

- Mukai T, Otsuka F, Otani H, Yamashita M, Takasugi K, Inagaki K, Yamamura M & Makino H 2007 TNF- $\alpha$  inhibits BMP-induced osteoblast differentiation through activating SAPK/JNK signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **356** 1004–1010.
- Mundy GR 1993 Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research* **8** (Suppl 2) S505–S510.
- Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M & Gutierrez G 1999 Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* **286** 1946–1949.
- Noda M & Camilliere JJ 1989 *In vivo* stimulation of bone formation by transforming growth factor- $\beta$ . *Endocrinology* **124** 2991–2994.
- Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, Shimokawa H, Kaibuchi K, Iwamoto Y & Takayanagi R 2001 Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **287** 337–342.
- Otani H, Otsuka F, Inagaki K, Takeda M, Miyoshi T, Suzuki J, Mukai T, Ogura T & Makino H 2007 Antagonistic effects of bone morphogenetic protein-4 and -7 on renal mesangial cell proliferation induced by aldosterone through MAPK activation. *American Journal of Physiology, Renal Physiology* **292** F1513–F1525.
- Otsuka F & Shimasaki S 2002 A novel function of bone morphogenetic protein-15 in the pituitary: selective synthesis and secretion of FSH by gonadotropes. *Endocrinology* **143** 4938–4941.
- Otsuka F, Yao Z, Lee TH, Yamamoto S, Erickson GF & Shimasaki S 2000 Bone morphogenetic protein-15: identification of target cells and biological functions. *Journal of Biological Chemistry* **275** 39523–39528.
- Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR *et al.* 1997 *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* **89** 765–771.
- Pammer J, Reinisch C, Kaun C, Tschachler E & Wojta J 2004 Inhibitors of differentiation/DNA binding proteins Id1 and Id3 are regulated by statins in endothelial cells. *Endothelium* **11** 175–180.
- Reddi AH 1997 Bone morphogenetic proteins: an unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens. *Cytokine and Growth Factor Reviews* **8** 11–20.
- Rosenson RS, Tangney CC & Casey LC 1999 Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* **353** 983–984.
- Scott DL & Kingsley GH 2006 Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* **355** 704–712.
- Shimasaki S, Moore RK, Otsuka F & Erickson GF 2004 The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. *Endocrine Reviews* **25** 72–101.
- Shirai H, Autieri M & Eguchi S 2007 Small GTP-binding proteins and mitogen-activated protein kinases as promising therapeutic targets of vascular remodeling. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* **16** 111–115.
- Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL & Khosla S 1999 The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Molecular Endocrinology* **13** 819–828.
- Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S & Oikawa S 2000 Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **271** 688–692.
- Suzuki J, Otsuka F, Inagaki K, Takeda M, Ogura T & Makino H 2004 Novel action of activin and bone morphogenetic protein in regulating aldosterone production by human adrenocortical cells. *Endocrinology* **145** 639–649.
- Suzuki J, Otsuka F, Takeda M, Inagaki K, Miyoshi T, Mimura Y, Ogura T, Doihara H & Makino H 2005 Functional roles of the bone morphogenetic protein system in thyrotropin signaling in porcine thyroid cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **327** 1124–1130.
- Takahashi N, Yamana H, Yoshiki S, Roodman GD, Mundy GR, Jones SJ, Boyde A & Suda T 1988 Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* **122** 1373–1382.
- Takasugi K, Yamamura M, Iwahashi M, Otsuka F, Yamana J, Sunahori K, Kawashima M, Yamada M & Makino H 2006 Induction of tumour necrosis factor receptor-expressing macrophages by interleukin-10 and macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy* **8** R126.
- Takeda M, Otsuka F, Nakamura K, Inagaki K, Suzuki J, Miura D, Fujio H, Matsubara H, Date H, Ohe T *et al.* 2004 Characterization of the bone morphogenetic protein (BMP) system in human pulmonary arterial smooth muscle cells isolated from a sporadic case of primary pulmonary hypertension: roles of BMP type IB receptor (activin receptor-like kinase-6) in the mitotic action. *Endocrinology* **145** 4344–4354.
- Wajant H, Pfizenmaier K & Scheurich P 2003 Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation* **10** 45–65.
- Woo JT, Kasai S, Stern PH & Nagai K 2000 Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of pre-fusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research* **15** 650–662.

Received in final form 15 December 2007

Accepted 3 January 2008

Made available online as an Accepted Preprint  
3 January 2008

1. 急性腎不全

# 4) 抗リン脂質抗体症候群 における腎病変



岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 杉山 晃一 (Sugiyama, Koichi)  
同腎・免疫・内分泌代謝内科学 佐田 憲映 (Sada, Ken-ei)  
同腎・免疫・内分泌代謝内科学教授 楨野 博史 (Makino, Hirofumi)

## THROMBOSIS and Circulation

### § 論文のポイント

- [1] 抗リン脂質抗体症候群 (APS) は血清学的には抗リン脂質抗体陽性、臨床的には血栓症と妊娠合併症を特徴とする症候群である。
- [2] APS の臨床像は多彩であるが、血栓症による臓器障害が主体となる。
- [3] 抗リン脂質抗体 (aPL) は APS のマーカーであると同時に、これまでの検討から aPL そのものが血栓傾向を誘導する病原性自己抗体であることが示されており、その免疫学的、凝血学的な病態解明に多くの関心が寄せられている。
- [4] APS 分類基準に含まれないが抗リン脂質抗体と関連する症状として研究対象にされているものがあり、それらには心弁膜疾患、リベド網状皮斑、血小板減少、神経疾患、腎障害などが含まれる。
- [5] 腎動脈や腎静脈といった大血管の血栓症の他、腎生検にて小血管に特徴的な病理所見がみられ、APS 腎症の概念が提唱されている。

### § キーワード

抗リン脂質抗体症候群 (APS) / 血栓症 / 抗リン脂質抗体 (aPL) / APS 腎症

## はじめに

抗リン脂質抗体症候群は、血清学的には抗リン脂質抗体陽性、臨床的には血栓症と妊娠合併症を特徴とする症候群で多彩な臨床像を来す。腎は重要な標的臓器の1つであるが、十分な評価がなされていないことも指摘されている。本稿では抗リン脂質抗体症候群の疾患概念について概説し、腎障害についての知見について述べたい。

## 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群(Antiphospholipid syndrome : APS)とは、自己免疫血栓症および自己免疫妊娠合併症であり、抗リン脂質抗体が存在する患者に血栓症や妊娠合併症が起こればAPSとされる。APSの「分類基準(classification criteria)」には臨床症状と検査所見が示してあり、少なくとも1項目ずつ認めれば抗リン脂質抗体症候群と分類される(表1)。「症候群」であるがために「診断」ではなく「分類」とされ、今後の研究成果によりその概念が随時改変していくことが示唆されている。実際1999年に“Sapporo criteria”として発表された分類基準は、その後抗カルジオリピン抗体の再評価などにより2006年に“シドニー改変”(Sydney criteria)として提唱され、現在に至っている。

自己免疫性疾患を合併する頻度が高く、単独で発症する原発性APSと区別される。合併疾患としては全身性エリテマトーデス(systemic lupus

表1 抗リン脂質抗体症候群分類基準(Sapporo criteriaのSydney改変-2006)

臨床所見の1項目以上が存在し、かつ検査項目のうち1項目以上が存在するとき、抗リン脂質抗体症候群とする。

### 臨床基準

1. 血栓症  
画像診断、あるいは組織学的に証明された動静脈あるいは小血管の血栓症(血管炎による閉塞を除く)
2. 妊娠合併症
  - a. 妊娠10週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、または
  - b. (i)子癩、子癩前症、または(ii)胎盤機能不全による妊娠34週以前の正常形態胎児の早産、または
  - c. 3回以上つづけての、妊娠10週以前の流産(母体の解剖学的異常、父母の染色体異常を除く)

### 検査基準

1. International Society of Thrombosis and Hemostasisのガイドラインに基づいた方法で、LAが12週間以上の間隔を置いて2回以上検出される。
2. 標準化されたELISA法において、中等度以上の力価(>40 GPL or MPL、または>99パーセントイル) IgG型またはIgM型のaCLが12週間以上の間隔を置いて2回以上検出される。
3. 標準化されたELISA法において、中等度以上の力価(>99パーセントイル)のIgG型またはIgM型の抗 $\beta_2$ -GPI抗体が12週間以上の間隔を置いて2回以上検出される。

erythematosus : SLE)が圧倒的に多いが、関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性血管炎、強皮症などもみられる。臨床像は多彩であるが、血栓症による臓器障害が主体となる(表2)。静脈血栓としては、他の血栓傾向と同様に下肢深部および表層静脈の血栓症が多く、しばしば肺塞栓を合併する。深部静脈血栓が証明されなくとも肺塞栓症が存在する場合もある。その他の静脈血栓症では網膜中心静脈閉塞がしばしばみられ、またBudd-Chiari症候群の原因としてAPSは最も頻度が高いとされる。理由は不明だが副腎静脈も好発部位であり、二次性Addison病を来すことがある。

APSの血栓症に特徴的な点は静脈のみならず動脈に血栓症を起こすことである。しかも脳梗塞、一過性脳虚血発作など脳血管障害が圧倒的

に多く、虚血性心疾患が比較的少ない。APSは動脈硬化の危険因子を持たない若年性脳血管障害の原因として頻度が高い。

劇症型(catastrophic)APSは数日以内に、広範囲に多発する血栓により多臓器不全を来す病型である。頻度は低いが、しばしば死に至る重篤な病態である。

妊娠合併症には妊娠高血圧や不育症・流産がある。妊娠高血圧やその重症型である子癩が抗リン脂質抗体陽性者に多いことが知られるようになり、APSの分類基準では臨床症状の1つとして取り上げられている。

## 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体(aPL)とはリン脂質、あるいはリン脂質結合蛋白に対する自己抗体の総称である。aPLはAPSのマーカーであると同時に、

これまでの検討から aPL そのものが血栓傾向を誘導する病原性自己抗体であることが示されており、その免疫学的、凝血学的な病態解明に多くの関心が寄せられている。

現在ルーブスアンチコアグラント (LA) は「*in vitro* でリン脂質依存性の凝固反応を阻害する免疫グロブリン」と定義され、実際には①活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、カオリン凝固時間 (KCT) などでのリン脂質依存性凝固時間が延長していることをスクリーニング、②健康人血漿と混和 (ミキシングテスト) することで凝固時間が正常化せず、凝固時間の延長がインヒビターの存在によるものであることが示され、③リン脂質を加える吸収中和試験で凝固時間が正常化することにより確認される。

歴史的にみると、1963 年に Bowie らにより *in vitro* における凝固時間の延長にかかわらず、*in vivo* では血栓症を呈した SLE が報告され、この要因として見出されたのがルーブスアンチコアグラント (LA) である。1980 年代になり LA が血栓症や流産に関連することが指摘されて以来、カルジオリピン (CL)、フォスファチジルグリセロール、フォスファチジルコリン、フォスファチジン酸、フォスファチジルイノシトール、フォスファチジルエタノラミンなど個々のリン脂質に対する血清抗体が、ラジオイムノアッセイや ELISA によって行われるようになった。

抗カルジオリピン抗体は (aCL) は最も早くに免疫学的に確立された aPL であり、当初はリン脂質である CL が aCL の直接の対応抗原と考え

表 2 抗リン脂質抗体症候群の臨床所見

静脈系	
四肢	静脈血栓症、血栓性静脈炎
肝	Budd-Chiari 症候群、肝腫大、血清肝酵素上昇
腎	腎静脈血栓症
副腎	副腎機能低下症
肺	肺梗塞、肺高血圧症
皮膚	リベド網状皮斑、血管炎様皮疹、皮膚結節
眼	網膜静脈血栓症
動脈系	
四肢	虚血、壊疽
脳血管	脳梗塞、一過性脳虚血発作
心臓	心筋梗塞、弁膜症、心筋症、血栓症、不整脈
腎	腎動脈血栓症、renal thrombotic microangiopathy
肝臓	肝梗塞
大動脈	大動脈弓症候群
皮膚	指尖潰瘍
眼	網膜動脈血栓症
その他	
	習慣性流産
	精神症状
	血小板減少

られていたが、現在では APS に検出される aCL は CL と  $\beta_2$ -グリコプロテイン I ( $\beta_2$ -GPI) との複合体に結合していることが明らかとなった。しかもその結合エピトープは  $\beta_2$ -GPI の分子上に存在することが証明され、これが「 $\beta_2$ -GPI 依存性 aCL」と呼ばれるアッセイで検出される抗体である。本抗体は、プレートに固相化した CL に  $\beta_2$ -GPI を添加したウエルに対する吸光度が、CL 単独のウエルに対する吸光度に比べ高いことで判定される。前者に比べ後者が増加しない抗体は  $\beta_2$ -GPI 非依存性 aCL と呼ばれ、梅毒などの感染症で一時的に陽性となる。 $\beta_2$ -GPI は主に肝臓、そのほかに血管内皮細胞、胎盤、神経細胞などで産生される分子量約 50,000 の糖蛋白で、VLDL や HDL などの血漿リポ蛋白と結合して存在しさまざま

な凝固線溶機構の制御に関わっていることが知られている (表 3)。抗  $\beta_2$ -GPI 抗体は  $\beta_2$ -GPI の存在下に単球や血管内皮細胞に結合し、外因系の凝固因子トリガーである組織因子の mRNA や蛋白を誘導することが確かめられている。抗  $\beta_2$ -GPI 抗体による細胞の活性化には  $\beta_2$ -GPI の存在と p 38 MAP キナーゼのリン酸化および NF- $\kappa$ B の活性化が重要であることも示唆されている。

$\beta_2$ -GPI と並んで現在 APS と関連する aPS の主な対応抗原とされているのがプロトロンビン (PT) であり、PT はフォスファチジルセリン (PS) と結合して複合体抗体 aPS/PT を形成し、血栓症を起こすことが知られている。

表3  $\beta_2$ -GPIの生理作用

<b>A. 凝固線溶系</b>	
1. 抗凝固作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロトロンビナーゼ活性の抑制</li> <li>テンナーゼ活性の抑制</li> <li>血小板凝集の抑制</li> <li>組織因子活性の抑制</li> <li>第Ⅻ因子活性化の抑制</li> </ul>
2. 向凝固作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロテインC活性化の抑制</li> <li>活性化プロテインCの抑制</li> <li>トロンビン生成に関与</li> </ul>
<b>B. 脂質代謝</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>リポ蛋白リパーゼの活性化</li> <li>血中トリグリセリドの除去</li> </ul>
<b>C. その他</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>酸化LDLに結合し、マクロファージによる泡沫化を抑制(抗動脈硬化作用)</li> <li>アポトーシス細胞に結合し、そのクリアランスに関与</li> </ul>

### 抗リン脂質抗体関連疾患

血栓症と妊娠合併症以外、つまりAPSの分類基準に含まれないがAPSと強く関連していると考えられる臨床症状や検査所見が研究対象として挙げられている。それらのうち臨床症状としては、心弁膜疾患、リベド網状皮斑、血小板減少、腎障害、神経疾患が含まれる。

SLEの有無によらず弁膜肥厚やvegetationなどの弁膜異常はAPSにおいて頻度が高い。SLEの古典的臨床所見であるLibman-Sacks心内膜炎が実はaPLと関連しているとする説もある。

リベド網状皮斑はSLEを合併した例や女性により高頻度に認められる。特異的aCLやLAとの関連についての見解の一致はなく、血栓の予測因子としての前向き試験の報告はない。

脳血管障害に含まれない神経障害

として、偏頭痛、てんかん、行動異常、意識障害、舞蹈病、認知障害などの精神症状を呈することがあり、この際はCNSループスとの鑑別がしばしば問題となる。APSの患者においてLAの長期存在が痴呆のリスクとなったとする報告や、SLE患者において持続的なaPL上昇が認知障害に関係しているといった報告もある。

血小板減少症は、かつてAPSを定義する臨床症状であったが、SLEやITPによる血小板減少との厳密な区別は困難で特異性に乏しい。SLEに合併したITPの中でもaPLが陽性である例は、血栓症を起す危険度が高いとする報告がある。こういった場合、本来出血のリスクであるべき血小板減少が実は血栓のリスクとなっている。

腎障害については次項にて述べる。

### APSにおける腎病変

腎内のあらゆる血管が標的となり、それらの血管には腎動脈本幹や分枝、実質内の動脈や細動脈、糸球体毛細血管、腎静脈などが含まれる。

近年では、腎動脈や腎静脈といった大血管の血栓症の他、腎生検にて小血管に特徴的な病理所見がみられるとの報告から、APS腎症の概念が提唱されている。この検討の中で、APSの急性期病変においては血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)を反映した糸球体内や小血管へのフィブリン血栓の沈着などが特徴的であり、一方APSの慢性病変としてはfibrous intimal hyperplasia (FIH), focal cortical atrophy (FCA)などが特徴的病変であったとしている。

さらにNochyらは16例の原発性APS患者の腎組織を検討し、動脈硬化性病変、FIH, tubular thyroidizationをそれぞれ12例に、動脈や細動脈の線維性閉塞を11例、FCAを10例、器質性血栓を6例、TMAを5例に認め、血管炎の所見は認めなかったと報告している。

一方、原発性APSの腎組織29例における糸球体病変の検討にて、膜性腎症、微小変化型、あるいは巣状分節性糸球体硬化、mesangial C3 nephropathyをそれぞれ3例、1例にpauci-immune半月体形成性糸球体腎炎など非典型例を認めたFakhouriらの報告もある。

急性期の臨床症状としては、TMAに伴ってみられる急激な高血圧の進行や血栓傾向など急速な変化

を伴った症状がみられることが多いが、慢性に進行する場合は臨床症状に乏しく、高血圧が唯一の症状である場合も多い。その他腎障害を疑う所見として、さまざまな程度の腎機能障害や蛋白尿、血尿などがある。

### おわりに

全身のあらゆる動静脈が病変となり得る抗リン脂質抗体症候群では、その病態・臨床像は多彩である。中でも大小さまざまな血管を擁する腎臓では多彩な病像をとるものと思われる。

しかしSLEにおける腎障害とは対照的に、特に慢性期のAPSにおける腎障害の検討は動脈硬化性病変との鑑別が困難であり再現性に乏しいのが現状である。APS病態理解のため、適切な治療方針選択のため、腎病変

の更なる検討が重要と考えられる。

### References

- 1) 渥美達也：抗リン脂質抗体。日本内科学会雑誌 96 (10)：18-23, 2007
- 2) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al：International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 4 (2)：295-306, 2006
- 3) 堀田哲也、小池隆夫：抗リン脂質抗体症候群の病態と治療の最新の理解。日本内科学会雑誌 97 (6)：168-174, 2008
- 4) 鍋木淳一：抗リン脂質抗体症候群における臨床像と治療。Jpn J Clin Immunol 31 (3)：152-158, 2008
- 5) 塩沢俊一：抗リン脂質抗体症候群。塩沢修一(編)：膠原病学。丸善株式会社。東京。pp.429-438, 2005
- 6) Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, et al：Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Lab Clin Med 62：416-430, 1963
- 7) Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, et al："Black swan in the kidney"：renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome 62 (3)：733-744, 2002
- 8) Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM：Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. J Rheumatol 35 (10)：1983-1988, 2008
- 9) Nochy D, Dugas E, Droz D, et al：The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. J Am Soc Nephrol 10 (3)：507-518, 1999
- 10) Fakhouri F, Noël LH, Zuber J, et al：The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. Am J Kidney Dis 41 (6)：1205-1211, 2003

# 4

## 疫学データから、 どのようなCKD対策が 必要と考えられますか？

井上達之、榎野博史、松尾清一

日本腎臓学会CKD対策委員会が行ったわが国におけるCKD疫学調査の結果、膨大なCKD患者が存在することが明らかになりました。また、加齢による腎機能低下の速度を検討した結果、腎機能低下が有意に早くなる危険ラインはGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>ではなくて50mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満ではないかというデータも得ました。欧米で提唱されているような腎不全や心血管障害の発症が高くなるのがGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満というラインではなく、仮にGFR 50mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満という厳しい線で区切った場合でも、推定患者は約230万人(20歳以上の人口の約2.3%)存在することになります。また、わが国は単位人口当たり世界で最も多くの透析患者がいる国です。しかし、日本腎臓学会認定専門医数は3,000名弱であり、GFR 50mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者さんですらその一部しか診ることができないと考えられます。そこで重要なのが、腎臓非専門医、とくにかかりつけ医やコメディカルスタッフとの協力と連携です。また、社会に対して啓発を十分に行い、市民一人一人がCKDを意識することが必要です。

### 腎臓専門医とかかりつけ医との協力と連携が重要

日本腎臓学会では簡易疫学調査によるCKD患者有病率推計結果に基づいて、わが国においては特に総合的なCKD対策プランの作成とその実行が重要な社会的課題であると考え、行動してきた。米国におけるCKD対策を参考に作成したプランを図1に示すが、骨子は4つの柱からなっている。

第一はCKDに関する疫学データも含めた日本人のエビデンスの収集である。これには3つの事項が含まれる。まず、日本人のGFR推算式を確立することである。平成18年秋から日本腎臓学会主導のプロジェクト「日本人のGFR推算式」が約1年にわたって全国80以上の施設で展開され、約1,000例のイヌリンクリアランスのデータを元に日本人に適合したGFR推算式が作成された。次にCKDの有病率や日本人の加齢によるGFR低下速度の推移などを経時的に把握する作業である。さらには、これらのデータから、臨床上推奨されるステージ分類とそれに対応した予防・治療策を明確にすることである。

第二は、CKD対策をできるだけ多くの医療関係者と協力しながら進めてゆくための共同ツールの開発である。これには2つの要素がある。まずCKD診療ガイドラインの

CKD対策プラン

日本人のGFR推算式

GFR低下速度  
ステージ分類

CKD診療ガイドライン

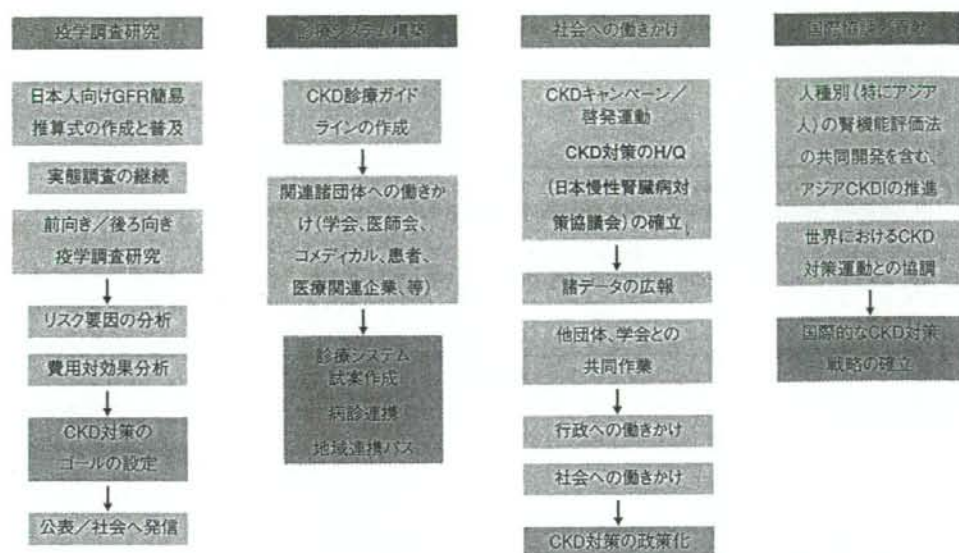


図1 日本腎臓学会が提唱する総合的CKD対策

作成である。日本人におけるCKDのエビデンスはまだ十分ではなく、かといって諸外国のガイドラインは日本人にそのまま適応することに問題がある。そこで、日本腎臓学会ではまず現時点における腎臓専門医のコンセンサスとしての“CKD診療ガイド”を作成した。これにより腎臓専門医と非専門医、とりわけかかりつけ医との連携が行われる際のツールとして活用していきたいとの思いがある。もう1つの要素は、このような診療ガイドを基にした地域連携バスの作成である。一口に地域連携バスといっても、地域によって腎臓専門医の偏在があるため、画一的なバスの適用は非現実的である。そこで、地域にあった連携のあり方をその地域の腎臓専門医とかかりつけ医(ないし医師会、行政など)で特色あるバスを作成することが望ましいと考えている。

第三はCKD対策を社会に広く啓発するためのヘッドクォータの確立である。2006年6月に、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本小児腎臓病学会の三者が中核となって設立された「日本CKD対策協議会」はそのような役割を担う組織として期待されている。これには日本腎臓財団やNPO法人腎臓病早期発見推進機構(IKEAJ)の協力を得ているが、25以上の関連組織・団体・学会などからも趣旨に賛同して協力する旨の意向が示されている。また、行政の対応としては厚生労働省が平成19年度から5年間にわたって戦略的アウトカム研究の課題としてCKDを取り上げ、将来医療行政に盛り込むべきエビデンス作成に着手している。

地域連携バス

日本CKD対策協議会

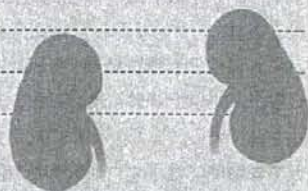


第四の柱は国際協調による世界的なCKD対策推進への貢献であるが、当面はアジア地区におけるCKD対策推進の核になるべく諸外国と協力関係を築きつつある。

#### 文 献

- 1) 松尾清一. 日本とアジアにおける慢性腎臓病(CKD)対策の重要性. 日腎会誌 2006; 48(8): 692-7.
- 2) 菱田 明. 日本腎臓学会としての慢性腎臓病(CKD)対策-慢性腎臓病対策小委員会設立の経緯と意義. 日腎会誌 2006; 48(8): 688-91.
- 3) 松尾清一, 安田宣成. 日本におけるCKD対策. 腎臓 2006; 29(2): 75-7.
- 4) 横野博史, 安田宣成, 松尾清一. 日本における慢性腎臓病(CKD)対策の課題. 日腎会誌 2006; 48(8): 711-3.

#### Memo



## Part 1 ● CKDの概念と対策

# 11

### 日本慢性腎臓病対策協議会とは どのような組織で、 何をしているのでしょうか？

井上達之、安田宣成、横野博史

日本腎臓病対策協議会はCKD対策推進のために具体的な対策を行っている組織です。検査、診断、治療や予防法を一般医療スタッフ、行政、関連医療機関、検診機関、報道機関や一般市民に対する啓発活動を行い、また関係機関との連携を図っています。具体的には現在、毎年3月第2木曜日のWorld Kidney Dayに併せた啓発イベントや各地域での講演会、定期的なCKDニュースの発行などを行い医療関係者への、ならびにマスメディアに対しイベントへの誘致活動やプレスセミナーを通じ一般市民への啓発活動を行っています。今後、継続的な啓発活動(講演会、キャンペーン、ホームページの開設など)とともに、関係各学会、団体との調整する役割としてCKD対策を中心的に担っていきます。

#### 日本慢性腎臓病対策協議会 (J-CKDI)

日本腎臓学会では主に学術的な面からの対策を進める一方で、CKD対策推進の重要性が世界的に認識されるに伴い具体的な対策を講じていくための中心的組織として腎臓学会、透析医学会、小児腎臓学会の腎臓関連3団体を中心となり、2006年6月25日に日本慢性腎臓病(CKD)対策協議会(Japan Association of CKD Initiative; J-CKDI)が正式に発足した<sup>1,2)</sup>。関係学会の賛同も頂いている(表1)。

J-CKDIの目的は総合的な慢性腎臓病(CKD)対策の推進を図るために学際的協力体制を構築し、わが国における腎不全の抑制および腎臓に関連する生活習慣病の減少およびそれらの予後改善によって国民の健康増進に寄与することである。

J-CKDIは本会の目的を達成するため、①日本人に適合したCKDの検査、診断、治療、予防法を確立する、②一般医療スタッフに対しCKD対策の重要性の認識を高めCKD診療の標準的考え方の普及活用を促進する、③CKD対策の重要性につき行政関連医療機関、健診機関、報道機関などに対し啓発活動を行い総合的CKD対策の普及と活用を促進する、④一般市民に対して生活習慣病とCKD対策の重要性について啓発広報活動を行う、⑤上記事業達成のため広範な協力体制を構築する、の5つの対策を掲げている。

日本慢性腎臓病対策協議会  
(J-CKDI)

Japan Association of  
CKD Initiative : J-CKDI

賛同団体	日本医師会、日本内科学会、日本糖尿病学会、日本循環器学会、 日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日本痛風・核糖代謝学会、 日本肥満学会、日本泌尿器科学会、日本臨床腎移植学会、 日本小児腎不全学会、日本腎不全看護学会、日本薬剤師会、 日本腎と薬剤研究会、日本人間ドック学会、日本臨床衛生検査技師会、 日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、日本臨床検査自動化学会、 日本病態栄養学会、日本栄養改善学会、日本病院薬剤師会、 日本産科衛生学会、全国腎臓病協議会、NPO法人腎臓サポート協会
オブザーバー	日本腎臓財団、NPO法人腎臓病早期発見推進機構

表1 JCKDI賛同団体とオブザーバー

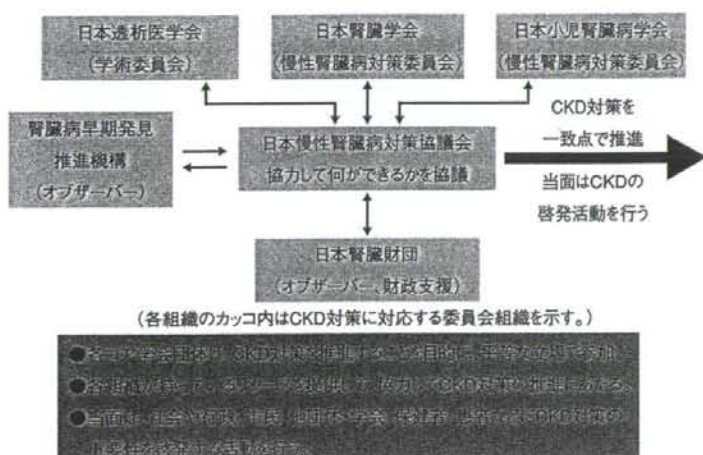


図1 日本慢性腎臓病対策協議会とコア組織との関係 (文献2より引用)

## 啓発活動

CKDへの認識は全世界で広まっており、国際腎臓学会(ISN)と国際腎臓財団連合(IFKF)とが毎年3月第2木曜日をWorld Kidney Dayと定めた。2007年は3月8日に第2回World Kidney Dayが全世界で開催され、それに併せて3月11日に中央企画として東京でイベント“ストップ・ザ・腎不全”を開催した。その会においては日本医師会関連学会、行政、健診機関、報道関係者などを招待し、それと併せてCKDの疫学、医療経済的側面からみたCKD、CKDの診療の各講演をマスコミなどを通じてアピールした。その後、日本医師会、日本糖尿病学会、日本循環器学会、日本高血圧学会、人間ドック学会、腎と薬剤研究会の各代表が参加したパネルシンポジウムが行われ、か

World Kidney Day

かりつけ医との病診連携やCKD対策推進のための学際的な協力体制の構築に向けた取り組みが話し合われた。CKD患者の予後と生活の質改善のための行動宣言が出されて閉幕した。2008年3月9日には第3回WKDに併せた啓発イベントを開催した。なおいっそうの関係団体との連携を図る。それに併せて現在検尿キットの一斉配布イベントも行った。

日本腎臓学会50周年の記念事業とも協力して地方企画として講演会、医師会講演会などを行った。企業や医師会による講演会などをCKD対策の重要性を広報する好機として捉え、CKDに関する教育スライドを作成し、講演会での利用がなされた。

広告特集などマスメディアを活用してCKDの広報活動を行っている。2007年4月4日にはCKDプレスセミナーを行い、医療専門メディアだけでなく一般メディアに対してもCKDの概念や重要性について訴えた。その結果各種新聞報道やテレビでの健康番組においてCKDを取り上げる回数も増えてきている。

また日本慢性腎臓病対策協議会の活動を幅広く知ってもらうためにCKDニュースを発行し日本腎臓学会・透析医学会の各総会で会員に配布を行った。

なおJ-CKDIは参加各学会および日本腎臓財団とは別個のいずれからも独立した協議会であり、CKD対策を参加各組織の合意に基づき一致点で推進するものとする(図1)。この広範な協力体制を構築するために表1の団体と協力を行っていく。なかでもCKDとの関わりが強い循環器学会、糖尿病学会と高血圧学会とは今後共同作業を含めて連携を深めて対応していきたいと考えている。またホームページの開設を行い、より多くの窓口をもって活動を続けていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) 菱田 明. 日本腎臓学会としての慢性腎臓病(CKD)対策-慢性腎臓病対策小委員会設立の経緯と意義. 日腎会誌 2006; 48(8): 688-91.
- 2) 横野博史, 安田宣成, 松尾清一. 日本における慢性腎臓病(CKD)対策の課題. 日腎会誌 2006; 48(8): 711-3.

## ●腎と脂質研究会報告②

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) の概要武曾 恵理<sup>1)</sup>・斉藤 喬雄<sup>2)</sup>・腎と脂質研究会

## はじめに

巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FGS) は突発性のネフローゼ症候群を呈し, 微小変化型 (minimal change type nephrotic syndrome : MCNS) かと思われる症状であるが, ステロイド抵抗性であり, 病理学的には部分硬化を呈する。その発症機序として, ①糸球体基底膜の蛋白透過性を制御する何らかの液性要因, ②糸球体内の圧が上昇し腫大を伴う糸球体高血圧症をきたす血行動態的異常, ③薬剤中毒などの症例にみられる上皮細胞障害, ④ネフローゼに伴う急速に増悪する高脂血症などの関与が考えられている。その予後は, ネフローゼ症候群を呈する者は極端に悪く, 10 年で半数が腎死に至る<sup>1)</sup>。近年④の高脂血症に対し, LDL アフェレシスが一定の効果をあげている。

## Lipid nephrotoxicity

ネフローゼ症候群に伴う重症の高脂血症の発現機序には, 低アルブミン血症に伴うアポ蛋白の肝臓における過剰産生, 肝臓での LDL レセプター発現の減少による処理の遅延, 糸球体からの LDL 処理酵素であるリポ蛋白リパーゼ (LPL) の消失などが考えられている。以前はその組織障害性については注目を集めなかったが, FGS の硬化病変には泡沫細胞 (foam cell) やマクロファージに加えてアポ蛋白の集積も認められ, これらは動脈硬化における粥状硬化病変への高脂血症の関与に匹敵すると考えられる<sup>2)</sup>。長期にわたるネフローゼをきたした本症の間質には泡沫細胞の集積がしばしば認められ, これらは間質のマクロファージ様細胞が脂肪を貪食した像であり, 脂質の組織障害性は腎



図 1 Lipid nephrotoxicity

<sup>1)</sup>(財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科<sup>2)</sup>福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

表1 LDLアフェレシス治療直後と2年目での予後

## 1) 治療直後

	症例数	尿蛋白<3.5g/日 血清アルブミン>3.0g/dL	尿蛋白<3.5g/日 血清アルブミン<3.0g/dL	尿蛋白>3.5g/日 血清アルブミン<3.0g/dL
LDLアフェレシス群	17	8 (47%)	4 (24%)	3 (18%)
ステロイド単独療法群	10	2 (20%)	1 (10%)	6 (60%)

## 2) 2年後

	症例数	完全寛解または 不完全寛解I型	不完全寛解II型	ネフローゼ症候群
LDLアフェレシス群	17	13 (76%)*	2 (11%)	2 (11%)
ステロイド単独療法群	9	2 (22%)	2 (22%)	5 (55%)

\*:  $p < 0.05$ 

表2 FGSにおけるLDLアフェレシスの効果発現機序

脂質 (LDL, VLDL, oxLDL) 吸着による効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ oxLDL 吸着によるマクロファージ刺激の軽減</li> <li>・ マクロファージ機能の正常化</li> <li>・ 炎症性サイトカイン・ケモカインの低下</li> </ul>
硫酸デキストランによる病原因子の吸着効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 各種凝固因子の低下</li> <li>・ 血管収縮性エイコサノイドの低下</li> <li>・ 血管透過性亢進液性要因の吸着</li> </ul>
薬剤反応性の改善作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ステロイド反応性の回復</li> <li>・ シクロスポリンの細胞内取込み促進</li> </ul>

全体に及んでいることが推測される。実際、腎における高脂血症の毒性は図1に示すように糸球体のみならず、間質、尿細管、血管と多岐に及ぶ。

## FGSに対するLDLアフェレシスの効果

筆者らは1カ月のステロイド療法に無効のFGS 17例にLDLアフェレシスを施行し、ステロイド単独療法10例とその効果や寛解導入率を比較したところ、LDLアフェレシスを施行した17例中8例に血中蛋白正常化を伴う尿蛋白減少、4例に尿蛋白のネフローゼ範囲からの離脱が得られ、これはステロイド単独療法群のそれぞれ2例および1例に比し有意に良好な結果といえた。さらに重要なことは尿蛋白をネフローゼ症候群の範囲である3.5g/日以下に減少

させるのにステロイド単独療法群に比べ、LDLアフェレシス群では顕著に短く、また長期予後も良好であった(表1)<sup>3)</sup>。これらの結果を得て難治性ネフローゼ症候群を呈し、3ヵ月間に12回を限度としてLDLアフェレシスを施行することが健康保険で認められた。「腎と脂質研究会」が中心となって行った1999年以降のLDLアフェレシスを施行した報告例94例のサーベイで、治療2年後の(完全寛解+不完全寛解I型)導入率はFGS症例で62%、MCNS症例で95%、5年後ではFGS症例で87%、MCNS症例で80%に達した<sup>4)</sup>。

## 効果発現機序

FGSにおけるLDLアフェレシスの効果発現機序を表2に示す。このうちステロイドやシク

表 3 効果発現の背景要因は何か

①ネフローゼ症候群の病期
②年齢
③腎障害の程度 (糸球体硬化度, 尿細管障害度, Selectivity Index など)
④凝固系マーカー TAT 値
⑤ネフローゼ症候群発症から LDL アフェレシス治療導入までの期間
⑥治療頻度
⑦併用薬剤 (ステロイド, シクロスポリン)

表 4 対象者の選択

選択基準	①ネフローゼ症候群判定基準, 難治性ネフローゼ症候群判定基準を満たし, ②「巣状糸球体硬化症の治療指針」を参考に担当医師の判断により LDL アフェレシス治療が導入される患者 (FGS のみに限定しない)
対象者の人数	選択基準を満たす全症例を対象者とする, 200 例以上を目指す。
調査期間	調査期間 : 2007 年 1 月~2010 年 12 月 (4 年間) 対象者登録期間 : 2007 年 1 月~2008 年 12 月 (2 年間) 追跡期間 : 2 年間

表 5 調査の方法

研究の種類	多施設共同の中央登録方式による前向き臨床コホート研究
デザイン	(1) LDL アフェレシス治療期間中のシクロスポリン併用による長期治療効果への影響を評価するためのデザイン I 群: LDL アフェレシス治療期間中にシクロスポリン併用のないもの II 群: LDL アフェレシス治療期間中にシクロスポリン併用のあるもの (2) ネフローゼ症候群と診断されてから LDL アフェレシス治療導入されるまでの期間による長期効果への影響を評価するためのデザイン I 群: 1 ヶ月未満 II 群: 1 ヶ月以上~3 ヶ月未満 III 群: 3 ヶ月以上~6 ヶ月未満 IV 群: 6 ヶ月以上 (3) LDL アフェレシス治療導入時の被験者の腎組織障害の程度による長期治療効果への影響を評価するためのデザイン I 群: 軽度 II 群: 中度 III 群: 重度
対象者の登録方法	POLARIS 調査班事務局 (以下事務局) に対し, 対象者の登録を申請する。
対象者の登録	担当医師は, 対象者が選択基準に適合していることを確認のうえ, 文書にて研究参加の同意を取得の後, 登録を開始する。

表 6 評価項目

1) 主要調査項目	臨床症状の改善度 (指標: 完全寛解+不完全寛解 I 型の比率)
2) 副次的調査項目	治療効果に影響を及ぼすと推定される因子と臨床症状改善度の相関 ①ネフローゼ症候群の病期 ②年齢 ③腎障害の程度 ④糸球体硬化度, 尿細管障害度 ⑤凝固系マーカー TAT 値 ⑥LDL アフェレシス治療時併用薬剤 (シクロスポリン) ⑦LDL アフェレシス治療導入までのネフローゼ期間
【倫理・インフォームドコンセント・個人情報保護】	・ヘルシンキ宣言の遵守 ・調査計画書の遵守 ・倫理委員会承認 ・説明と同意取得 ・個人情報の保護

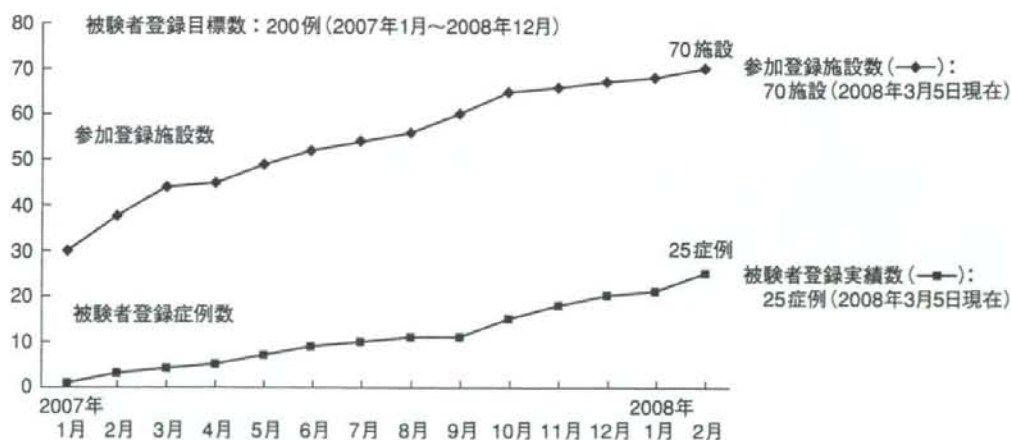


図 2 POLARIS 調査進捗状況

ロスボリン (CsA) など薬剤反応性改善については, ステロイドへの感受性改善で治療期間短縮とステロイド使用量の減量が期待でき, CsA 治療に抵抗性の症例では LDL アフェレシス施行により, CsA の細胞内取込みが改善し, 投与量の変更なく寛解導入が得られている。

#### 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシス治療の長期効果に関する前向き調査

以上の結果を受け, LDL アフェレシス治療全例の前向き調査 (Prospective Observational Sur-

vey on the Long-term effects of the LDL-Apheresis on the Drug Resistant Nephrotic Syndrome: POLARIS) を計画し, 2007 年 1 月より調査を開始した。調査の目的は, 表 3 のような効果発現の要因を明らかにすることである。調査対象は, ネフローゼ症候群判定基準, 難治性ネフローゼ症候群判定基準 (厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班報告) を満たし, 「巣状糸球体硬化症の治療指針」を参考に担当医師の判断により LDL アフェレシス治療が導入される全症例である (表 4)。調査法は表 5 に示



すように、中央登録方式、前向きコホート研究とし、登録期間 2 年間、フォロー期間 2 年間、計 4 年間調査する。主要調査項目は臨床症状改善度とし、患者背景、治療条件、併用薬剤などの相関も調査する (表 6)。これにより、FGS を中心とする難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの効果がより客観的に評価されることが期待され、多くの施設の参加を希望する。2008 年 3 月 5 日までの調査では図 2 に示すように順次施設、症例ともに増えているが、やはり医師からの問い合わせが必要で、多くの参加を望むところである。

(詳しくは「腎と脂質研究会」ホームページ内の web サイト <http://www.jskl.org/> を参照されたい。)

## 文 献

- 1) 堺秀人ほか、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 難治性ネフローゼ症候群 (成人例) の診療指針 平成 13 年度までの調査研究より。日腎会誌 2002;44(8):751-61.
- 2) Diamond JR, Karnovsky M. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988;33(5):917-24.
- 3) Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, et al, K-FLAT Study Group. Significantly rapid relief from steroid resistant nephrotic syndrome by LDL-apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001;89(4):408-15.
- 4) Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007;67(6):341-4.