

201114031A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 裕

平成24(2012)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
慢性腎臓病新規治療戦略の確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 裕

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
腎性インスリン抵抗性症候群とその臨床的意義-----	5
伊藤裕 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 (資料) 慶應義塾大学医学部倫理委員会提出の申請書、リクルート患者の概要	
II. 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-----	27
脇野 修 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の発症機序に関する基礎的検討-----	33
脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
3. 末期腎不全患者、腹膜透析における血糖の日内変動の変化に関する研究— CGMS を用いた検討—-----	45
細谷 幸司 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表-----	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	57

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)
総括研究報告書

腎性インスリン抵抗性症候群とその臨床的意義

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。我々はすでに RIRs の発生機序に関して、CKD 患者では HOMA-IR が血清アルドステロンと正の相関をみとめ、アルドステロンブロッカーであるスピロノラクトン投与にて HOMA-IR の改善を認めることを報告している。今回は、横断研究にて CKD 患者では HOMA-IR と尿細管障害の指標である尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値との間に正の相関が認められること、また 3 年間の prospective study にて、HOMA-IR 高値を認める CKD 患者では、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン高値が持続し、CKD の進行も急速であることが示唆された。我々は RIRs を有する CKD 患者にアルドステロンブロッカー、エプレレノンを投与し、長期的に腎機能障害進行の抑制及び CVD リスク低下が認められるかを Placebo-control study で評価する研究を開始している。現在まで登録患者は 24 名である。我々は RIRs の血糖の終日プロフィールを continuous glucose monitoring system を用い検討し、CKD 患者は糖尿病でなくとも食後の血糖上昇が高く、グルコーススパイクが認められることを明らかにした。最後に CKD モデルラットを用いた検討で CKD では脂肪組織の成熟障害が認められリポディストロフィーの状態となっていることを明らかにしている。

慢性腎臓病 (CKD) の進行による心血管事故の増加と高額医療である維持血液透析患者の増加は我が国国民医療費の増加の一因としてがある。従って近年慢性腎臓病 (CKD) の発症に対する早期介入および進展阻止を重視した実地医療の展開が強調されている。その手段として低蛋白食、減塩食、血圧

管理、レニン・アンジオテンシン系の抑制などの対策が採られているが、新規透析導入は未だ減少していない。いまこそ CKD の治療戦略におけるパラダイムシフトが必要とされる。本研究では CKD 患者の増加の背景には CKD そのものによる腎性インスリン抵抗性症候群、高アルドステロン血症の 2 つ

が密接に相互作用し心血管事故や末期腎不全への進展に寄与するという新たなパラダイムを提唱した。平成 21 年度の厚生科学研究事業（臨床応用基盤研究）により本研究開始の準備が整備され、平成 22 年度の厚生科学研究事業（臨床応用基盤研究）により本研究のプロトコールが完成し、本塾の倫理委員会の審査を受け、承認を受けた。さらに我々は RIRs の心血管事故および腎障害進展の危険因子である慢性腎臓病（CKD）の病態解明は急務である。平成 21 年度の厚生科学研究事業（医療技術実用化総合研究事業）で CKD の進展に伴いインスリン抵抗性および高アルドステロン血症が進行し、インスリン抵抗性と腎尿細管障害を引き起こすことを報告した。この病態は腎性 IR 症候群(RIRs)と命名される。申請者は RIRs は高アルドステロン血症と相互作用し心血管事故や末期腎不全への進展に寄与するという独自の仮説に至った。平成 21 年度の厚生科学研究事業（医療技術実用化総合研究事業）でこの仮説検証を進め症例の蓄積は本格化している。さらにアルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンを投与し、RIRs が改善することを明らかにした。また動物実験を平行し、RIRs の発症機序は脂肪組織の IR であることを見出していく。

1. RIRs の病態解明

我々はすでに RIRs の発生機序に関して、CKD 患者では HOMA-IR が血清アルドステロンと正の相関をみとめ、

アルドステロンブロッカーであるスピロノラクトン投与にて HOMA-IR の改善を認めることを報告している。今回は、横断研究にて CKD 患者では HOMA-IR と尿細管障害の指標である尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン値との間に正の相関が認められること、また 3 年間の prospective study にて、HOMA-IR 高値を認める CKD 患者では、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン高値が持続し、CKD の進行も急速であることが示唆された。

2. 臨床試験

我々は RIRs を有する CKD 患者にエプレレノン (E) を投与し、長期的に P は腎機能障害進行の抑制、E は腎機能障害進行抑制及び CVD リスク低下が認められるかを Placebo-control study で評価する。しかし平成 23 年ピオグリタゾンによる傍観がんリスクの上昇が報告され臨床試験の困難さが認められた。そこでエプレレノンの投与実験のみ遂行している。

平成 23 年度

- 組み入れ期間；倫理審査許可日～1年間(2010年から2011年)、患者の同意が得られた時点でPもしくはEを投与開始する。
- 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細；P群に関しては①非糖尿病性腎症患者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、E群に関しては①非糖尿病性腎

症患者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する。各症例に予め用意した書面（表1）をもって臨床研究の説明を行い、協力者からは同意書を得る（表2）同意が得られた症例につきPまたはE投与を行う。

- 実施期間；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年後にアウトカムを対照群と比較する。
- 対象者に対する介入打ち切り基準；Pは浮腫が副作用であり、体重が2.0kg以上増加した場合は投与中止とする。Eは高カリウム血症が副作用であり、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を超える場合は中止とする。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。
- 結果（アウトカム）の指標；P投与群では、短期的（4ヵ月～6ヵ月）には、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンで比較する。長期的（3年）にはCKDの進行（eGFR）およびCVDの発症率で比較する。E投与群では、短期的には、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、検尿は表5のようなスケジュールでおこなう。CVD発症は、心電図、カテ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。

- 個人情報の保護；学会発表、論文発表の場合も、個人情報は一切記載せずに保護される。
- 研究の中止基準；副作用を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。

今回当院の倫理審査委員会に承認され（添付資料1）患者のリクルートを開始した。（添付資料2、添付資料3）

当院外来患者の中からE投与群12名、対照群12名を確保している。（添付資料3）。

3. CKD患者における終日の血糖プロフィールの検討

CKD患者のインスリン抵抗性にはインスリンの尿よりの排泄障害も共存する。したがって、肥満などのインスリン抵抗性とは異なる糖代謝プロフィールをきたすと考えられる。また高インスリン血症による深夜の低血糖の存在も否定できない。我々は持続的糖モニターシステム（Medtronic社製、CGMS[®] goldTM）を用いてRIRs

の血糖の日内変動を解明している。現在すでに研究代表者の施設では透析導入前の CKD 患者を中心に使用中であり、CKD においては食後高血糖の上昇量は健常者に比べて低いが、食後最高血糖値に達する時間および正常に戻る時間は健常者に比べ長い傾向にあり高血糖状態が長く続くことを明らかにしている。

4. 腎性リポディストロフィー

腎性インスリン抵抗性症候群の発症機序およびその影響について動物実験も遂行している。すなわち 5/6 腎摘ラットの脂肪組織では脂肪組織の成熟障害が認められ、肝臓の異所性脂肪沈着が亢進していることが明らかとなった。この腎性リポディストロフィーの病態は腎不全下の脂質異常症、動脈硬化症の原因を明らかにする意味で重要と思われる。

4. 結論

国民医療費の増加の一因として慢性腎臓病 (CKD) の進行による心血管事故の増加と高額医療である維持血液透析患者の増加がある。従って近年慢性腎臓病 (CKD) の発症に対する早期介入および進展阻止を重視した実地医療の展開が強調されている。その手段としてさまざまな対策が採られているが、新規透析導入は未だ減少していない。いまこそ CKD の治療戦略におけるパラダイムシフトが必要とされる。本研究では CKD 患者の増加の背景には IRIs と高アルドステロン血

症の2つが密接に相互作用し心血管事故や末期腎不全への進展に寄与するという新たなパラダイムを提唱した。平成 22 年度は患者登録を継続させ臨床試験を開始する準備を整えた。さらに RIRs の臨床意義について我々のコホートを用い検討した。RIRs の発症機序について原因物質の同定についてメタボローム解析を用い検討を続ける。さらに RIRs の病態解明のため終日の血糖モニタリング (CGMS) のデータ集積も開始している。本研究で得られる新知見は学術的にも有意義なものであるのみならず、CKD による加齢健康障害を阻止する新治療を提示できる可能性が高く、心血管事故や末期腎不全の発症の予防につながると思われる

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

脇野修, 伊藤裕 ; 【CKD とアディポサイエンス】 臨床 肥満関連腎症の病態と治療. *Adiposcience*, 7 巻 4 号、359-366、2011 年

脇野修, 伊藤裕 ; 【高血圧治療の進歩に向けた一歩】 高血圧の先制医療メタボリックドミノへの挑戦. *Medical Science Digest*, 37 巻 6 号、218-221、2011 年

伊藤裕 ; 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. *新しい医療機器研究*, 16 巻、100-101、2011 年

脇野修, 伊藤裕 ; 【メタボリックシンドローム II(後篇)-メタボリックシンドロームの基礎-】 成因と病態 臓器の面から 各臓器の役割と臓器連関 腎臓. 最新医学、66 巻 6 月増刊、1324-1336、2011 年

脇野 修;心腎連関と薬剤性腎症について考える. クレデンシャル、42 巻、9-11、2011 年

2. 学会発表

細谷幸司, 鷺田直輝, 田蒔昌憲, 小松素明, 森本耕吉, 井上秀二, 水口斎, 脇野修, 林晃一, 伊藤裕 ; 持続血糖測定装置を用いた透析患者糖代謝の検討、日本透析医学会、2011 年、横浜

水口斎, 脇野修, 小松素明, 金子友香, 細谷幸司, 藤村慶子, 長谷川一宏, 神田武, 林晃一, 伊藤裕; 腎性インスリン抵抗性症候群と尿細管障害的意義, 心血管内分泌学会、2011 年 11 月、大阪

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

添付資料 1

倫理審査申請書

平成23年4月7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 専任講師
氏 名 脇野 修 印
連絡先 63878

* 受付番号 2009-135 再号

- 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アルドステロンブロッカーの治療効果

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、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が関与する可能性が示唆されている。すなわち 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。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ある。体には大変重要なホルモンであるが、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。研究開始から成果発表までの期間は、研究協力者の選定に約 1 年間、介入試験開始から終了までの 5 年間、計約 6 年間で予定している。

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、5 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カ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。対照群に関しては、上記のエプレネロン投与群と同じ①～⑤の選定基準を満たす症例で、研究の説明に対し同意を得られたものの中から、エプレネロン投与群と対照群を無作為に抽出する。

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か月毎採血、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 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。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。本研究は厚生労働省科学研究費より補助を受けている。したがって薬剤費は、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。副作用出現時は保険診療内で速やかに対処のための治療を行う。その治療費は指定寄付の研究資金を用いて行う。

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は、サンプルとして血液・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医療廃棄物として破棄される。臨床データ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。データを移動させた後は、ラベルの塗りつぶしにて匿名化を徹底する。

11.2 試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

原則として試料の保存は行わない。データなどを保存する場合は、連結可能匿名化によるデータの匿名化ののち、暗号化可能 USB に保存する。USB 保存後は、個人情報の漏洩・混交・盗難・紛失などが起こらないように適切にかつ、研究結果の確認に資するよう整然と管理する。

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 α 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。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。短期的主要評価項目（4ヶ月～6ヶ月で比較）は、HOMA-IRおよびグルコースクランプのMCRである。短期的副次評価項目（4ヶ月～6ヶ月で比較）としては、尿中B2M・NAG・尿中 α 1ミクログロブリン、血液中HgbA1c・TG・LDL-C・HDL-C・UA・K・ARC・Ald・CRTNN・BUN、血圧を検討する。長期的主要評価項目（5年で比較）は、CVD発症、脳梗塞発症、死亡率、eGFRである。長期的副次評価項目（5年で比較）としては、ECG、PWV、ABI、頸動脈エコー、頭部CT、血液中HgbA1c・TG・LDL-C・HDL-C・UA・K・ARC・Ald、尿中 α 1ミクログロブリン・B2M・NAG、血圧を検討する。アウトカムは、エプレネロン投与群と薬剤非投与群（コントロール群）との比較で行い、採血データや尿細管マーカーなどの実数のあるものは、wilcoxon signed-ranks testで検討、CVDの発症や死亡率など実数のないものでは、Fishers exact probability testを用いて検討する。

13.3.2 原因（曝露）の指標

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の中より患者を抽出し、外来で説明した順に薬剤投与群、薬剤非投与群（コントロール群）をくじ引きで振り分ける。エプレネロン投与は、1日25mgで行い、副作用が認められず研究が継続された場合は最大5年間の内服となる。

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、薬剤非投与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2014年の5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CKDの診断基準を満たす外来患者より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。薬剤非投与群に関しては、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。

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。

添付資料 2

お知らせ 臨床研究への御協力のお
成

第 1.0 版 平成 23 年 4 月 7 日作

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。具体的には、エプレネロン 25mg を副作用が認められない場合 5 年間継続して内服していただき、その後の採血データ、検尿データ、画像所見を検討させていただきます。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

本臨床試験への参加もしくは不参加の判断は、完全に皆様の自由意志にゆだねられています。皆様が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

まず、本研究に参加していただく患者様には、今までの診療情報を確認させていただくため、カルテ内の診療情報を提供していただくこととなります。そして、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エプレネロン（25mg）を処方いたします。なおエプレネロンは腎機能障害患者には保険承認されておりませんが、海外のデータでその腎不全に対する有効性が示唆されております。研究に協力していただく患者様の選定基準は、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つの項目を満たすというものです。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、5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。エプレネロンを処方しないプラセボ群ではエプレネロン処方となりません。

(検査スケジュール)

	0(月)	1-4(月)	6-28(月)	30(月)	33-57(月)	60(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	○			○		○
頚動脈エコー	○			○		○
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不利益としましては、まず薬剤の副作用が考えられます。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ます。この医療費は当科で負担いたします。また、本研究は厚生労働省科学研究費より補助を受けております。したがって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。そのほか考えられる不利益としましては、エプレネロン内服開始となった際に上記のように最初の 4 ヶ月間は、1 ヶ月に 1 度の頻度で外来受診が必要となるというものがああります。

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

収集したデータは連結可能匿名化にて匿名化を行い（誰のデータか分からないように番号をふって管理する）、データの解析に用いるため個人情報が漏洩することは一切ありません。具体的には、試料やデータの識別管理は、研究専用 ID 番号のみを用い、個人情報を用いません。さらには、研究専用 ID 番号と個人情報（氏名、カルテ番号、住所、電話番号など）との対応表（連結表）は、研究終了まで個人情報管理者が厳重に管理させていただきます。

6 研究計画書等の開示

研究計画書は、当院内科外来 5 番の掲示番にて公開させていただきます。