

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）
分担研究報告書

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発

研究課題：入院患者データベースを用いた急性腎障害発症頻度・要因の解析

研究分担者 寺田典生

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究要旨：高知大学医学部附属病院における 30 年間の入院患者データ約 8 万人の解析を KDIGO-AKI の診断基準に基づいて行った。AKI の発症頻度は 13.11%であり、従来の報告より発症頻度は高かった。また尿酸値と AKI の頻度は尿酸 4 台を最下点に J カーブをたどっていた。また 60 歳以上では AKI 発症頻度は 14%以上を占めたことにより、高齢者の多い高知県での特性が現れた可能性がある、今後本邦全体で高齢化が進む事を考慮すると急性腎障害は極めて重要な研究課題となりうる。

現時点で薬剤性腎障害に有効な薬剤はないが、今回シスプラチン (CDDP) 投与 (8mg/kg) により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA (5-Aminolevulinic acid) を飲水により投与し、腎保護作用を検討した。CDDP 投与によるミトコンドリア障害から誘導されるアポトーシスは、ALA 投与による抑制し腎保護作用を認める事ができた。ALA はすでに医薬品として安全性も確認されており、今後臨床応用が期待される

A. 研究目的

急増する慢性腎臓病(CKD)患者に対して、安全で有効な治療を提供できないことが多い。近年急性腎障害(AKI)は高齢化によりその頻度が急増しているのみならず、30%程度がCKDに移行する事が知られており、急性腎臓病の対策は急務である。また少なくとも全入院患者の1%前後が薬剤性腎障害であり、その半数以上が直接型腎障害、35%程度は不可逆性腎障害であると想定されている。また潜在的な薬剤性腎障害による既存のCKDの進行と急性腎不全の発生も多いが、正確な実態対策のターゲットは不明である。

本研究では、高知大学の医療情報部の強力を得て、電子カルテ上で30年間の入院患者78626名の急性腎障害(AKI)の発症頻度とリスクファクターを解析し、正確な発症頻度を明らかにする。代表的な薬剤性腎障害モデルであるシスプラチン腎症ラットを用いて新規の薬剤であるALA(5-Aminolevulinic acid)の腎保護作用の基礎研究を併行して行い、薬剤性腎障害の病態機序の解明を行う。

B. 研究方法

1) 急性腎障害の発症頻度の検討：高知大学の医療情報部の強力を得て、電子カルテ上で30年間の18歳以上の入院患者78626名のデータベース解析を行った。急性腎障害の診断は48時間以内の採血で、血清Crが1.5倍以上あるいは0.3mg/dl以上上昇した患者とし、電子カルテ上での各種マーカーとの関連の解析、発症頻度の解析を行った。

2) ラットにおけるALA投与でCDDP腎症の検討：シスプラチン(CDDP)投与(8mg/kg)により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA(5-Aminolevulinic acid)を飲水により投与し、腎保護作用を検討した。培養尿細管細胞を用いてALAのミトコンドリアへの保護作用を検討した。

(倫理面への配慮)

上記研究計画については高知大学医学部動物実験審査委員会で承認されている(承認番号G-00098)。電子カルテのデータベース解析については匿名化を行い個人情報 は 厳重に管理されている。高知大学倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

1) 急性腎障害の発症頻度の検討

AKI の臨床的検討：高知大学医学部附属病院における 30 年間（1981～2010 年）の入院患者データ約 8 万人のうち、KDIGO-AKI の診断基準に基づいて解析をおこなったところ、AKI の発症頻度は 13.11%であり、ピークは 70 歳台、60 歳以上では 14%以上を占めた。尿酸値と AKI の頻度は尿酸 4 台を最下点に Jカーブをたどっていた。オッズ比は尿酸が 7 以上では 2.9 倍、10 以上では 14 倍となりまた 2 以下の場合も 3.4 倍になった。

2) ラットにおける ALA 投与で CDDP 腎症の検討

シスプラチン（CDDP）投与（8mg/kg）により、ラット急性腎障害モデルを作成し、ALA（5-Aminolevulinic acid）を飲水により投与し、腎保護作用を検討した。低酸化でミトコンドリア障害が起こるとアポトーシスが起るが、ALA がそれを抑制した。CDDP 投与（8mg/kg）によるミトコンドリア障害によるアポトーシスは、ALA 投与による抑制された。ラットにおいて、ALA 投与で CDDP 腎症における BUN, Cr の上昇が抑制された。CDDP による腎障害は、ALA によるミトコンドリアの回復で改善することがわかった。また ALA と鉄剤の併用により、ミトコンドリアの保護と抗アポトーシス作用が増強し、尿細管障害が抑制された。培養細胞において、ALA に加えて鉄の投与で尿細管保護作用、ミトコンドリアへの保護作用が認められた。

D. 考察

高知大学医学部附属病院における 30 年間の入院患者データ約 8 万人のうち、AKI の発症頻度は 13.11%であり、従来の報告より発症頻度は高かった。要因として 70 歳台、60 歳以上では 14%以上を占めたことにより、高齢者の多い高知県での特性が現れた可能性がある、今後本邦全体で高齢化が進む事を考慮すると急性腎障害は極めて重要な研究課題となりうる。また尿酸値が AKI の発症リスクになる事が判明し、今後その機序の解明が待たれる。

現時点で薬剤性腎障害に有効な薬剤はないが、今回、ALA は急性腎障害への臨床応用の可能性の高い薬剤と考えられる。ALA はすでに医薬品として安全性も確認されており、臨床応用が期待される。

E. 結論

高知大学の入院患者約 8 万人のデータより、AKI の発症頻度は入院患者の 13%であり、従来の報告より発症頻度は高く尿酸値が AKI の発症リスクになる事が判明した。シスプラチン腎症ラットモデルにおいて ALA の腎保護作用を認める事ができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Taniguchi Y, Shimamura Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y : Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Japanese patients with chronic kidney disease . *Kidney International* 86:209-210,2014.

Takao T, Horino T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Terada Y : Possible roles of tumor necrosis factor- and angiotensin II type 1 receptor on high glucose-induced damage in renal proximal tubular cells. *Ren Fail.* 37(1):160-164,2014.

Fukuhara H, Taniguchi Y, Matsumoto M, Kuroda N, Fukata S, Inoue K, Fujimoto S, Terada Y, Shuin T : IgG4- related tubulointerstitial nephritis accompanied with cystic formation. *BMC Urol*, 2014

Taniguchi Y, Matsumoto T, Tsugita M, Fujimoto S, Terada Y.: Spondylodiscitis and Achilles tendonitis due to gout. *Mod Rheumatol* 24(6): 1026-1027, 2014.

Taniguchi Y, Karashima T, Yoshinaga Y, Shuin T, Fujimoto S, Terada Y.: Clinical characteristics of Japanese patients with reactive arthritis following intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Mod Rheumatol* 25(1): 161-163, 2014

Taguchi T, Nakajima H, Terada Y.: Graves' dermopathy and acropachy. *Endocrine*, 2014

Taguchi T, Takao T, Terada Y.: Natural progression of a sporadic pheochromocytoma over 15 years. *Endocrine* 2014

Taguchi T, Terada Y.: Images in clinical medicine. Subperiosteal bone resorption. N Engl J Med 370(21) : e32,2014.

Taguchi T, Nakayama S, Fujimoto S, Terada Y. : Lupus nephritis with positive myeloperoxidase / proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic autoantibody that developed after 17 years of propylthiouracil therapy. Endocrine 46(2): 357-359, 2014.

Taguchi T, Inoue K, Terada Y. : Concentric -ring sign in adrenal hemorrhage. Endocrine 47(3) : 965-966, 2014.

Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, Kamijima R, Fujimoto C, Kataoka S, Terada Y, Sano S.: Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 66(3):694-706, 2014.

堀野太郎, 寺田典生:急性腎障害 (AKI) の診断と治療, 週刊医学のあゆみ 249 (9) :737-742, 2014.

大出(濱田)佳寿, 谷口義典, 島村芳子, 松本竜季, 緒方巧二, 井上紘輔, 堀野太郎, 寺田典生:高血圧と(プロ)レニン受容体循環器内科 76(4):410-413, 2014.

2. 学会発表

Matsumoto T, Taniguchi Y, Hamada K, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Horino T, Yuasa K, Fujimoto S, Terada Y. : Inflammatory Marker MRP8/14 is correlated with Body Mass Index and Modulates Disease Progression in Japanese Patients with CKD, The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Matsumoto T, Ogata K, Inoue K, Horino T, Terada Y : The Different Kinetics of Dickkopf-1 and Sclerostin in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease, The

47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Shimamura Y, Matsumoto T, Hamada K, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Yuasa K, Sugiura T, Terada Y : NTpro-BNP and Troponin T Is a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD Patients: A Longitudinal Follow-Up Study, The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Matsumoto T, Urushido M, Ide H, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y : Small Heat Shock Protein beta-1 (HSPB1) Is Up-Regulated and Regulates the Autophagy and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Shimamura Y, Sano T, Noguchi Y, Taniguchi Y, Matsumoto T, Hamada K, Inoue K, Horino T, Fujimoto S, Terada Y, Ogata K : Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubules of AKI, and Inhibition of Arginase2 Ameliorates the Prognosis of AKI by Regulated NO In Vivo, The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Terada Y, Ide H, Matsumoto T, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujimoto S: Thioredoxin- Interacting Protein (TXNIP) Is Up-Regulated and Regulates the Mitochondrial Function, NOX4, and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo, The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Terada Y : MicroRNA-34a Is Up-Regulated in Acute Kidney Injury and by Aging and

Regulates PNUITS (PPP1R10) Expression and Apoptosis of Renal Tubular Cells In Vitro and In Vivo. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

Horino T, Otomo K, Miki T, Kataoka H, Hatakeyama Y, Matsumoto T, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Terada Y, Okuhara Y : High and Low Level of Serum Uric Acid Is a Novel Risk Factors for Acute Kidney Injury: A Retrospective Database Analysis by Using the Integrated Medical Information System at Kochi Medical School Hospital. The 47th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, Nov 13-16, 2014.

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。