

- 炎についてのアンケート調査結果. 第 82 回北海道透析療法学会学術集会 2012 年 11 月 4 日 札幌市
4. 山本準也, 中沢大悟, 塚口裕康, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: フォルミン INF2 変異が同定された腎移植希望の家族性巣状糸球体硬化症 (FSGS) の 1 例. 第 7 回北海道腎カンファレンス 2012 年 10 月 19 日 札幌市
 5. 松岡奈央子, 豊山貴之, 山本準也, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: ステロイド治療中に急激な腎機能障害を認めた一例. 第 42 回日本腎臓学会 東部学術大会 2012 年 10 月 14 日 新潟市
 6. 山本準也, 石川康暢, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: HIV 感染を合併した HCV 関連腎炎の 1 例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 2012 年 10 月 13 日 新潟市
 7. 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチオウラシルによる Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の形成・分解障害は MPO-ANCA 関連血管炎の病態機序に関与する. 第 3 回分子腎臓フォーラム 2012 年 9 月 1 日 東京
 8. 豊山 貴之, 佐藤亜樹子, 未海 美穂, 中沢 大悟, 中垣 祐, 石川 康暢, 柴崎 跡也, 西尾 妙織, 渥美 達也: 二重濾過血漿交換療法を併用した IFN, リバビリン療法によって HCV-RNA の陰性化に成功した維持血液透析患者の一例. 第 57 回日本透析医学会学術集会・総会 2012 年 6 月 22-24 日 札幌市
 9. 柴崎跡也, 豊山 貴之, 佐藤亜樹子, 未海 美穂, 中垣 祐, 中沢 大悟, 石川 康暢, 西尾 妙織: 嚢胞感染の診断に FDG-PET/CT が有用であった常染色体優性多発性嚢胞腎の 1 例. 第 57 回日本透析医学会学術集会・総会 札幌 2012 年 6 月 22 日-24 日
 10. 山本準也, 中沢大悟, 塚口裕康, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: フォルミン INF2 変異が同定された腎移植希望の家族性巣状糸球体硬化症 (FSGS) の 1 例. 第 263 回日本内科学会北海道地方会 2012 年 6 月 16 日 札幌市
 11. 石川康暢, 西尾妙織, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 未海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 柴崎跡也, 吉永恵一郎: 蛋白尿を伴う高血圧症患者における血管内皮機能の検討. 第 55 回日本腎臓学会総会 2012 年 6 月 3 日 横浜市
 12. 佐藤亜樹子, 未海美穂, 豊山貴之, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織: 当院における保存期 CKD 患者に対する Darbepoetin Alfa の使用実態. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012 年 6 月 2 日 横浜市
 13. 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) モデルマウスを用いた降圧薬投与実験及び腎内 RAS 関与についての解析. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012 年 6 月 2 日 横浜市
 14. 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチオウラシルによる好中球細胞外トラップの形成・分解障害は MPO-ANCA 関連血管炎を誘導する. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012 年 6 月 2 日 横浜市
 15. 未海美穂, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 柴崎跡也, 伊藤政典, 深澤雄一郎, 西尾妙織: 2 型糖尿病腎症に対する IFN γ の役割について. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012 年 6 月 2 日 横浜市
 16. 豊山 貴之, 石川 康暢, 松岡 奈央子, 山本 準也, 佐藤 亜樹子, 中垣 祐, 中沢 大悟, 柴崎 跡也, 西尾 妙織, 森田 研, 野々村 克也, 渥美 達也: 周術期に苦慮した preemptive 腎移植の一例. 第 81 回北海道透析療法学会 2012 年 5 月 20 日 旭川市
 17. 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋: プロピルチオウラシルによる NETs (neutrophil extracellular traps) の形成および分解障害と MPO-ANCA の産生: MPO-ANCA 関連血管炎の発症機序 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術総会,

2012年4月20日 東京

18. 山本準也, 中沢大悟, 塚口裕康, 松岡奈央子, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 中垣祐, 石川康暢, 柴崎跡也, 西尾妙織, 渥美達也: フォルミン INF2 変異が同定された腎移植希望の家族性巣状糸球体硬化症 (FSGS) の1例. 第8回北海道腎疾患を考える会 2012年5月12日 札幌市
19. 豊山 貴之, 佐藤 亜樹子, 未海 美穂, 中垣 祐, 中沢 大悟, 石川 康暢, 柴崎 跡也, 西尾 妙織, 渥美 達也: 原発性マクログロブリン血症による膜性増殖性糸球体腎炎の一剖検例. 第262回日本内科学会北海道地方会 2012年2月18日 札幌市
20. 石川康暢, 柴崎跡也, 豊山貴之, 佐藤亜樹子, 未海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 森田研, 西尾妙織, 野々村克也: シンポジウム「酵素補充療法開始後に生体腎移植を施行した Fabry 病患者の経験」. 第45回日本臨床腎移植学会総会 2012年2月2日 軽井沢町

G. 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

研究事業 5. 統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究

研究分担者 久住 一郎 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座 教授

研究要旨

統合失調症ならびに双極性障害患者において抗精神病薬使用時に誘発されうる糖脂質代謝障害を早期に発見し、有効に予防するためのガイドライン作成を目的に、全国多施設共同研究を計画し、準備を進めた。データ欠損を最小限にするため、新たな EDC 入力システムをメビックス株式会社と共同で開発し、平成 25 年 3 月 2 日に札幌市にてキックオフ会議を開催した。各施設が IRB で承認が得られ次第、EDC システムのパスワードを発行し、平成 25 年 4 月 1 日から研究を順次開始する予定である。

A. 研究目的

統合失調症患者では一般人口に比して糖尿病の合併が多いことが知られている上、薬物療法の主流となっている第二世代抗精神病薬による体重増加や糖脂質代謝障害の誘発が問題となっている。また、双極性障害に対する第二世代抗精神病薬の適応拡大が進んでいるが、双極性障害患者におけるこれら抗精神病薬による糖脂質代謝障害誘発の影響はこれまでほとんど検討されていない。

本研究では、わが国で提案された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」(村崎ら, 2008) に準拠したモニタリングを行うことで、統合失調症ならびに双極性障害患者において糖脂質代謝障害の早期検出と発現予防にどれだけ寄与できるかを検証する。さらには、糖脂質代謝障害進展の促進因子と防御因子を抽出して、抗精神病薬使用時の統合失調症ならびに双極性障害患者の糖脂質代謝障害予防のためのガイドライン作成を目的としている。

B. 研究方法

対象は、全国 21 施設（北海道大学、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学、千葉大学、

聖マリアンナ医科大学、杏林大学、順天堂大学、北里大学、三重大学、奈良県立医科大学、関西医科大学、徳島大学、愛媛大学、産業医科大学、国立病院機構肥前精神医療センター、岡山県立精神医療センター、桶狭間病院藤田こころケアセンター、慈恵病院、細木ユニティ病院、青森県立中央病院、札幌市精神医療センター）に入院又は通院中の統合失調症、統合失調感情障害ならびに双極性障害患者のうち、わが国で当該疾患に適応の認められている抗精神病薬を新たに開始される患者で、研究の趣旨を説明して、文書同意の得られた者である。

「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランス」に準拠したモニタリングを 1 年間継続し、「正常型」「境界型」「糖尿病を疑う型」3 型の経時的変化や抗精神病薬ごとの解析などを行う。

各施設での症例登録は原則連続サンプリングとして、登録できなかった症例は記録に残し、エントリー率を算出する。データはインターネットを通じた EDC (electronic data capture) システムに入力するため、そのツールを新たに開発する。各施設で得られたデータは全て個人情報情報を匿名化、暗号化の上、EDC に入力され、データセンター（北海道大学病院 高度先進医療支援センター）で集計・解析が行われる。

C. 研究結果

平成 24 年 11 月からメビックス株式会社と提携して、新たな EDC システムの構築を開始し、以下の機能を有する CapTool Prime 開発を平成 25 年 3 月 27 日に完了した。

- (1) 試験に登録した症例を症例一覧で管理できること。症例一覧には試験構築時に指定した CRF (case report form: 症例報告書) の任意の項目を症例の基本情報として表示でき、症例一覧の検索と並べ替え機能を有すること。
- (2) 症例登録及び CRF 入力画面の一時保存・送信・削除・データ修正機能を有すること。
- (3) データ入力の誤りをチェックし、警告を発行する機能を有すること。
- (4) 管理アプリからクエリが送信でき、送信されたクエリは CRF 入力ページに表示される機能を有すること。
- (5) 検査データ (空腹時血糖値, 随時血糖値, HbA1c 値) 入力によって、最新の類型 (正常型, 境界型, 糖尿病を強く疑う型) が表示され, 2 回目以降のデータ入力によって類型が適宜更新される機能を有すること。
- (6) 検査データに基づいた類型に応じて, それ以降の検査時期 (データ入力欄) が自動的に更新変更される機能を有すること。
- (7) ある期間内にデータ入力されない場合には, 警告メールが発信される機能を有すること。
- (8) 全症例参照機能 (試験管理者がすべての症例を参照できる機能) を有すること。
- (9) 症例ステータス表示機能 (症例の状態を症例一覧で確認できる機能) を有すること。
- (10) 症例一覧入力督促機能 (症例一覧に入力を促す表示をする機能) を有すること。
- (11) 症例一覧表示件数変更機能 (症例一覧の症例表示件数を変更できる機能) を有すること。
- (12) 症例検索機能 (症例一覧に表示されている項目から特定の症例を検索する機能) を有すること。
- (13) 受信メール閲覧機能 (システムが送信したメールを EDC 上で確認する機能) を有すること

(14) メール受信選択機能 (システムからのメール自動送信を許可または拒否する機能) を有すること。

(15) パスワード変更機能 (ログイン時のパスワードを変更する機能) を有すること。

(16) 施設内症例数表示機能 (施設に登録した症例の件数を表示する機能) を有すること。

(17) ユーザ管理機能 (ユーザの追加, 編集を行う機能) を有すること。

(18) お知らせ管理機能 (ログイン画面にお知らせを表示する機能) を有すること。

(19) 監査証跡閲覧機能 (医師の監査証跡及び管理者の監査証跡を参照する機能) を有すること。

研究実施計画書を平成 24 年 12 月 28 日に最終確定し、平成 25 年 3 月 2 日に研究参加施設が札幌市に集まり、キックオフ会議を開催して、プロトコール並びに EDC 入力方法を確認した。研究実施計画書の最終版に基づき、各研究協力施設で IRB に申請し、承認が得られ次第、順次各施設の研究協力者に対して EDC 入力システムのパスワードを発行している。研究開始は平成 25 年 4 月 1 日の予定である。

D. 考察

統合失調症患者における糖脂質代謝障害予防のためのガイドラインは国際的にもいくつか提案されているが、わが国で作成された「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドダンス」は検査時の測定値に応じて、その後の検査頻度が変わるというユニークな特徴を有している。また、双極性障害を対象とした糖脂質代謝障害予防のガイドラインは国際的にも例を見ない。本研究は、北海道地区でパイロット的に統合失調症患者を対象に「第二世代抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドダンス」を試行した多施設共同研究 (Kusumi et al. Psychiatry Clin Neurosci, 2011; Kusumi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011) を基にして、対象施設を日本全国に拡げ、対象疾患も双極性障害に拡大して、より精密な方法で再検討しようというものである。データ収集は、欠損を最小限にするために、EDC 入力システムを開発した上

で行われ、3000 例という大規模なサンプルを用いることで有意義な結果が得られることが期待される。さらには、本研究の結果を基にして、関連学会の合同ガイドライン作成を目指すものである。

E. 結論

全国 21 施設にて、統合失調症ならびに双極性障害患者を対象に、抗精神病薬開始時から 1 年間の血糖モニタリングを行い、糖脂質代謝障害予防のための有効なガイドライン作成を目指す多施設共同研究の準備を進めた。データ欠損を最小限にするための EDC 入力システムを開発し、参加施設によるキックオフ会議を行い、平成 25 年 4 月 1 日から研究開始予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

研究事業 6. ベザフィブレートによる極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症およびカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症患者の治療

研究分担者 白石 秀明 北海道大学病院 小児科 助教

研究要旨

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症例に対する、ベザフィブレート投与に関し、医師主導治験を計画し、国内症例の調査、治験対象症例の評価、治験プロトコルの作成を行った。国内の症例調査により 10 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 6 例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症 4 例）が見出された。これらの症例に対する、薬物投与治験における主要評価項目として、クレアチンキナーゼ値（CK）、臨床症状、附帯項目として、アシルカルニチン濃度、尿中有機酸分析を設定した。これらを踏まえ、次年度に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に研究計画を提出し、その承認を待って治験を開始する。

A. 研究目的

本研究の目的はベザフィブレートのミトコンドリア脂肪酸代謝異常（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症、その他）患者に対する効果を確認することである。

B. 研究方法

本研究は既に効果が報告されている結果について確認する検証的臨床試験である。酵素学的もしくは遺伝学的に確定診断をされている患者を対象として、薬物の効果の有無を検討する。対象患者は、全国の代謝疾患治療施設に、アンケート、並びに直接電話調査を行い、エントリーを行う。

投薬前に、アシルカルニチン、尿中有機酸分析、一般的な血液検査を行う。効果判定は症状の改善、急性代謝障害の発作回数、入院回数、血液検査結果の改善により判定する。効果判定および副作用の確認のために、定期的な診察と採血を実施する（図 1）。

本薬剤はすでに成人領域にて広く使用されており、適応外使用の効果を検討する形式となるために、安全性は高い。

C. 研究結果

全国における聞き取り調査において、8 例の対象患者が見出されたが、治験参加にかかる、効果判定可能な臨床症状を有する症例（過去 1 年間に痙攣や発作などの筋症状を有している。過去 1 年間にクレ

アチンキナーゼ（CK）値が正常値の 2 倍以上の高値を有している。）が 10 例（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 6 例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症 4 例）が見出された。

医師主導治験として、上記症例に対して、ベザフィブレート投与試験を施行することとした。治験における主要評価項目として、クレアチンキナーゼ値（CK）、臨床症状、附帯項目として、アシルカルニチン濃度、尿中有機酸分析を設定した。

D. 考察

結果に示す症例、評価項目、薬剤投与の妥当性、安全性、倫理性に関する考察を行い、ベザフィブレート錠の開発会社であるキッセイ薬品工業株式会社と共に、平成 25 年 4 月に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する申請を行い、医師主導試験としての妥当性の評価を求める。機構により承認が得られた後、投与試験を開始する。

E. 結論

ベザフィブレートによる脂肪酸代謝異常症に対する効果を実証するために、医師主導治験を開始する。治験手順の妥当性、倫理性を確認し、次年度に治験開始、症例評価を行う予定である。

本疾患は稀少疾患であるが、症状理解がされていないために、治療可能な症例が潜在している可能性がある。地域医家への啓発目的に、平成 25 年 2 月 2 日に島根大学医学部小児科教授山口清次先生をお招

きし、学術講演会を開催した。このような啓発活動は、次年度も同様に行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev (in press)
 2. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. Epilepsy Research. 104: 68-77, 2013
2. 学会発表
 1. 白石秀明：てんかんガイドラインを用いた小児てんかん治療の実際 第46回日本てんかん学会プレコングレスセミナー 平成24年10月10日（東京）
 2. Hideaki Shiraishi, Yuki Ueda, Kosuke Otsuka, Midori Nakajima, Naoko Asahina, Shinobu Kohsaka: Magnetoencephalography is Useful for Postsurgical Evaluation in Patients with Catastrophic Epilepsy, 18th International

Conference on Biomagnetism (Biomag 2012) , August 27, 2012 (Paris, France)

3. Hideaki Shiraishi, Tomoshiro Ito, Yuki Ueda, Kosuke Otsuka, Midori Nakajima, Naoko Asahina, Shinobu Kohsaka : Magnetoencephalography is Useful for Postsurgical Evaluation in Patients with Catastrophic Epilepsy, 第46回日本てんかん学会 平成24年10月11日（東京）

G. 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

期間	ベザフィブレート 導入前	ベザフィブレート観察期間（6ヶ月）					中止時
		14日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	
同意	○						
患者背景	○						
筋症状の治療前後の変化	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○
血中アシルカルニチン測定	○	○	○	○	○	○	○
尿中有機酸分析	○		○		○	○	○
服薬状況		○	○	○	○	○	
有害事象				← ○ →			○

図1 ベザフィブレート投与治療における観察項目

厚生労働科学研究補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

「新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の
開発および最適な治療法の確立に関する研究」

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

発行者 研究代表者 佐藤典宏
発行所 北海道大学病院
高度先進医療支援センター
〒 060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

