

とする。ただし最初の 10 症例までは、3 例の打ち切り例が出るまで臨床研究を継続する。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；短期的な効果がまず判断されるが(4 ヶ月～6 ヶ月に HOMA-IR でインスリン抵抗性を評価する)、統計学的に薬剤投与による効果が明らかにならないと判断された場合は(HOMA-IR がエプレネロンにより改善しないと判断された場合)、その時点で、長期的な効果も含めて臨床研究の中止とする。(この項目は研究者の主観的な判断が入るため、研究グループ内で十分議論検討する。)

注-1) \*印の箇所は、記入しないで下さい。

- 2) 審査対象欄は該当する項目を○で囲ってください。なお、「その他」の場合は、具体的に内容を記入してください。

- 3) 当申請書はオリジナル 1 部と写し 1 部を提出してください。

- 4) 審査対象に関する書類(参考文献等)がある場合には、2 部添付してください。

- 5) 書類は全て片面印刷したものを提出してください。

お知らせ 臨床研究への御協力をお願い

## 研究名

「腎性インスリン抵抗性症候群に対するアルドステロンブロッカーの治療効果」  
の研究に対するご協力をお願い

実施責任者 脇野 修  
内科腎臓内分泌代謝学教室

### 1 研究目的

慢性腎臓病の患者は日本で 2000 万人にもものぼるとされており、しかし未だに慢性腎臓病の進行を抑える十分な治療法は確立されていません。しかも慢性透析患者は 26 万人を超え、さらに毎年約 1 万人前後増え続けているというのが現状であります。さらに近年、慢性腎臓病が心・血管障害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ております。

この慢性腎臓病に対する新しい治療法が必要とされているなかで、我々が注目しているのは腎性インスリン抵抗性症候群と呼ばれる病態であります。これは慢性腎臓病においては早期より、インスリン抵抗性という動脈硬化症や腎機能障害を引き起こす状態が存在するというものであります。われわれの臨床研究では、腎性インスリン抵抗性症候群の発症機序にアルドステロンが関与する可能性が示唆されております。その上で私どもは腎性インスリン抵抗性症候群に対する新しい治療法を提案しております。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効果を腎性インスリン抵抗性症候群および慢性腎臓病に対する治療薬とし検討しております。

### 2 研究協力の任意性と撤回の自由

本臨床試験への皆様の参加に同意されなくても、治療への不利益など一切ありません。また一旦協力されても後で撤回なさっても差し支えございません。ただし撤回が結果の公表の後になった場合は撤回することができないことをご了承ください。またデータの希望されない場合には、その患者様のデータを迅速に削除させていただきます。

### 3 研究方法・研究協力事項

慢性腎臓病と診断され血液データ上インスリン抵抗性が存在すると診断された患者さんにエプレネロン (25mg) を処方いたします。エプレネロンは、朝一度朝食後に内服していただきます。副作用が認められない場合、3 年間内服を継続していただき、長期的な心臓・腎臓・脳・脈管の臓器保護作用を採血・検尿 (定期的な採血・検尿に含まれる)、超音波検査等の画像検査にて検討させていただきます。(これらの検査は、エプレネロンの内服をされない患者さまも外来通院中に普通に行っている検査です。また検査のスケジュールを下に示します。) エプレネロンはすでに臨床使用されており人体に害を及ぼすものではありませんが、下に述べるような副作用が認められれば試験を中止いたします。

(検査スケジュール)

	0(月)	1-4(月)	6-16(月)	18(月)	21-33(月)	36(月)
採血	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
検尿	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
レントゲン	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
心電図	○			○		○
頰動脈エコー	○			○		○
心エコー	○			○		○
頭部 CT	○			○		○
ABI	○			○		○
PWV	○			○		○
CAVI	○			○		○

#### 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

研究協力者に対する副作用としては、エプレネロンに関しては、高カリウム血症です。具体的には、エプレネロン投与群 vs. プラセボ群で、高カリウム血症 (>5.5mEq/L) : 15.6% vs. 11.2% (エプレネロン群の方が 4.4%高い) の頻度であります。ただし血清カリウム値が 1.0mEq/L 以上上昇する、もしくは絶対値として 5.5mEq/L を超えるような副作用が出現した場合はエプレネロン投与中止とします。また、エプレネロン以外の薬剤にも共通して認められる、肝機能障害、皮膚アレルギー等の副作用も出現することがあります。これらの副作用が出現した際にも、当然エプレネロンの内服を中止させていただき速やかに医療の提供を無償で行います。また、薬剤費は研究費で支払われるため経済的な自己負担はありません。

研究協力者の利益としては、我々の想定する、インスリン抵抗性という病態をブロックすることにより、慢性腎臓病の進行及び、心血管事故(心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血など)の発症を抑制出来る可能性があります。ただし、これらは将来の腎不全診療に役立つものであり現在の腎不全に関して有益かどうかは不明であることはご承諾していただきたく存じます。

#### 5 個人情報情報の保護

収集したデータは匿名化して（誰のデータか分からないように番号をふって管理する）用いるため個人情報が漏洩することは一切ありません。

## 6 研究計画書等の開示

研究計画はインターネットで公表いたします。

## 7 協力者への結果の開示

得られた研究結果は協力してくださった患者様1人1人に報告させていただきます。

## 8 研究成果の公表

研究成果は個人が特定されない方法で学会やインターネットで公表する予定であります。

## 9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究によって得られた知的財産権は協力者には帰属いたしません。

## 10 研究終了後の試料取扱の方針

今回の臨床研究の試料としては、血液・新鮮尿がありますが、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ます。

## 11 費用負担に関する事項

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ますが、採血、検尿は通常の臨床検査であり保険診療内の部分は協力者に負担していただきます。

## 12 問合せ先

研究代表者：慶應義塾大学医学部腎内分泌代謝内科 講師 脇野 修

連絡先 03-5363-3796

ご協力宜しくお願い致します。

## 研究協力の同意書

慶應義塾大学

医学部長 殿

私は、腎性インスリン抵抗性症候群に対するアルドステロンブロッカーの治療効果の研究（研究題目）について、\_\_\_\_\_より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

年 月 日

（署名または捺印） \_\_\_\_\_

（代諾者が署名した場合は、本人の氏名と本人の関係） \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話 \_\_\_\_\_

研究実施責任者

脇野 修

説明者 \_\_\_\_\_

## 倫理審査申請書

平成 21年 10月 6日

慶應義塾大学医学部倫理委員会  
委員長 殿

部門長 所 属 腎臓内分泌代謝内科

職 名 教授

氏 名 伊藤 裕 印

申請者 (実施責任者)

職 名 学部内講師

氏 名 脇野 修 印

連絡先 63923

\* 受付番号 ー 号

- 1 審査対象 基礎研究計画 臨床研究計画 (介入型) 臨床研究計画 (非介入型)  
医療計画 その他 ( )  
高度医療申請 有 ・ 無

## 2 課題名

腎性インスリン抵抗性症候群に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果

## 3 研究組織

分担者

氏 名	所 属	職 名
林 晃一	腎臓内分泌代謝内科	准教授
水口 斉	腎臓内分泌代謝内科	助教

個人情報管理者

氏 名	所 属	職 名
丸山 達也	クリニカルリサーチセンター	助教

共同研究機関と担当者 (多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者)

## 4 計画の概要

## 4.1. 目的と方法

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease、以下 CKD) の患者は日本で 2000 万人にもものぼるとされ

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) と呼ばれる病態である。これは 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。我々は、CKD 患者において、HOMA-IR と尿細管障害に関連があることを報告しており、CKD 患者におけるインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンの尿細管障害への影響を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ピオグリタゾン投与 40 名、コントロール 40 名を確保する。

#### 4.3 実施期間

組み入れ期間として、審査許可日～1年間、患者の同意が得られた時点でピオグリタゾン投与開始し、実施期間は投与開始より3年とする。投与開始後4～6ヵ月で尿細管障害の再評価を行い、3年後にCVDリスク・腎機能障害の進行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)

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③HOMA-IR 1.6 以上④尿中 $\alpha$ 1ミクログロブリン高値、の4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・検尿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ピオグリタゾン投与をおこなう。ピオグリタゾ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は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ピオグリタゾ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、当日よりピオグリタゾン (15mg) 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（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、2～4 カ月毎に検尿の F/U 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 F/U その後は 2～4 カ月毎に検尿の F/U を行う）を施行し、その後ピオグリタゾン（15mg）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、ピオグリタゾンに関しては浮腫の出現である。体重が 2.0kg 以上増加した場合は投与中止とする。ともに細心の注意を払い外来経過観察を行うことで研究協力者の不利益を防止する。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 個人情報保護する方法（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）

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。

### 13 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

ピオグリタゾン投与では、短期的(4 ヶ月～6 ヶ月)には、尿中 $\alpha$ 1ミクログロブリンで比較。長期的(5 年)にはCKDの進行(eGFR)およびCVDの発症率で比較する。CVD発症は、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。それぞれ対照群には、プラセボを内服していただき、上記のパラメーターを比較する。

### 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)をくじ引きにて振り分ける。

### 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(CVD発症の具体的な交絡要因としては、喫煙、BMI、脂質、家族歴、年齢、血圧などが考えられる。)の可能性のある項目をそれぞれ介入群、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

審査許可日より1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)

ピオグリタゾン投与に関して;2010年1月1日～2013年1月1日の3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③HOMA-IR 1.6 以上④尿中 $\alpha$ 1ミクログロブリン高値、の4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ピオグリタゾン投与をおこなう。

### 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、薬剤投与群と交互に選定する。

### 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ピオグリタゾン投与群 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)

ピオグリタゾンに関しては浮腫の出現が最も問題となる副作用であるが、具体的には体重が2.0kg以上増加した場合は投与中止とする。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、問診により確認する。

### 13.5 追跡・打ち切り

#### 13.5.1 研究期間

組み入れ期間として、審査許可日より1年間、患者の同意が得られた時点でピオグリタゾン投与を開始し、実施期間は投与開始より3年とする。投与開始後4～6ヵ月で尿細管障害の再評価を行い、3年後にCVDリスク・腎機能障害の進行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、研究の中止とする。ただし最初の10症例までは、3例の打ち切り例が出るまで臨床研究を継続する。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;短期的な効果がまず判断されるが(4ヵ月～6ヵ月に尿中 $\alpha$ 1ミクログロブリンで評価する)、統計学的に薬剤投与による効果が明らかにならないと判断された場合は(尿中 $\alpha$ 1ミクログロブリンがピオグリタゾンにより改善しないと判断された場合)、その時点で、長期的な効果も含めて臨床研究の中止とする。(この項目は研究者の主観的な判断が入るため、研究グループ内で十分議論検討する。)

注-1) \*印の箇所は、記入しないで下さい。

- 2) 審査対象欄は該当する項目を○で囲ってください。なお、「その他」の場合は、具体的に内容を記入してください。

- 3) 当申請書はオリジナル1部と写し1部を提出してください。

- 4) 審査対象に関する書類(参考文献等)がある場合には、2部添付してください。

－5) 書類は全て片面印刷したものを提出してください。

# 腎性インスリン抵抗性症候群に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果の研究に対する

## ご協力をお願い

実施責任者 脇野 修  
内科腎臓内分泌代謝学教室

### 1 研究目的

慢性腎臓病の患者は日本で 2000 万人にもものぼるとされており、しかし未だに慢性腎臓病の進行を抑える十分な治療法は確立されていません。しかも慢性透析患者は 26 万人を超え、さらに毎年約 1 万人前後増え続けているというのが現状であります。さらに近年、慢性腎臓病が心・血管障害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ております。

この慢性腎臓病に対する新しい治療法が必要とされているなかで、我々が注目しているのは腎性インスリン抵抗性症候群と呼ばれる病態であります。これは慢性腎臓病においては早期より、インスリン抵抗性という動脈硬化症や腎機能障害を引き起こす状態が存在するというものであります。我々は、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンの効果を腎性インスリン抵抗性症候群および慢性腎臓病に対する治療薬とし検討しております。

### 2 研究協力の任意性と撤回の自由

本臨床試験への皆様の参加に同意されなくても、治療への不利益など一切ありません。また一旦協力されても後で撤回なさっても差し支えございません。ただし撤回が結果の公表の後になった場合は撤回することができないことをご了承ください。またデータの使用を希望されない場合には、その患者様のデータを迅速に削除させていただきます。

### 3 研究方法・研究協力事項

血液検査、尿検査、画像所見にて、慢性腎臓病と診断され血液データ上インスリン抵抗性が存在すると診断された患者さんにピオグリタゾン (15mg) を処方させていただきます。ピオグリタゾンは、朝一度朝食後に内服していただきます。副作用が認められない場合、3 年間内服を継続していただき、長期的な心臓・腎臓・脳・脈管の臓器保護作用を採血・検尿 (定期的な採血・検尿に含まれる)、超音波検査等の画像検査にて検討させていただきます。(これらの検査は、ピオグリタゾンの内服をされない患者さまも外来通院中に普通に行っている検査です。スケジュールは下記。) ピオグリタゾンはすでに臨床使用されており人体に害を及ぼすものではありませんが、下に述べるような副作用が認められれば試験を中止いたします。

(検査スケジュール)

	0(月)	1-4(月)	6-16(月)	18(月)	21-33(月)	36(月)
採血	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
検尿	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
レントゲン	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
心電図	○			○		○
頸動脈エコー	○			○		○
心エコー	○			○		○
頭部 CT	○			○		○
ABI	○			○		○
PWV	○			○		○
CAVI	○			○		○

#### 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

研究協力者に対する副作用として1番多いものは、ピオグリタゾンによる浮腫の出現です。糖尿病の患者様でこの薬を内服した場合、浮腫の出現率は約9%といわれています。浮腫が増悪した場合、具体的には体重が2.0kg以上増加した場合はピオグリタゾン投与を中止とします。また、ピオグリタゾン以外の薬剤にも共通して認められる、肝機能障害、皮膚アレルギー等の副作用も出現することがあります。これらの副作用が出現した際にも、当然ピオグリタゾンの内服を中止させていただき、速やかに医療の提供を無償で行います。また薬剤費は研究費で支払われるため、経済的な自己負担はありません。

研究協力者の利益としては、我々の想定する、インスリン抵抗性という病態をブロックすることにより、慢性腎臓病の進行及び、心・血管事故（心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血など）の発症を抑制出来る可能性があります。ただし、これらは将来の腎不全診療に役立つものであり現在の腎不全に関して有益かどうかは不明であることはご承諾していただきたく存じます。

#### 5 個人情報の保護

収集したデータは匿名化して（誰のデータか分からないように番号をふって管理する）用いるため個人情報が漏洩することは一切ありません。

#### 6 研究計画書等の開示

研究計画はインターネットで公表いたします。

## 7 協力者への結果の開示

得られた研究結果は、協力してくださる患者様1人1人に報告書をお渡しいたします。

## 8 研究成果の公表

研究成果は個人が特定されない方法で学会やインターネットで公表する予定であります。

## 9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究によって得られた知的財産権は協力者には帰属いたしません

## 10 研究終了後の試料取扱の方針

今回の臨床研究の試料としては、血液・新鮮尿がありますが、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ます。

## 11 費用負担に関する事項

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ますが、採血、検尿は通常の臨床検査であり保険診療内の部分は協力者に負担していただきます。

## 12 問い合わせ先研究代表者：慶應義塾大学医学部腎内分泌代謝内科 講師 脇野 修

連絡先 03-5363-3796

ご協力宜しくお願い致します。

## 研究協力の同意書

慶應義塾大学

医学部長 殿

私は、腎性インスリン抵抗性症候群に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果の研究（研究題目）について、医師 \_\_\_\_\_ より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

年 月 日

（署名または捺印） \_\_\_\_\_

（代諾者が署名した場合は、本人の氏名と本人の関係） \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話 \_\_\_\_\_

研究実施責任者 脇野 修

説明者 \_\_\_\_\_



## II. 分担研究報告

## 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

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 水口 斉

研究要旨 慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。今回我々は、当院腎臓内科外来患者に対して臨床研究を行い、CKDにおけるIR及び血中アルドステロン、尿細管障害との関連を単回帰分析、重回帰分析にて検討した。本研究にて、CKDのIRの発症にアルドステロンの影響が疑われ、さらにRIRsは尿細管障害を引き起こす可能性が示唆された。

### A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。一方で、IRはそれ自体で腎機能障害及びCVDを引き起こすことが知られているが、我々はCKDにおいてRIRsがCKD進行並びに心腎連関を引き起こす基盤病態ではないかと想定している。本研究の目的は、当院腎臓内科外来CKD患者について統計学的に、RIRsの発症機序及び臓器障害作用を検討することである。

### B. 研究方法

対象は当院腎臓病外来患者185名、空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、 $\text{GA} \geq 16.0\%$ は対象外とした。検討項目としては、eGFR；MDRD法（日本人換算式）、代謝パラメーター；空腹時インスリン血中濃度（IRI）、空腹時血糖（FBS）、脂質データ、

HOMA-IR、血中ホルモン値；アルドステロン（ALDO）、ACTH、活性化レニン濃度（ARC）、検尿パラメーター；尿 $\beta 2$ -microglobulin（ $\beta 2\text{MG}$ ）、NAG、 $\beta 1$ -microglobulin（ $\beta 1\text{MG}$ ）を測定し、各ステージごとにパラメータの分布を分散分析にて比較、さらには相関が疑われるパラメーターにつき単回帰分析及び重回帰分析にて解析した。

### C. 研究結果

#### 1. CKDにおけるIR

、CKD Stage1は5名、Stage2は89名、Stage3は78名、Stage4は6名、Stage5は8名であった。各ステージ間に内服薬の有意な差は認められなかった。各CKDステージごとのパラメーターは、CKDステージが進行するに従い有意なIRI値の上昇、HOMA-IR値の上昇を認めた。（図1）また、単回帰分析では、HOMA-IRとIRIに対してeGFRが有意な相関を認め（図2）、腎性インスリン抵

抗性症候群の存在が明らかとなった。

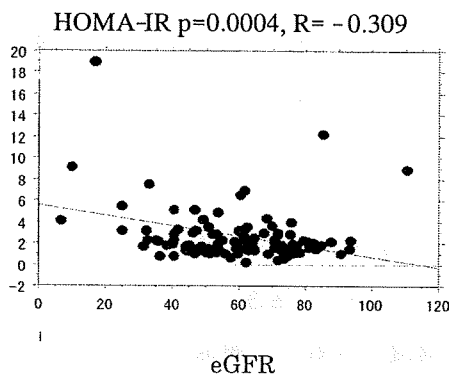
図 1

	IRI( $\mu$ U/mL)	HOMA-IR
CKDstage1	8.38	2.17
CKDstage2	9.98	2.63
CKDstage3	10.87*	3.00*
CKDstage4/5	19.07**	5.06**

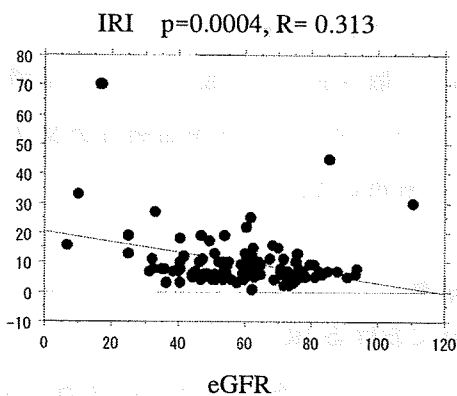
\*;p<0.05 vs. stage 1    \*\*;p<0.01 vs. stage 1

図 2

a)



b)



## 2. CKDにおけるeGFRとアルドステロン

CKDにおけるIRとアルドステロンとの関連を検討したところ、CKDステージが進行するに従い、HOMA-IRと血中アルドステロンが同様に上昇傾向であることが分かった。(図3)。さらにCKDにおいて、血中アルドステロンはeGFRと相関することが分かり(図4)、アルドステロン調節因

子であるARC、K、ACTH、eGFRによる重回帰分析にてeGFRのみが採択され、CKDにおいて、eGFRがアルドステロンのもっとも強い調節因子である可能性が示唆された。

図 3

	HOMA-IR	Ald(pg/ml)
CKDstage1	2.17	131.5
CKDstage2	2.63	130.8
CKDstage3	3.00*	156.2
CKDstage4/5	5.06**	168.2

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

図 4

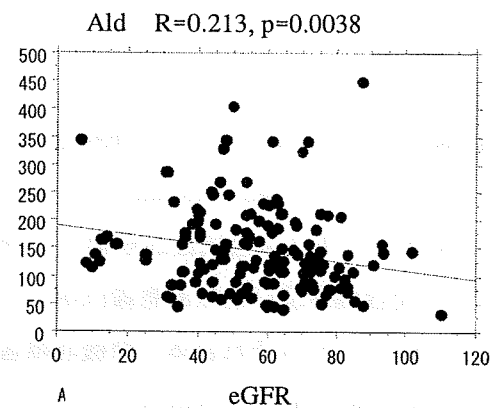


図 5

血中アルドステロンに対するARC、ACTH、K、eGFRの重回帰分析

	$\beta$ 値	P 値
eGFR	-0.874	0.0017

eGFRのみが $\beta$ 値-0.874で採択された

## 3. CKDにおけるアルドステロンと糖代謝

次にCKDにおける血中アルドステロンと糖代謝の関連を検討したところ、HOMA-IRは血中アルドステロンと相関し(図6)、さらにHOMA-IRに対する年齢・血圧・Hg・BMI脂質代謝マーカ

一・測定したホルモン値の重回帰分析にても血中アルドステロンが採択され（図7）、CKDにおけるIRには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。

以上より、CKDにおいては、CKDステージが進行するに従い、血中アルドステロン値が上昇し、上昇した血中アルドステロンがIRを引き起こす可能性が示唆された。

図6.

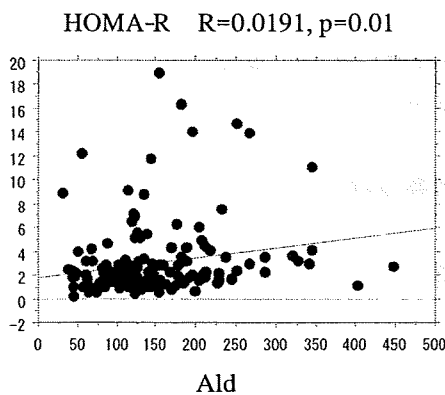


図7

HOMA-IR に対する重回帰分析

	β 値	P 値
TG	0.347	<0.0001
Ald	0.149	<0.0001
BMI	0.178	<0.0001
eGFR	-0.178	<0.0001

TG, BMI, eGFR とともに Ald が採択された

#### 4. RIRs と尿細管障害

CKD において、尿細管障害がどのパラメーターで規定されているのかを検討するために、IRI と尿細管マーカーである  $\alpha$ 1MG との単回帰分析をおこなったところ、有意な正相関が認められた（図8）。さらに  $\alpha$ 1MG に対する重回帰分析にお

いても、eGFR とともに IRI が採択され（図9）、CKD において、インスリンが尿細管障害を引き起こす可能性が示唆された。

図8

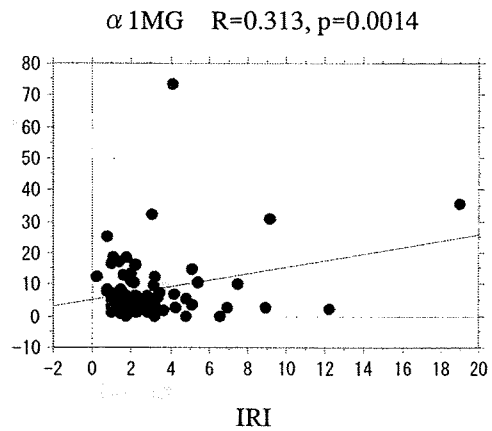


図9

$\alpha$ 1MG に対する重回帰分析

	β 値	P 値
eGFR	-0.339	P<0.0001
IRI	0.142	P<0.0001

eGFR と IRI が採択された

#### D. 考察

CKD に伴う IR は以前より指摘されており、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかにされていなかった。

本研究において、横断研究のみのデータではあるものの、RIRs 発生機序には CKD の進行とともに上昇する血中アルドステロン濃度が関与している可能性が示唆された。CKD の進行にともなうアルドステロン血中濃度の上昇は、以前より指摘されており、その機序としては、血中 K 値の上昇および CKD 進行に伴うアルドステロン尿排泄の低下が考えられている。また、アルドステロンがインスリン抵抗性を増悪させることも以