

200918028A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

腎性インスリン抵抗性症候群に基づく慢性  
腎臓病新規治療戦略の確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 裕

平成22(2010)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

腎性インスリン抵抗性症候群に基づく  
腎臓病新規治療戦略の確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 裕

平成 22 (2010) 年 5 月

## 目 次

I. 平成21年度総括研究報告	
腎性インスリン抵抗性症候群に関する研究-----	1
伊藤 裕 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 (資料1および2) 慶應義塾大学医学倫理委員会提出の申請書	
II. 平成21年度分担研究報告	
1. 腎性インスリン抵抗性症候群の臨床的意義に関する研究-----	35
脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 水口 斉 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
2. 腎性インスリン抵抗性症候群におけるアルドステロンブロッカーの効果に 関する研究 -----	39
水口 斉 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
3. 腎性インスリン抵抗性症候群の発症機序に関する基礎的検討に関する研究 -----	43
水口 斉 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
III. 研究成果の刊行に関する一覧 -----	57
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	59

# I. 総括研究報告

## 腎性インスリン抵抗性症候群

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 伊藤 裕

研究要旨 CKD (Chronic Kidney Disease, 慢性腎臓病) と IR (Insulin Resistance, インスリン抵抗性) の関連は、以前より RIRs (Renal Insulin Resistance syndrome, 腎性インスリン抵抗性症候群) として認識されている。しかしながら、その正確な発生機序の解明には至っていない。そこで、今回、当院腎臓内科外来通院中の 186 名の患者に対して臨床研究をおこなった。HOMA-IR と eGFR との負の相関が認められ、RIRs の存在が確認された。血中アルドステロン濃度は eGFR に対しては負の相関を認め、空腹時 IRI および HOMA-IR に対しては正の相関を認めた。重回帰分析においても、血中アルドステロン値は独立した CKD における IR の調節因子であり、さらにはミネラルコルチコイドレセプターアンタゴニストであるスピロラクトン投与の介入試験にて CKD における IR は改善した。以上の横断研究および介入試験により、RIRs の発生機序にアルドステロンが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。ミネラルコルチコイドレセプターアンタゴニストは CKD において RIRs およびそれに伴う心血管イベントを抑制する治療戦略となりうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

IR は、あらゆるインスリン濃度において、インスリンの生物学的効果が低下した病態と定義される。IR は、肥満や高血圧含めて様々な病態で認められる。そして IR は CKD 患者にても存在することが報告されている。CKD 患者に認められる IR は、インスリン分泌異常、高インスリン血症および耐糖能障害によって引き起こされると考えられている。近年の報告では、この CKD に伴う IR を RIRs (renal insulin resistance syndrome) として、CKD における心血管病 (CVD, cardiovascular disease) の合併を引き起こす病態としてとらえている。インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症は動脈硬化、心血管病の独立したリスクファクターであるといわれており、その機

序としては内皮障害作用および交感神経系の亢進が想定されている。つまり、RIRs は、CKD 患者における心血管病リスク上昇を説明する基盤病態である可能性が示唆される。

いくつかの RIRs の発生機序が提案されている。具体的にはタンパク異化による尿毒症物質、ビタミン D の欠乏、代謝性アシドーシス、貧血、炎症、カヘキシーなどがあげられる。これらの因子はインスリン標的臓器において、インスリン刺激によるグルコース処理を妨害する。腎臓は、グルコース代謝にとって重要な臓器であるので、腎障害それ自体で、インスリン刺激に対するグルコース取り込みは低下するという報告も認められる。蓄積されたエビデンスよりミネラルコルチコイドであるア

ルドステロンも、過剰となると IR を引き起こすことが示されている。アルドステロン濃度と IR の関連は、肥満患者およびアルドステロン症の患者にて報告されてきた。また CKD においては、腎機能が増悪するに従い、血清アルドステロンが上昇したという報告も認められる。つまり、CKD ではアルドステロンが上昇することにより IR が発生する可能性が示唆される訳ではあるが、現在まで CKD における IR とアルドステロンとの因果関係を報告した論文は認められない。

今回の臨床研究で、我々は CKD における IR を、糖尿病をのぞく軽度から中等度の腎機能障害者を対象とし、HOMA-IR およびそのほかの代謝パラメーターを用いて検討した。RIRs におけるアルドステロンの役割を検討するため、我々はさらにミネラルコルチコイドレセプターアンタゴニストであるスピロラクトンによる介入試験を行った。

## B. 研究方法

### a. 研究対象患者

2007 年 4 月～6 月にかけて、我々は当院腎臓内科外来より、208 名の患者を抽出した。その 208 名の患者より、①eGFR が 60ml/min 以下、②病理学的・解剖学的・尿所見より腎機能障害が明らかである、の①か②のどちらかを満たす症例を CKD とした。合計 186 名の CKD 患者が今回の研究対象となった。78.3%の患者が高血圧であり降圧剤を内服していた。糖尿病患者および血液透析患者、腹膜透析患者は今回の臨床研究では除外された。空腹時血糖が 125mg/dl 以上かグリコアルブミンが 16%以上である場合に糖尿病と診断された。全ての臨床研究行為は、それぞれの患者よりインフォームドコンセントを取得し行った。

### b. 採血・検尿サンプル

全ての検体は、一晩禁食後の空腹時で採取された。血中インスリン濃度は免疫酵素学的に ELISA 法でインスリンのモノクローナル抗体を用いて測定し、測定した値を immunoreactive insulin (IRI)とした。インスリン感受性は Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR, plasma insulin (mU/L) x fasting plasma glucose (mg/dl)/405)で評価した。HOMA-IR はグルコースクランプテストで得られるインスリン抵抗性の指標と非常に良い相関が得られるとされており、大規模臨床研究や、違ったポピュレーション間の臨床研究においてインスリン抵抗性を評価する際に適していると考えられている。GFR は、日本のポピュレーションに適合させた MDRD 式により、 $eGFR = 194 \times (\text{serum creatinine in mg/dl})^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times (0.739 \text{ for women})$ として評価した。CKD 患者は stage1 (eGFR  $\geq$  90 ml/min)が 5 名、stage2 (90 ml/min  $>$  eGFR  $\geq$  60 ml/min)が 89 名、stage3 (60 ml/min  $>$  eGFR  $\geq$  30 ml/min)が 78 名、stage4 (30 ml/min  $>$  eGFR  $\geq$  15 ml/min)が 6 名、stage5 (15 ml/min  $>$  eGFR)が 8 名であった。

### c. MR アンタゴニストによる介入試験

RIRs の病態に対するアルドステロンの影響を検討するために、MR アンタゴニストであるスピロラクトンを 1 日 25mg、RIRs 患者へ投与した。下記選定基準を満たした患者をスピロラクトン投与群とコントロール群に振り分けた。

選定基準は①CKDstage2 もしくは stage3 であること②HOMA-IR の値が 1.6 以上であること③アルドステロン血中濃度が 200pg/ml 以上であること、の①～③全てを満たすことである。選定基準を満たす症例が 12 症例あり、6 症例がスピロラクトン投与群、6 症例がコントロール群に分けられた。コントロール群

は研究開始前の内服が継続となり、スピロラクトン群には研究開始前の内服にスピロラクトンが追加された。介入試験は、4 ヶ月行われ、介入前後で各パラメータの比較を行った。

d. 解析方法

各パラメーターどうしの相関は、単回帰分析および重回帰分析にて行った。スピロラクトンの介入試験では、介入前後のそれぞれのパラメーターの% change をコントロール群とスピロラクトン投与群にて比較した。検査結果は、平均値±標準誤差で示し、分散分析で比較した。P 値が 0.05 以下の場合に統計学的に有意と判断した。統計学的解析は、StatView J-4.5 statistical software (Abacus Concepts) を用いた。

C. 研究結果

a. 本研究の患者背景

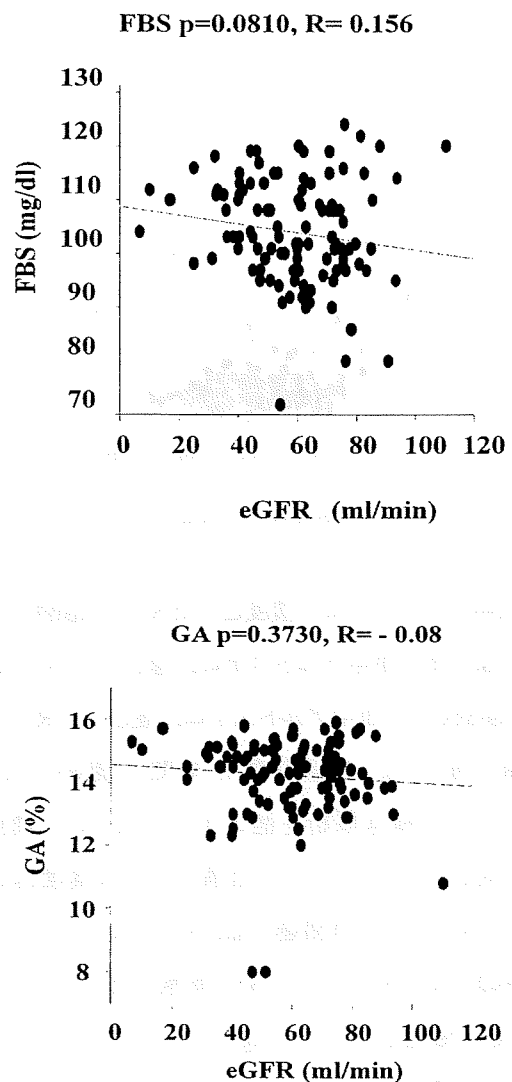
今回の臨床研究における、CKD 患者背景は (table1、報告書の最後尾に示す) のとおりである。CKDstage が進行するに従い、空腹時 TG 濃度は増加傾向であり、空腹時の IRI は、FBS の上昇を伴わず有意に増加している。このことは、CKD におけるインスリン抵抗性の存在を示唆している。さらに、CKD stage が進行するに従い、HOMA-IR の値は有意に上昇している。血清カリウム濃度の上昇は各ステージで変化を認めなかったが、アルドステロンの血中濃度は、CKDstage が進行するごとに上昇傾向である。

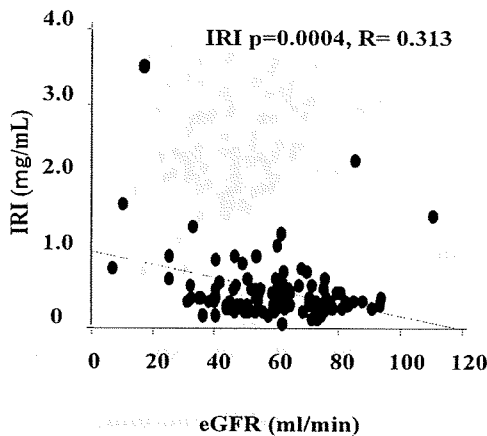
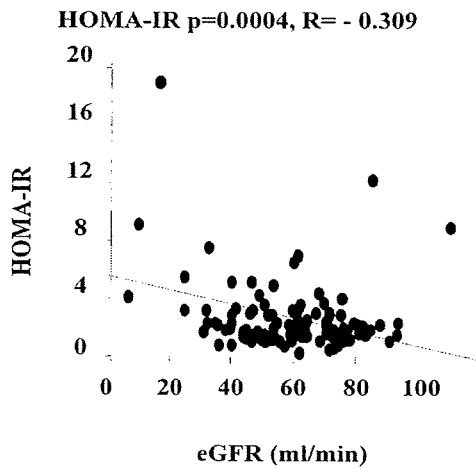
b. eGFR と HOMA-IR および IRI の相関

今回の研究で、腎機能障害とインスリン抵抗性との関連をさらに解明するために、eGFR に対してグルコース代謝の種々パラメーターで単回帰分析を行った。

空腹時グルコースおよびグリコアルブミンは eGFR に対して有意な相関をみとめないものの、空腹時 IRI および HOMA-IR は eGFR に対して有意な相関を認めた。(figure1) 以上のデータより、今回の臨床研究においても CKD 患者において IR が認められること、そして腎機能増悪とともに IR が進行することが確認された。

Figure1.





c. 血中アルドステロン濃度と eGFR との相関

我々は、次に血中アルドステロン値と eGFR との関連を検討した。血中アルドステロン値と eGFR との単回帰分析では、有意な負の相関が認められた。(figure2) 同様な解析を他のアルドステロン調節因子に対して行ったところ、血清カリウム濃度は血中アルドステロンとの関連が認められなかったが、空腹時の ARC および ACTH は有意に血中アルドステロン値と相関していた。(figure2)。これらのアルドステロン調節因子のうち、どの因子が CKD においてもっとも強く血中アルドステロン値を規定しているのかを確かめるため、重回帰分析を行ったところ eGFR

のみが独立したアルドステロン調節因子であることが示された。以上のデータは血中アルドステロン値と eGFR の強い関連を裏付けるものである。

Figure2

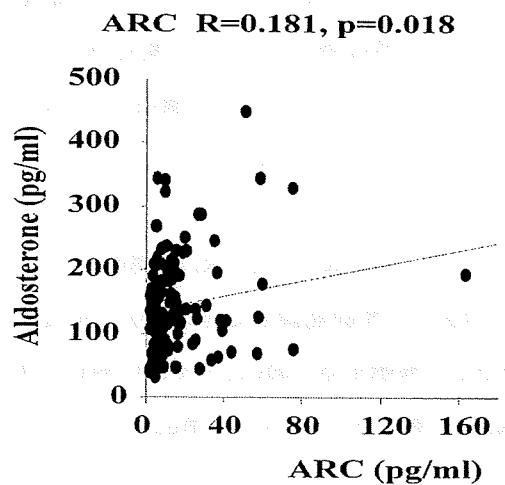
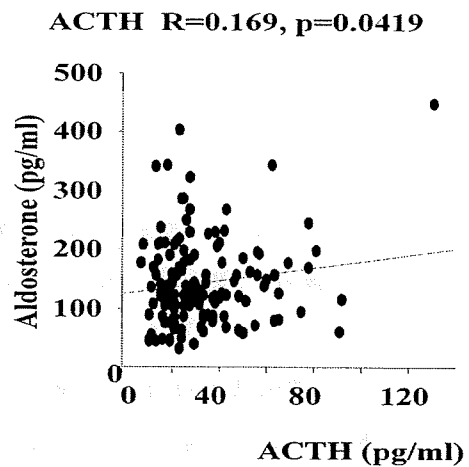
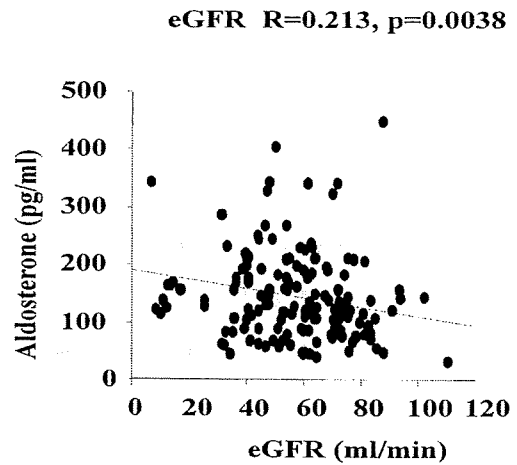
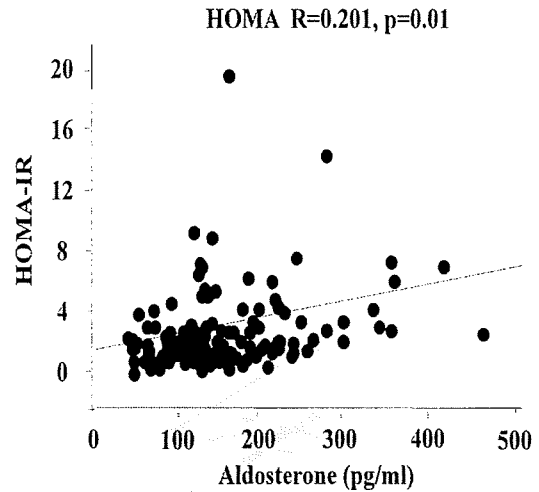
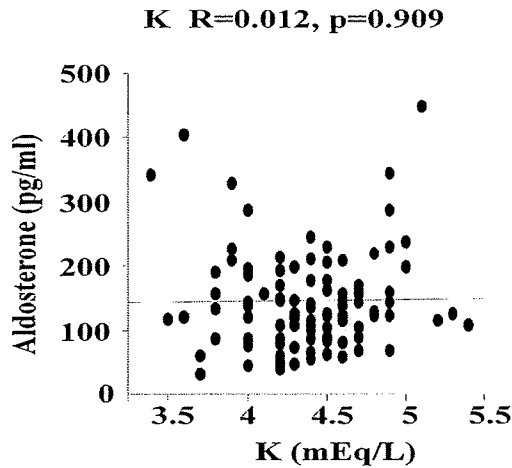


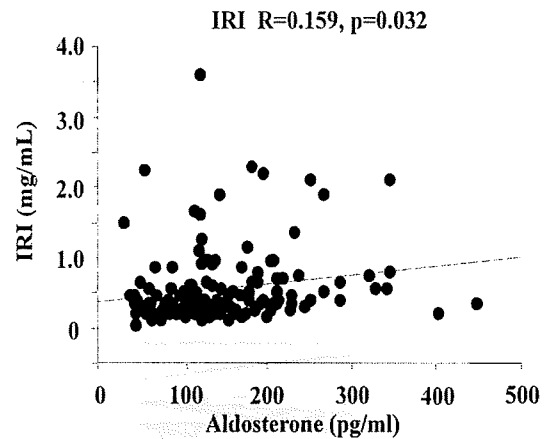


Figure3



d. HOMA-IR と血中アルドステロン濃度との相関

腎機能障害が進行すると、血中アルドステロン値は上昇し、一方でIRも進行する。以上の事実は、CKDにおいては、上昇した血中アルドステロン値がIRを引き起こしている可能性を示唆するものである。CKDにおけるIRとアルドステロンとの関連を明らかにするために、アルドステロンと糖代謝パラメータとの単回帰分析を行った。血中アルドステロン値はHOMA-IR および IRI とに正の相関を認めた。(Figure3)CKDにおいてHOMA-IRを強く規定する因子を確認するため、HOMA-IRに対し、年齢・血圧・BMIを含む各種パラメーターで重回帰分析を行ったところTG、BMI、eGFRとともに血中アルドステロン値も有意な独立したHOMA-IRの規定因子であることが示された。これらの結果より、CKDにおいてアルドステロンはRIRs発生機序に強く影響している可能性が示唆された。



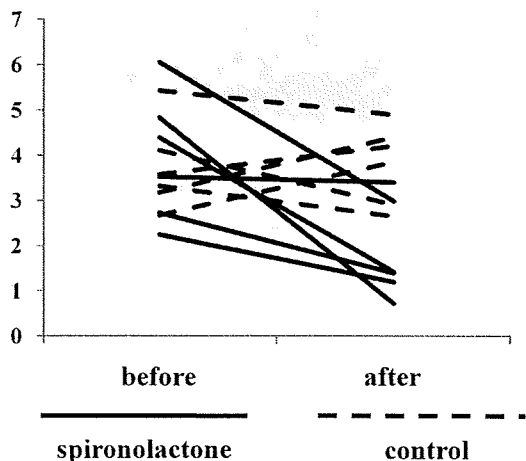
e. アルドステロンブロッカーのRIRs改善作用

CKDにおけるIRに対するアルドステロンの役割をさらに解明するために、MRアンタゴニストであるスピロラクトン投与による介入試験を行った。スピロラクトン投与群とコントロール群との間に各種パラメーターの有意差は認めなかった。(table2、報告書の最後尾に示す)スピロラクトン投与開始から4ヶ月後、スピロラクトン投与群のHOMA-IRはコントロール群に対して有意に低下していた。(Figure4)血清カリウム濃度はスピロラクトン投与群とコントロ

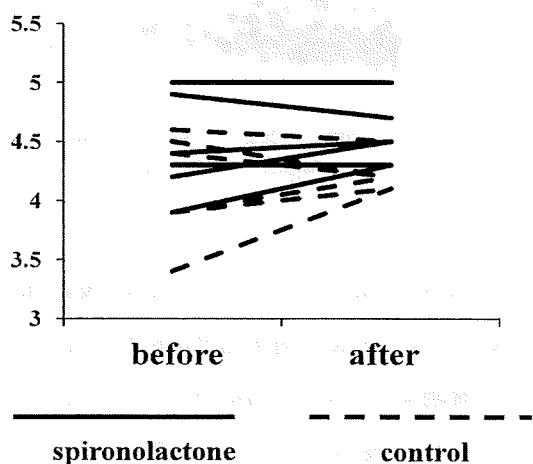
ール群との間に有意な変化は認められなかった。(Figure4)これらの結果より CKD において、アルドステロンは RIRs の発生機序に重要な役割を演じていることが示された。

Figure4

HOMA-IR



K (mEq/ml)



D. 考察

CKD における IR は以前より指摘されており、RIRs として定義されてきた。近年、ベッカーらは CKD ステージが進行するに従い IR が増悪することを報告したが、我々は今回の臨床研究にて、日本の CKD 患者においても同様の結果を得ることが出来た。我々は、また血中アルドステロン濃度が、血清 K の影響を受けずに、CKD における IR の進行に関連しているという結果も得た。MR アンタゴニストであるスピロラク톤は血清 K 濃度の変化なしに RIRs を改善しており、そのことは CKD における IR とアルドステロンとの因果関係を示している。これらの横断研究と介入研究にて血清アルドステロン値は RIRs の発生および進行に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

今回の研究結果は、CKD ステージの進行に伴い血中アルドステロン値が上昇することを示した (table1, figure2)。血中アルドステロン値は、一般的に重要なアルドステロン調節因子と考えられている ARC および ACTH と同様に相関をみとめたが、重回帰分析にて CKD では、ARC および ACTH は血中アルドステロン値の独立した調節因子ではないことが示された。ほとんどの患者は ACE-I もしくは ARB、β ブロッカーなど血中アルドステロン値含めた血中ホルモン値に影響を与えると考えられる薬剤を服用している。以上のことを踏まえる必要はあるが、我々の実験結果は血中アルドステロン値は eGFR と相関し、さらに血中アルドステロン値に対する重回帰分析にて eGFR が有意な独立した調節因子であることを示している。アルドステロンと eGFR

の関連は、糖尿病性腎症患者および非糖尿病性腎症患者において報告が認められる。慢性腎不全において、血中アルドステロン値は変化がないか、もしくは軽度上昇しているというものである。CKD では、血清カリウム値の上昇により、血中アルドステロン値の上昇が認められるという報告も認められる。腎機能障害に伴う、アルドステロンの尿中排泄低下が、血中アルドステロン値の上昇を引き起こすのではという報告も認められる。

アルドステロンと糖代謝との関連は多くの研究により報告されている。原発性アルドステロン症などのアルドステロン過剰状態で、耐糖能障害が引き起こされる原因は、血清カリウムの低下が原因の一つであり、血清カリウムの低下は、膵臓よりのインスリン分泌低下およびインスリン標的臓器のインスリン受容体機能低下を引き起こす。その他アルドステロンは、インスリンシグナルを直接障害するとも考えられている。血管平滑筋細胞において、アルドステロンはプロテアソーム依存性変性による Src および活性酸素刺激を介して IRS-1 (insulin receptor substrate-1) の発現を低下させると報告されている。以上のデータよりアルドステロンはインスリン抵抗性、耐糖能障害の発生機序に影響をあたえると考えられる。今回の臨床研究で明らかのように、CKD においては、stage が進行するに従い、血中アルドステロン値は徐々に上昇し、上昇したアルドステロンがグルコース代謝異常を引き起こすと考えられる。一方、血中アルドステロン値は逆に高インスリン血症もしくは、インスリン抵抗性の状態で上昇するという報告も認められる。近年

の研究にて、脂肪細胞より放出された脂肪酸がインスリン抵抗性の進行に重要な役割を果たしており、さらにはアルドステロン産生を刺激することが明らかにされた。さらにもっとも主要な脂肪酸である酸化リノレン酸もラットの副腎細胞にてアルドステロン産生を刺激することが示された。今回の横断研究で CKD における IR と血中アルドステロン値との間に正の相関を認めたが、アルドステロンブロッカーによる介入試験なしでは、アルドステロンと RIRs の因果関係が不十分と考えられた。そこで我々は、MR ブロッカーであるスピロノラクトンを用いた4ヶ月間の介入試験を行いさらなる検討をおこなった。比較的短期間であるものの、スピロノラクトンは血清カリウムの変化を伴わず、CKD における IR を改善した。このことは、アルドステロンが一つの独立した RIRs の調節因子であることを示している。

RIRs の臨床的な治療価値は以前より指摘されている。RIRs は CKD 患者において CVD のリスクを高める一つの因子となり得る。近年の研究で、末期腎不全患者において IR は心血管病の発症に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。さらに、227 名の非糖尿病性腎症 CKD 患者にたいする7年間の F/U で、インスリン抵抗性が有意に心血管イベントと関連していたという報告が認められる。インスリン抵抗性の状態では、血管内皮細胞障害が動脈硬化を引き起こし、心血管イベントの発症を引き起こす可能性が示唆される。アルドステロンも内皮細胞障害および心肥大の促進因子と考え

られており、上昇したアルドステロン自体も IR とともに心血管イベントを引き起こす可能性が示唆される。

RIRs はまた、それ自体で CKD の進行を引き起こすと考えられ、臨床的に重要な意味を持つ。IR の腎機能に対する影響は、大規模臨床試験にて報告されている。日本における大規模臨床試験である、Hisayama study では、インスリン抵抗性と腎機能障害との間に強い相関が指摘されている。アメリカの大規模臨床試験である、NHANES III でも CKD リスクと高インスリン血症およびインスリン抵抗性の間に強い相関があることが指摘されている。これらの観察研究では、IR が CKD 発生および進行に影響を及ぼしている可能性が示唆されるが、IR が CKD 発症および進行に先行するものなのか、もしくは IR は CKD 発症の結果なのかは、今後検討が必要であると考えられる。多くの臨床試験および基礎実験よりアルドステロンがその繊維化促進および炎症促進作用を介して、腎機能障害を引き起こすことがわかっているが、我々の臨床研究でも CKD の RIRs という病態においてアルドステロンは CKD の進行を引き起こす可能性が示唆される。以上をまとめると、CKD において、CKD stage が進行することにより血中アルドステロン濃度が上昇し、それによって、インスリン抵抗性の発症および腎機能障害が引き起こされるということになる。IR が独立した CKD 進行のリスクであると証明するためには、さらなる研究が必要である。

我々はこの研究をもとに RIRs に対し新た

なる薬剤介入試験を計画した添付の表 3 および表 4 である。現在倫理委員会に申請中である。

#### E. 結論

我々は観察研究、介入研究を通して、RIRs 発症においてアルドステロンが重要な役割を果たしている可能性を示唆する結果を得た。アルドステロンはそれ自体、CVD 発症および CKD 進行のリスクとなるため、RIRs におけるアルドステロン上昇は CKD 進行の主要な因子である可能性が示唆される。アルドステロンブロッカーは、CKD において RIRs および心血管病を抑制する有効な治療戦略である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

#### 2. 学会発表

脇野修、他；慢性腎臓病(CKD)に伴うインスリン抵抗性(IR)におけるアルドステロンの役割、大津、日本高血圧学会、2009 年

#### H. 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

Table 1

Characteristics of the study participants classified into 5 CKD stages

Parameter	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4 & 5
n	19	89	78	14
Age	53.4±3.8	61.1±1.8*	66.1±1.7**	72.6±1.7**
BMI	23.6±0.76	22.2±0.52	23.6±0.46	22.7±1.0
Systolicbloodpressure (mmHg)	128.9±3.7	133.4±1.6	135.5±1.3	137.1±1.8
Diastolicbloodpressure (mmHg)	73.0±2.2	76.1±1.2	78.3±1.4	76.1±1.9
eGFR(ml/min/1.73m2)	106.1±3.2	72.3±1.0**	45.7±1.1**	17.6±2.2**
Hb (g/dL)	13.1±0.16	13.4±0.17	13.3±0.21	11.5±0.51**
LDL-C	121.1±6.4	123.9±4.3	112.9±1.4	115.4±11.5
TG	95.6±9.5	135.5±10.4	131.9±13.1	164.4±29.9
FBS (mg/dL)	101.1±3.4	103.4±2.1	106.7±2.4	108.0±2.7
IRI	8.38±0.79	9.98±1.1	10.87±1.7*	19.07±4.6*
HOMA-IR	2.17±0.21	2.63±0.31	3.00±0.54*	5.06±1.25**
Aldo (pg/ml)	131.5±9.1	130.8±9.4	156.2±10.7	168.2±8.925
K (mEq/L)	4.14±0.18	4.39±0.15*	4.36±0.15*	4.60±0.22*

\*;p<0.05 vs. stage 1    \*\*;p<0.01 vs. stage 1

Table 2

Basic characteristics of the study participants in intervention group and control group

Parameter	Intervention	control	
n	6	6	
Age	63.5±5.2	55.2±9.5	NS
BMI	23.3±0.9	21.8±1.3	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	136.4±3.7	130.0±6.5	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.4±6.2	74.8±4.2	NS
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	72.3±8.6	60.6±9.6	NS
Hb (g/dL)	14.5±0.58	13.5±0.64	NS
LDL-C	116.3±8.3	123.6±10.7	NS
TG	108±5.6	118.4±4.8	NS
FBS (mg/dL)	119.6±9.7	104.6±4.6	NS
IRI	13.6±1.9	12.0±1.7	NS
HOMA-IR	3.96±0.57	3.61±0.49	NS
Aldo (pg/ml)	261.7±39.3	288.7±30.3	NS
K (mEq/L)	4.60±0.17	4.37±0.22	NS



ており、その患者数を考慮すると重要な疾患であると考えられる。さらに近年、CKD が心・血管障害 (cardio vascular disease, 以下 CVD) の重要なリスクであることが多くの疫学データで証明され、CKD の管理は患者の予後を大きく左右すると考えられる。今回、我々が注目したのは腎性インスリン抵抗性症候群 (Renal Insulin Resistance Syndrome、RIRs) と呼ばれる病態で、CKD においては早期より、インスリン抵抗性 (Insulin Resistance, 以下 IR) が存在するというものである。IR はそれ自体で腎機能障害の進行、さらには心血管障害 (cardio vascular disease, 以下 CVD) を引き起こすことが知られており、CKD と IR の間で悪循環が形成され、病態が進行している可能性が示唆される。われわれの臨床研究では、RIRs の発症機序にアルドステロン (アルドステロンは、塩分の貯留により体液を保持し、血圧を保つ働きのあるホルモンです。体には大変重要なホルモンであります。が、過剰なアルドステロンは動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞を引き起こす原因ともなります。) が関与する可能性が示唆されており、CKD 患者へのアルドステロンブロッカーであるスピロラクトン投与では有意な IR の改善を得ている。今回我々は、新規のアルドステロンブロッカーであるエプレネロンの RIRs に対する効果の検討を当院外来患者において検討する臨床研究を計画した。

#### 4.2 研究協力者の人数

当院外来患者の中からエプレネロン投与群 40 名、対照群 40 名を確保する。

#### 4.3 実施期間

組み入れ期間として、倫理審査許可日～1年間、患者の同意が得られた時点でエプレネロン投与を開始し、実施期間は投与開始より3年とする。投与開始後4～6ヵ月でHOMA-IRの改善の確認を行い、3年後にCVDリスクをコントロール群と比較する。

#### 4.4 実施場所

慶應義塾大学病院腎内分泌代謝外来

### 5 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細

#### 5.1 選定基準 (13.4 に詳述する場合は概要を記載)

アルドステロンブロッカー、エプレネロンの投与に関して；倫理審査許可日～1年間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診した外来患者より①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl 以下③K 5.0mEq/l 以下④血中Ald 200 以上⑤HOMA-IR 1.6 以上、の5つの項目を満たす症例を抽出し (臨床試験開始より3ヵ月前までの採血で安定して上記項目を満たす症例を抽出する)、各症例に臨床研究の説明を行い、同意が得られた症例につきエプレネロン投与を行う。上記採血データは、エプレネロン投与により生じる副作用が重篤となり研究協力者に不可逆的な後遺症が生じることのないように選定基準は決定した。

#### 5.2 依頼方法

外来患者のデータよりエプレネロン投与の対象となる症例を抽出後、患者の外来受診日に依頼内



容の詳細を記載した用紙及び同意書を持参し、患者に研究の重要性・患者本人に対するメリット・デメリットを含めて十分な説明を行う。承諾された患者に関しては、当日よりエプレネロン (25mg) 投与をおこなう。さらにインターネットで本臨床試験の内容を連絡先を含めて公表する。

### 5.3 協力の詳細

糖尿病患者を除外するため、カルテにて病歴の確認、内服の確認を行う。研究に協力していただく患者には、検査として検尿（量としては 10ml 程度、臨床試験実施前に一度採尿し、以後投与開始後可能であれば、2 カ月毎に検尿を行う）と採血（15ml 程度、臨床試験実施前に一度採血し、最初の 4 か月までは 1 カ月毎採血、その後は 2 カ月毎に検尿を行う）、さらに承諾が得られた患者に対してはグルコースクランプを受けていただき、その後、エプレネロン (25mg) の内服を継続していただく。

## 6 計画が準拠する倫理ガイドライン

「ヘルシンキ宣言」、および、

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

■ 臨床研究に関する倫理指針

疫学研究に関する倫理指針

その他（

）

## 7 研究協力者への危険性とそれへの対処方法、協力者の利益、および社会的な危険性と利益の予測

研究協力者に対する危険性としては、エプレネロンに関しては、高カリウム血症である。血清カリウム値が 0.5mEq/L 以上上昇する、もしくは絶対値として 5.5mEq/L を超える場合はエプレネロン投与中止とする。研究協力者の利益としては、我々の想定する、CKD における RIRs をブロックすることにより、CKD の進行及び、CVD の発症を抑制出来る可能性があることである。社会的な危険性としては、現在のところ適応外である薬剤投与であることから、副作用が重篤になり、研究協力者に不可逆的な後遺症が生じた場合に社会的な問題となる可能性がある。もし副作用が出現した場合は速やかに医療の提供を無償で行う。実施医師本人も医療保険に加入し保障に対応する。一方社会的な利益としては、今回の薬物投与で CKD の進行および、CVD の発症が抑制できるのならば、そのまま CKD に対する新しい治療戦略となると考えられ、末期腎不全移行による維持透析導入患者の減少、CVD 患者の減少による医療費削減が可能となることである。薬剤費は、研究費で支払うため、自己負担もなく、混合診療にもならない。

## 8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）

全例において登録番号による連結可能匿名化の後にデータが移動されるので、個人情報は保護される。また、学会発表、論文発表の場合も、個人情報は一切記載せずに報告がなされるので、個人情報は保護される。すべての臨床データのファイルは暗号化可能 USB メモリーに入れて管理し、HDD にコピーすることはしない。匿名化の対応表は情報管理者が USB メモリーに入れて鍵のかかる場所に保管する。

9 研究協力者に理解を求め同意を得る方法（説明書および同意書を添付）

9.1 インフォームド・コンセントを受けられない協力者（未成年等）が必要な場合の理由  
適格基準が20歳以上であるため、該当しない。

9.2 研究実施前に提供された試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、関連指針への適合性  
該当しない。

9.3 他の研究実施機関から試料等の提供を受ける場合のインフォームド・コンセント  
（説明書および同意書を添付）  
該当しない。

## 10 研究資金の調達方法

研究資金としては、2009年度の厚生労働科学研究費補助金をすでに得ている。薬剤費は研究費で支払われる。

混合診療の可能性 有 ・  無

## 11 研究終了後の試料等の扱い

### 11.1 試料等の廃棄方法、匿名化の方法

今回の臨床研究の試料としては、血液・新鮮尿があるが、双方とも通常の外来で施行している既存の臨床検査の検体であり、検査終了後、臨床検査室で通常の方法で破棄される。臨床データを学外に報告する場合は、全例において登録番号による連結可能匿名化の後にデータが移動されるので、個人情報保護される。

### 11.2 試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

試料の保存は行わない。

### 11.3 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名、匿名化の方法

該当しない。

————— 以下は該当する研究のみ記入 —————

## 12 遺伝子解析研究における配慮

### 12.1 遺伝情報の開示に関する考え方

該当しない。

## 12.2 遺伝カウンセリングの体制

該当しない。

### 1 3 研究計画の詳細(疫学手法を用いて解析する研究の場合)

#### 13.1 研究目的

CKD における IR いわゆる RIRs をブロックすることで、CKD の進行および CKD に伴う CVD 発症の抑制効果を検討する。

#### 13.2 研究デザインのタイプ

(無作為化比較試験(RCT)、非無作為化比較試験、症例対照研究、時間断面研究等)

##### 無作為化比較試験

#### 13.3 結果(アウトカム)と原因(曝露)に関する指標

##### 13.3.1 結果(アウトカム)の指標

エプレネロン投与では、短期的(4ヵ月～6ヵ月)には、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR の改善もしくはグルコースクランプ法における MCR (glucose metabolic clearance rate) の改善。長期的(5年)には、CKD の進行(eGFR・尿中  $\alpha$ 1ミクログロブリンで比較)および CVD 発症率で比較する。採血、検尿のスケジュールは 5.3 に記載済みであるが、項目としては採血では、HbA<sub>1c</sub>、脂質、Ald、電解質、Crをおこなう。CVD 発症の定義としては、心電図、カテーテル検査もしくは心筋シンチで新しく病変を認めたものと定義する。

##### 13.3.2 原因(曝露)の指標

<5.1 選定基準>で示した条件で患者を抽出し、外来で説明した順に薬剤投与群、プラセボ群(コントロール群)をくじ引きで振り分ける。

##### 13.3.3 結果に影響する可能性のある因子(交絡要因)に対する配慮

(交絡要因情報の種類・収集法、予測される交絡要因の調整法、等)

無作為化比較試験であり、交絡要因の影響は少ないと考えられるが、結果収集後も、交絡要因の可能性のある項目(HOMA-IR に関しては、BMI、年齢、性別、血圧、K などが交絡因子と考えられる。また CVD 発症に関しては、喫煙、BMI、脂質、家族歴、年齢、血圧などが交絡因子と考えられる。)をそれぞれ介入群、プラセボ群の間で統計学的に比較する。

#### 13.4 研究対象者

##### 13.4.1 研究対象者となる可能性のある集団の全体

2009年から2012年の3年間に当院腎臓内分泌代謝外来に通院する患者

##### 13.4.2 取込(採用)基準(比較群についても記載)

エプレネロン投与に関して；倫理審査許可日～1年間の間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診

した外来患者より①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl 以下③K 5.0mEq/l 以下④血中 Ald 200 以上⑤HOMA-IR 1.6 以上、の 5 つの項目を満たす症例を抽出し、各症例に臨床研究の説明を行い、同意が得られた症例につきエプレネロン投与を行う。血圧に関しては、血圧コントロール不良群 (BP >150/・)、もしくは血圧低値 (BP <120/・) は除外する。

#### 13.4.3 除外基準 (比較群についても記載)

上記(13. 4. 2)を満たさない患者は除外する。プラセボ群に関しては、上記(13. 4. 2)を満たすものの中から、薬剤投与群とくじ引きにより選定する。

#### 13.4.4 サンプル数およびその算出根拠

80 名を目安にする。本研究は、探索的な研究であり外来患者の人数、研究資金、患者への説明の労力などから、エプレネロン投与群 40 人、コントロール群 40 人、計 80 人のサンプルを得るのが実現可能な最大の人数と考えられる。

#### 13.4.5 (介入研究)対象者に対する介入打ち切り基準

(副作用、心身状態の悪化・変化等で介入を中断する場合の基準)

エプレネロン群に関しては高カリウム血症が最も問題となる副作用であるが、具体的には血清カリウム値が 1.0mEq/L 以上上昇する、もしくは絶対値として 5.5mEq/L を超える場合はエプレネロン投与中止とする。また、すべての薬剤に共通する副作用として、考えられる肝機能障害、腎機能障害、薬疹、などが出現した際には、ただちに介入打ち切りとする。その他、介入にて、患者の自覚症状が悪化し、患者より中止の希望があった場合は例外なく介入打ち切りとする。

#### 13.4.6 (介入研究)コンプライアンスの確認方法

外来受診時に、問診にて確認する。

### 13.5 追跡・打ち切り

#### 13.5.1 研究期間

組み入れ期間として、倫理審査許可日～1 年間の間で、患者の同意が得られた時点でエプレネロン投与開始し、実施期間は投与開始より 3 年とする。投与開始後 4～6 ヶ月で HOMA-IR の改善の確認を行い、3 年後に CVD リスクをコントロール群と比較する。

#### 13.5.2 (介入研究、前向き観察研究)追跡不能例に対する対処

外来通院の自己中断を認めた症例に関しては、電話連絡を行う。

### 13.6 (介入研究) 研究の中止

#### 13.6.1 研究の中止基準

副作用に伴う打ち切りが高頻度である場合、薬剤投与による効果が明らかにならないと判断した場合は研究の中止とする。

#### 13.6.2 中止基準の確定法

副作用に伴う打ち切りが高頻度である場合;副作用に伴う打ち切りが全体の 20%を超えた場合、研究の中止