発性ネフローゼ症候群患者の合併症

(4) ステロイド、免疫抑制薬療法による副作用

患者選択基準

1 適格基準

参加施設で新たに診断された原発性ネフローゼ症候群が対象となる。

2 除外基準

1) 2次性ネフローゼ症候群（糖尿病性腎症、SLEなどの膠原病によるネフローゼ、アミロイドーシス、骨髄腫、血液疾患による腎症、C型肝炎、B型肝炎によるネフローゼ症候群、ANCA関連腎炎、HIV関連腎炎など）を除く。

2) 患者本人あるいは法定代理人よりインフォームドコンセントを取得できない症例

登録時に収集するデータ項目は

(1) 患者年齢、(2) 性別 [項目選択]、(3) 病理分類 [項目選択]、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン値、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン値、(15) BUN、(16) ヘモグロビン値、(17) 血清総コレステロール値、(18) LDLコレステロール値、(19) HDLコレステロール、(20) 中性脂肪 (21) HbA1c

7.2 治療に関して収集するデータ

ステロイド初期投与量、ステロイドパルス療法の回数、シクロスポリンの使用量、ミゾリビンの使用量、その他のエンドキサンの使用

量、ACEI/ARB使用の有無、スタチン使用の有無、抗血小板薬の使用の有無、アスピリンの使用の有無、ワーファリン使用の有無、ビタミンD使用の有無、ビスホスホネート使用の有無、治療による副作用

予後に関して収集されるデータ

予後に関しては、(1) 生死、(2) 最終確認日（死亡日）、(3) 最終確認日での寛解状態 [項目選択] (4) 循環器疾患の合併の有無についての情報を収集する。

8. 効果判定の方法

本研究で用いる治療効果判定は

(1) 治療による完全寛解・無効の判定
寛解・無効については以下のように定義する。

完全寛解：尿蛋白の消失

不完全寛解 I 型：尿蛋白 1g/day 未満
血清アルブミン 3.0g/dl 以上

不完全寛解 II 型：尿蛋白 1g/day 以上 3.5g/day 未満

無効：尿蛋白 3.5g/day 以上 血清アルブミン値 3.0g/dL 未満

頻回再発：6ヶ月間に2回以上の再発を示す症例

ステロイド抵抗性：ステロイド療法開始後8週間以内に、蛋白尿が1g/day未満にならない症例

(2) 寛解後の再発：尿蛋白の増加を認め、ネフローゼ症候群になるか、尿蛋白 3.5g/day 以上になった場合

(3) 患者の腎機能

(4) 患者の生死

(5) 治療による副作用（新規の合併症）

(6) 循環器疾患合併症

である。

該当せず

C. 研究結果

平成 21 年 1 月より、調査を開始した。

D. 考察

統計学的考察

日本で発症する腎臓内科専門医が診療する全症例をエントリーする。進行性腎障害調査研究班では、統計調査を行い約 3200 名程度のネフローゼ症候群が発症していると推定している。

日本腎臓学会の調査で平成 12, 13 年に行われた腎生検数が 5517 件、5741 件であり²⁾、腎病理標準化委員会の腎生検のレジストリーから腎生検の約 20% がネフローゼであるため、ネフローゼ症候群の症例の集積数は 1 年に最大 2000 例と思われる。

E. 結論

日本ネフローゼ症候群コホート研究のプロトコルを策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付書類

1. 日本ネフローゼ症候群研究計画書

2. 患者説明書

3. 患者同意書

4. 患者同意撤回書

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の治療に関する研究」

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
研究協力者	岩野 正之	奈良県立医科大学第一内科講師
	佐藤 博	東北大学大学院腎高血圧内分泌学分野准教授
	西 慎一	新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部准教授
	松本 紘一	日本大学医学部腎臓内分泌内科学分野教授
	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
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学講座教授
	吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科教授
	頼岡 徳在	広島大学大学院腎臓病制御学講座教授
	片岡 泰文	福岡大学薬学部薬学疾患管理学講座教授
	武曾 恵理	財団法人田附興風会医学研究所副所長
共同研究者	小河原 悟	福岡大学病院腎臓・膠原病内科講師
	首藤 英樹	福岡大学薬学部薬学疾患管理学講座准教授
	渡辺 真穂	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座
	上野 雅代	福岡大学病院薬剤部

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、免疫抑制薬の効果进行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)併用療法が多施設共同試験を行ってきたが、観察期間を終了したPSLとCyA併用療法の結果について報告した。CyA朝食前一括投与(分1群)と朝夕食前分割投与(分2群)の間では、治療効果に有意差がなかったが、膜性腎症では、CyA投与後2時間目の血中濃度C2が600ng/mlを維持できる場合、48週の観察期間終了時に有意な効果が得られ、CyA併用の有用性が明らかになった。血中濃度測定とCyAの効果の関連を示した報告はこれまでになく、今後の免疫抑制療法確立に意義深いと思われる。そのほか、難治性ネフローゼ症候群治療に関連して、巣状糸球体硬化症におけるLDLアフェレシスの前向きコホート研究、OLETFラットにおけるプロスタグランジンが及ぼす高脂血症改善と尿蛋白抑制の基礎的研究に言及した。

A. 研究目的

今年度より組織された進行性腎障害に関する調査研究班に先立つ富野教授を主任研究者とする同名の研究班では、難治性ネフローゼ症候群の診療指針の改訂案を作成し、第 51 回日本腎臓学会総会特別企画 2 で報告したが（学会発表 1）、その中心となるべき新たな免疫抑制療法のエビデンス確立のための、プレドニゾン（PSL）とシクロスポリン（CyA）併用療法および PSL とミゾリピン（MZR）併用療法の多施設共同試験は、富野班において症例登録が完了したものの、その結果の解析については、今回の松尾班の分科会にゆだねられることになった。今年度は、PSL と CyA 併用療法について、観察期間を終了し、概ね結果が明らかとなったので、その内容について報告する。なお、PSL と MZR 併用療法はまだ観察終了までに 1 年を要するため、その報告は次年度以降とした。

その他、難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究の成果を若干付け加えた。

B. 研究方法

1. PSL と CyA 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分節性糸球体硬化症（FSGS）を対象とした。研究方法、評価項目、観察項目等は、平成 19 年度までの進行性腎障害に関す

る調査研究の業績報告書（主任研究者：富野康日己教授）に記したとおりであるが、簡単なプロトコルを図 1 に示す。

この研究の実施に当たっては、表 1 に示したような組織により、実施計画書等を作成し、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。症例については、29 施設（表 2）より WEB サイト（<https://www.wan.jp/mhlw/>）に登録が行われ、平成 20 年 1 月をもって終了した。

この多施設共同試験については、UMIN-CTR 試験情報に C000000369 として平成 18 年 3 月 27 日に登録し公開した。

2. 解析方法

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は研究協力者である片岡泰文らが中心となり分析した。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（SAIb）、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週後の寛解率および尿蛋白減少率を比較し、血中濃度と治療効果との関係を検討した。

3. その他の研究について

FSGS については、LDL アフェレシスが保険適用となっているものの、まだ十分なエビデンスが得られていない。そこで、後ろ向きの長期予後に続いて、今年度は前向きコホート研究 (POLARIS 調査) が、分科会における研究の一部として行われ¹⁾、症例登録を終了した。

基礎的研究として、広義の難治性ネフローゼ症候群に分類されるような糖尿病性腎症モデル OLETF ラットにプロスタグランジン₂ (プロプロストナトリウム、BPS) の低用量、高用量を投与し、血液および尿の生化学検査を経時的に行うとともに、16週後の組織所見を検討した²⁾。

(研究の倫理面への配慮)

これまででも示したように、多施設共同研究の実施に当たっては、厚生労働省および文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」に従い、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

1) 観察症例の概況

29施設より分1群32例(膜性腎症25例、FSGS7例)、分2群32例(膜性腎症26例、FSGS6例)が登録された。FSGSの登録症例は少なく、単独では統計解析を行えなかったため、観察症例の現況を全症例と膜性腎症のみについて、それぞれ図2、図3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。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3に記す。

本研究では、全症例がすでに観察を終了しているが、平成20年末に観察を終了した4症例(膜性腎症、分1群、分2群各2例)については最終結果はまだ未集計で、図2、3には継続中として示した。規定違反は治療開始時点でICR-Iに達していた症例で、研究の対象から除外した。

2) 分1、分2群間における比較

図2、3に示したように、48週の観察期間を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CRに至った症例が多いものの、分2群との間に差はみられなかった。表3に示したように、中止脱落に至った合併症にもとくに差はみられなかった。膜性腎症の分2群において、脳膿瘍を呈した例があったが、CyAとの因果関係は不明である。その他、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、SAIb、Scr、TC、の経時的変化を48週まで観察しえた全体の症例と膜性腎症のみに分けて、図4、5に示した。いずれの群でも、尿蛋白減少は明らかであり、それにともなって、SAIbの上昇やTCの低下がみられたが、両群間に差はなかった。Scrは分2群でやや上昇したが、群間の有意差はなかった。

3) 血中濃度と治療効果

観察期間中に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、および投与開始時と比較した尿蛋白減少率の関係を図6、7に示した。

C0に関しては、分1群と分2群の間にとくに差はなく、尿蛋白との関係も明らかでなかった(図6)。

C2に関しては、分1群で有意に高値であり(図7、8)、600ng/ml以上の症例の大部分で尿蛋白は著しく減少していた(図7)。この点について

より詳細な検討を行うため、C2が600ng/ml以上の症例(>600)と以下の症例(<600)に群分けして、以下の解析を行った。

2分割表で、用法とC2との関係を検討すると、分1群で>600、分2群で<600の症例が多いが、一致しない症例もかなりみられた(図8)。>600群と<600群の間で、尿蛋白の減少に関して分散分析では有意差がみられなかったが、観察期の後半で>600群の尿蛋白がより減少していた(図9)。2分割表では、膜性腎症において完全寛解例や尿蛋白10%以下への減少例が有意に多かった(図9、10)。

2. その他の研究について

FSGSに対するLDLアフェレシス療法について、後ろ向き研究では2年後および5年後の長期予後とも過半数がCRおよびICR-Iとなり、有効であることが示された。しかし、前向き試験の結果は、現在武曾らにより集計中であり今後解析が行われる。

OLETFラットの腎障害に対するBPSの投与により、尿蛋白や血清トリグリセリドの減少とともに、腎組織の改善や肝臓と糸球体への脂肪沈着の減少が観察された(図11)²⁾。

D. 考察

難治性ネフローゼ症候群について、わが国では2002年に診療指針が示された後改訂されず、富野班の分科会で、その試みがなされてきた。この指針の中心となる免疫抑制療法の使用薬と

しては、わが国で保険適用が認められている CyA などが候補としてあげられる。しかし、欧米の無作為対照試験やメタ解析では、細胞毒性による副作用が問題視されているシクロホスファミドや日本で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 が有効とはいえない。また、CyA の効果は一定の血中濃度を維持することで得られるとされており、このため、移植などでは1日1回一括食前投与の有用性を示す報告もあるが、一般には2分割投与が勧められている。さらに、血中濃度の測定に関して、これまで服用後の血中濃度は不安定であるとされ、いわゆるトラフ値の測定が行われてきた。しかし、エムルジョン製剤の開発により、血中濃度の安定化が図られており、トラフ値測定の根拠は明らかでない。このような問題点を解決するため、我々は今回の前向き多施設共同試験を実施した。

ここに示した結果は、まだ未集計の症例が数例あるため、最終的なものとはいえないが、今後大きな変更はないものと思われる。そのような観点から、この結果を検討すると、観察期間を通して尿蛋白が減少している症例が多いが、分1群と分2群で有意差はなく、これだけでは CyA の有効性が明らかとはいえない。ただ、用法と血中濃度の比較において、C2 が分1群で低値だったり、分2群で高値な場合があり、用法以外にも血中濃度に関わる要因はあると思われる。例えば、患者の

ンブライアンスや薬剤吸収の違いが関与している可能性も大きい。

膜性腎症において C2 値 600ng/mL 以上の場合、寛解例の有意な増加がみられたことは、CyA の有効性を示す大きな成果と考えられる。CyA によるカルシニューリンや IL-2 活性の抑制は概ね血中濃度 800~1000ng/mL で得られるといわれるが、食前投与の場合、多くの症例で最高濃度 (Cmax) が C2 以前に示されることも、最近の報告で明らかとなっている。したがって、C2 が 600ng/mL 以上であれば、Cmax は 800~1000ng/mL 以上となろう。一方、今回の研究実施に当たっては、初期において C2 を 1000ng/mL 以下、維持期では 800ng/mL とするよう定めたが、この数値も、血中濃度が上昇するに伴って生じる CyA の副作用を考慮すると、妥当な値であったと思われる。

今回の研究からトラフ値の有用性は認められなかったが、これまで、血中濃度と治療効果の関係を難治性ネフローゼ症候群で明らかにした報告はなかったため、この研究は血中 CyA 濃度測定の重要性を認識させるものとなった。

今回の結果はまだ最終的なものではない。未集計例を加えて、イベント発生に関する Kaplan-Meier 法、比例ハザードモデルやロジスティック回帰モデルによる解析などを試みる必要もある。また、分1群と分2群の比較に関しては、横断的な血中濃度だけではなく、血中濃度曲線下面積 (AUC) における検討などが重要と思われる。

その上で、国内外での学会発表、国際誌等における発表も予定したい。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のうち、膜性腎症については PSL と CyA 併用療法の有効性を示すことができたが、FSGS に関しては登録症例が少なく、明らかな結果を得られなかった。わが国の FSGS 治療について、さまざまな問題点を今年度の日本腎臓学会西部大会でも述べたが（学会発表 2）、このなかで、LDL アフェレシスの有用性を示す前向き研究 POLARIS 調査は、そのエビデンスをより確実にする上で意義深い。本分科会が取り組む研究の 1 つとして、次年度以降の結果を期待したい。

難治性ネフローゼ症候群における高脂血症は、その増悪因子としての役割を有する。最近、さまざまな高脂血症改善薬が開発され、その有効性が検討されているが、プロスタグランジン製剤がそのような面に関与していることについては、全く知られていない。我々が行った OLETF ラットに対する BPS の投与も²⁾、実用性から意義があるかどうか未知数である。しかし、今回の結果は、この面での治療の開発に興味深い知見をもたらしたので、今後研究を進展させる予定である。

E. 結論

難治性ネフローゼ症候群治療指針改訂のために、本調査研究班に先立つ富野班から継続している PSL と CyA 併用療法の前向き多施設共同研究の分析結果を中心に述べた。膜性腎症で

は、このような治療法が、C2 測定により有効であることが明らかとなった。血中濃度測定と CyA の効果を示した報告はこれまでになく、今後の免疫抑制療法確立に意義深いと思われる。

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、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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武曾恵理、斉藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) の概要. *Therapeutic Research* 29(11): 1895-1899, 2008
- 2) Watanabe M, Nakashima H, Mochizuki S, Abe Y, Ishimura A, Ito K, Fukushima T, Miyake K, Ogahara S, Saito T. Amelioration of Diabetic Nephropathy in OLETF Rats by Prostaglandin I₂ Analog, Beraprost Sodium. *Am J Nephrol* 30(1):1-11, 2009

2. 学会発表

- 1) 斉藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群の診療指針改定に向けて. 第 51 回日本腎臓学会学術総会特別企画 2、福岡、2008 年 (日腎会誌 50(3):224, 2008)
- 2) 斉藤喬雄. 巣状糸球体硬化症. 第

38 回日本腎臓学会西部大会ワー
クショップ 1、名古屋、2008 年
(日腎会誌 50(6):663, 2008)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 成人難治性ネフローゼ症候群におけるPSLとCyAの併用療法に関する多施設共同研究の組織図

研究総括医師
齊藤喬雄

研究計画書検討委員

佐藤 博
西 慎一
御手洗哲也
松本絃一
吉村吾志夫
横山 仁
岩野正之
頼岡徳在
齊藤喬雄

**有効性及び安全性に対する
評価委員**

富野康日己
小山哲夫
上田志朗

統計解析責任者

片岡泰文

表2 症例登録医療機関

旭川赤十字病院
福島県立医科大学
埼玉医科大学総合医療センター
日本大学医学部
昭和大学藤が丘病院
順天堂大学医学部
東京慈恵会医科大学
東京女子医科大学
東京女子医科大学付属第2病院
東京慈恵会医科大学付属柏病院
東邦大学医学部
帝京大学
浜松医科大学
藤田保健衛生大学
市立四日市病院

三重大学医学部附属病院
大阪大学大学院医学系研究科
奈良県立医科大学
財) 田附興風会医学研究所北野病院
新潟大学医学部
金沢大学医学部
厚生連高岡病院
岡山大学医学部
広島大学医学部
川崎医科大学
福岡大学
宮崎大学医学部
久留米大学
九州大学病院



膜性腎症

分1群 n=25

分2群 n=26

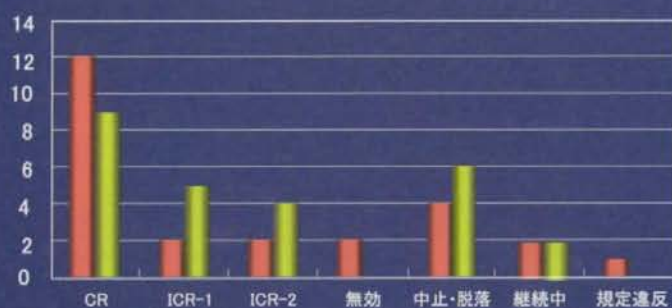


図3 PSLとCyA併用療法登録症例の概況（膜性腎症とFSGS）

表3 中止・脱落例

・膜性腎症

分1群 4例

合併症 3例：嘔気(9週)、肝機能障害(12週)、肺炎(12週)

転院 1例：(40週)

分2群 6例

合併症 3例：全身しびれ(直後)、脳膿瘍(8週)、口内炎(40週)

転科・転院 2例：(10週、12週)

その他 1例：経済的事情(28週)

・FSGS

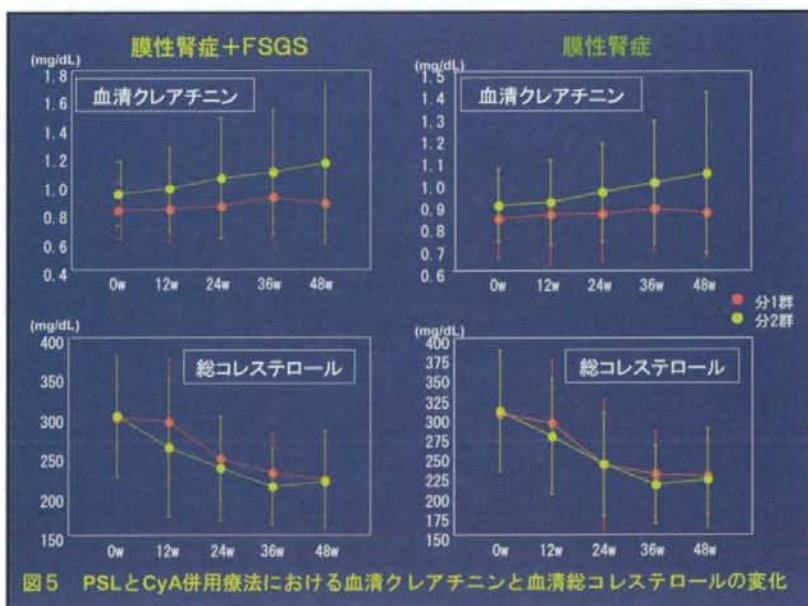
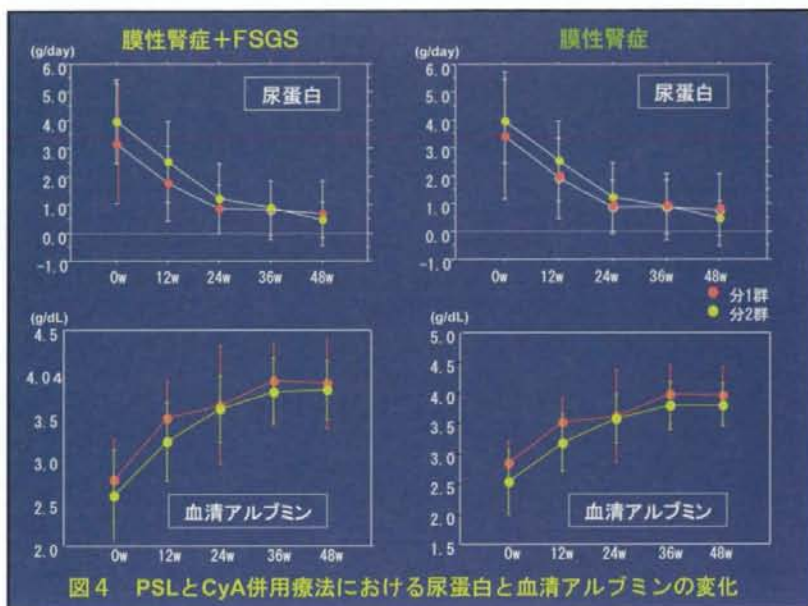
分1群 1例

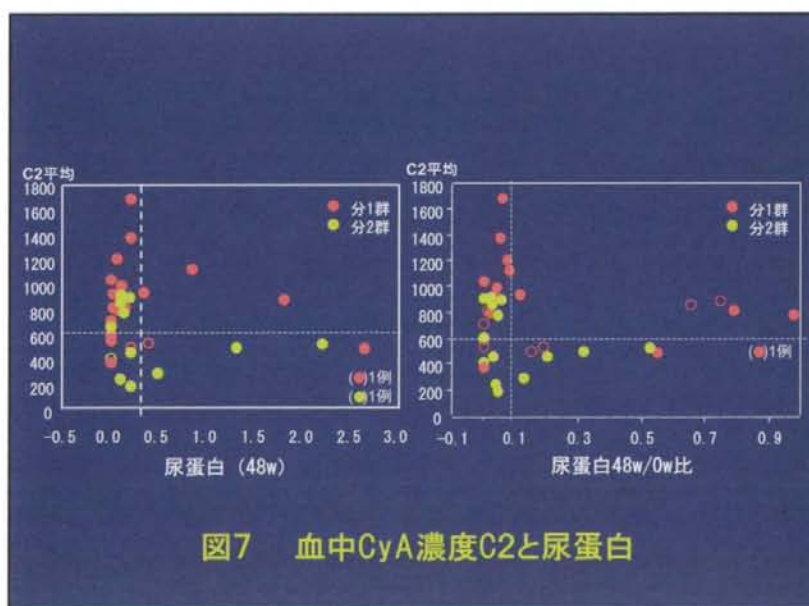
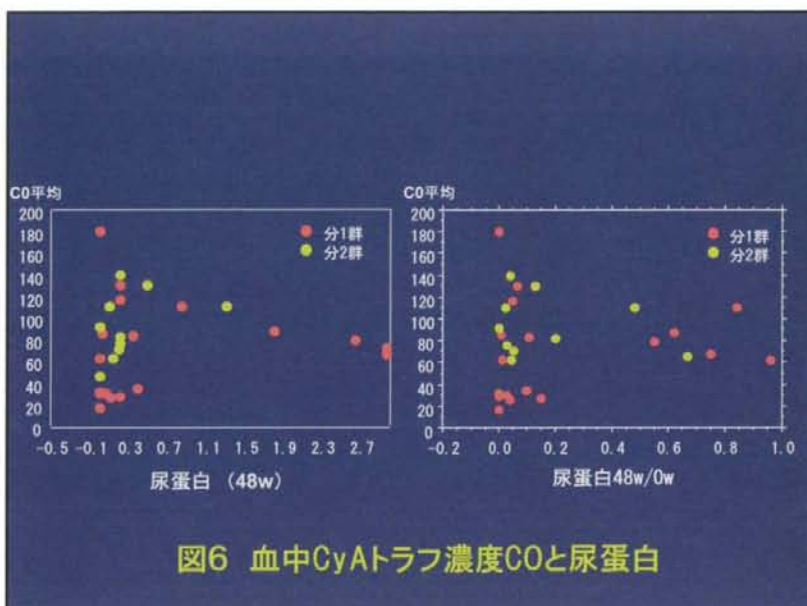
血中濃度(C0)上昇 (35週)

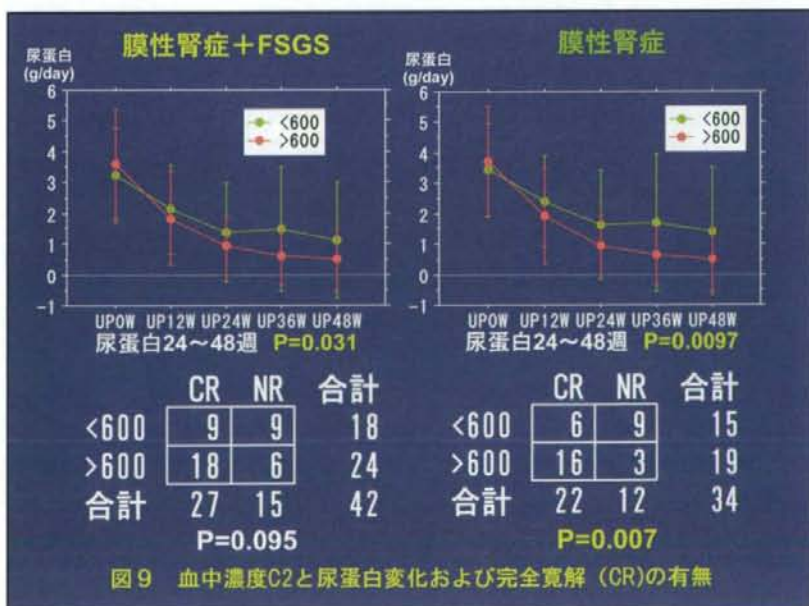
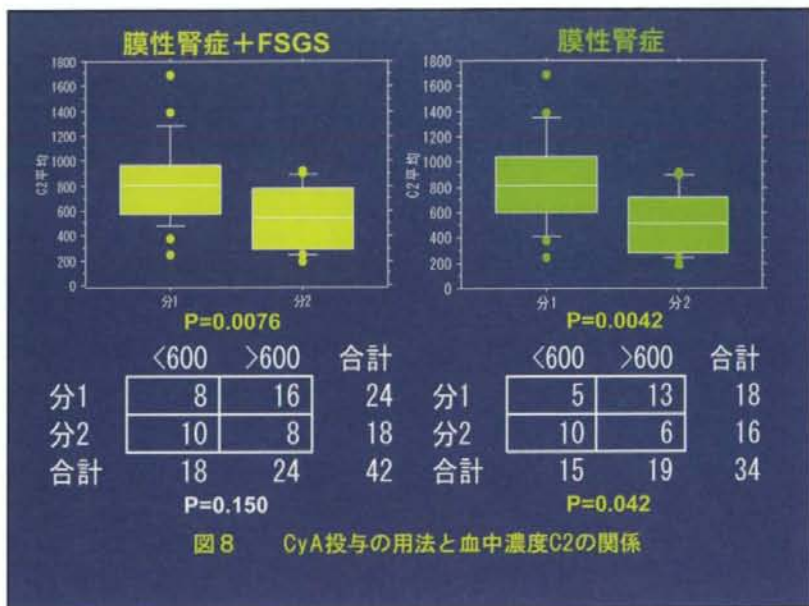
分2群 2例

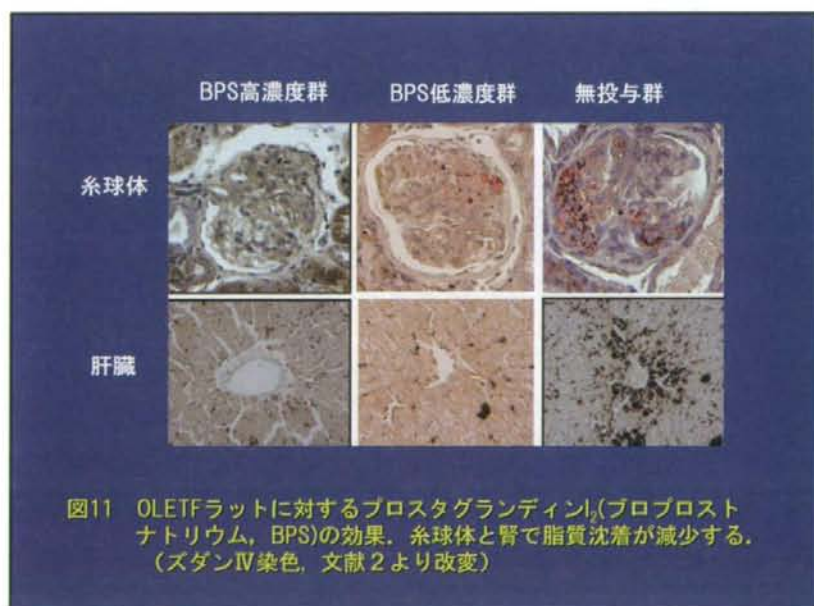
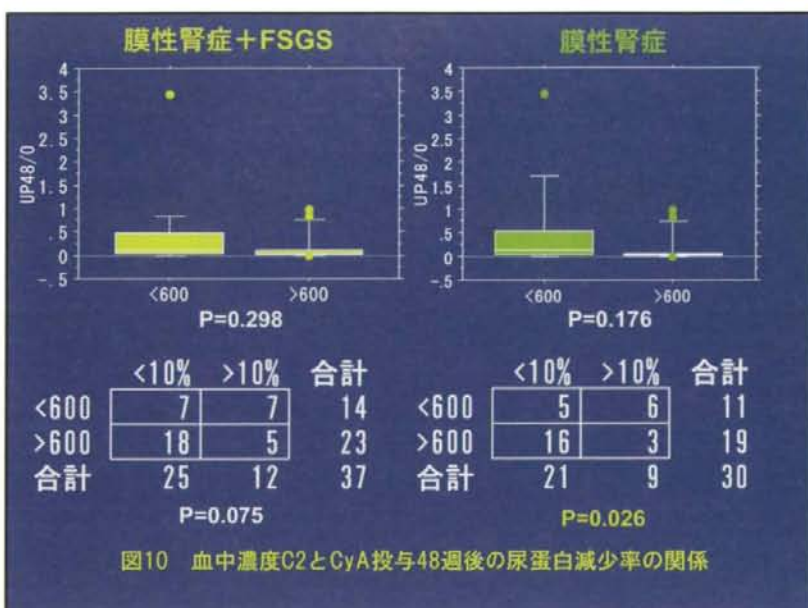
合併症 1例：嘔気(直後)

その他 1例：指示通り内服できず(36週)









厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

進行性腎障害に関する調査研究

分担研究者 堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科教授

分担研究者 東原 英二 杏林大学医学部付属病院長

研究協力者

細谷龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授

飯野靖彦 日本医科大学腎臓内科教授

奴田原紀久雄 杏林大学泌尿器科教授

高市憲明 虎ノ門病院腎センター部長

成田 一衛 新潟大学第2内科 准教授

土谷 健 東京女子医科大学腎臓内科講師

望月俊雄 北海道大学第2内科講師

中西浩一 和歌山県立医科大学小児科准教授

香村衡一 千葉東病院泌尿器科医長

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)は、進行性腎障害に加えて、腎臓、肝臓の嚢胞の増大が患者のQOLを著しく損なう疾患である。本年度は以下の事業計画を策定、開始した。

1. CKDモデルのひとつであるADPKDについて降圧療法診療のエビデンスを構築することを目的に、無作為割付多施設臨床試験「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」のプロトコールを作成し、臨床試験を開始した。
2. 遺伝性疾患の診療において予防医学的視点から適切な医療介入のコンセンサスを得ることを目的に診療データベースを作成した。JKDRと協調して次年度より構築、前向き解析を行う。
3. ADPKDの診療ガイドラインの改訂第3版の作成を開始した。疾患についての知識と適切な初療計画を家庭医、総合医、研修医が得られる内容を目的としている。Clinical Questionに対する構造化抄録の作成を行った

A. 研究目的

1. 診療データベース登録による、多発性嚢胞腎の病態の解析を行う。
2. ADPKDの進行性腎障害と生命予後には、高血圧が重要なリスク因子であることから高血圧の治療戦略に関するエビデンスを確立する

ために介入試験を行う。

3. ADPKDの診療ガイドラインを改訂する。

B. 研究方法

1. 多発性嚢胞腎研究データベースの構築
予後・アウトカム、背景因子、用いられている治