

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

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

(H25-難治等(腎)-一般-001)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成田一衛

平成26年(2014)4月

目 次

. 総括研究報告	
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	
新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学 成田 一衛	1
. 分担研究報告	
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	
金沢医科大学医学部 腎臓内科学 横山 仁	9
高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学 寺田 典生	13
金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学 和田 隆志	16
筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学 山縣 邦弘	18
新潟大学医歯学総合研究科 機能分子医学寄附講座 斎藤 亮彦	21
医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学 各務 博	
医歯学総合病院 感染管理部 田邊 嘉也	
. 班員名簿	27
. 研究成果の刊行に関する一覧	29
. 資料	127

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

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

総括研究報告書

成田 一 衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学

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
総括研究報告書
「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」

研究代表者

成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学

研究分担者

和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学
山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学
横山 仁 金沢医科大学医学部 腎臓内科学
寺田典生 高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学
斎藤亮彦 新潟大学医歯学総合研究科 機能分子医学寄附講座
各務 博 新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学
田邊嘉也 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部

研究協力者

河野恵美子 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
坂井宣彦 金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学
臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学
鶴岡秀一 日本医科大学医学研究科 腎臓内科学

研究要旨

薬剤の多くは腎排泄性であり、合併症を有する 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。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の調査結果がある。潜在的な薬剤性腎障害による既存の CKD の進行と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。

本研究は薬剤性腎障害について、正確な実態を明らかにし、発症機序による再定義を行い、それぞれの早期診断マーカーを同定し臨床的な有用性を検証する。薬剤性腎障害の新規ガイドラインを策定し公表する。基礎研究を併行し、薬剤性腎障害の病態機序の解明と治療実験を行うことを目的として、平成 25 年度に開始された。

高知大学医学部附属病院における入院患者30年間約8万人で、AKIの発症頻度は13.11%であり、高齢者で頻度が高かった。一方、日本腎臓学会が運営する腎臓病レジストリーを利用した調査で、腎生検症例に占める薬剤性腎障害の頻度を明らかにした。また実際に、金沢大学、新潟大学の腎生検例を対象に、薬剤性腎障害の頻度、被疑薬、病理・臨床像を検討した。

CKD患者におけるAKIのリスク予測には、尿中IL-18、L-FABP測定を合わせると感度・特異度がともに上昇していた。また、尿中メガリン測定も早期診断に有用であった。

ラット近位尿細管障害モデルで、ALA (5-Aminolevulinic acid) の AKI の腎保護作用を報告した。今後臨床試験を行う。

数種の腎毒性薬剤がメガリンと結合し、腎臓に取り込まれる経路を明らかにした。ま

た、メガリンとの結合を拮抗する化合物が薬剤性腎障害の治療に応用できる可能性を明らかにした。特許出願中である。

今後、腎機能障害時の薬剤投与方法、腎毒性薬剤による中毒性腎障害、薬剤アレルギーにより惹起される急性間質性腎炎の各病態の実態について調査をすすめ、ガイドラインの改訂に貢献する。

A. 研究目的

【目的・必要性】

わが国の成人8人に1人が慢性腎臓病(CKD)であり、人口高齢化に伴って今後さらに増加する。CKDを有する症例は、心血管疾患の高リスク群であることは良く知られているが、多くの悪性腫瘍、炎症性疾患、感染症などのあらゆる疾患も、一般人口と同様か、それ以上の頻度、発症する。

それらの疾患の治療に使用される多くの薬剤は、腎排泄性あるいは腎障害性であり、腎機能に応じた投与量や投与間隔の調節、時には中止が必要である。大多数のCKD患者は、腎障害に加えて、複数の併発症、合併症を持つことが多いにもかかわらず、必ずしも十分な治療が行われないことが多い。特に、抗菌薬や抗腫瘍薬は、薬効を得るために十分量を投与することが必要であるが、CKD患者ではそれが困難である。しかも、CKD症例で薬剤性腎障害が腎不全への進行を早めることは、腎不全の原疾患として統計の表面上に顕れてはこないが、日常臨床、高頻度に経験される。

したがって、薬剤性腎障害をより早期に診断し、適切な予防・治療を行うことは、CKDの進行を抑制し腎不全の発生を減らすという観点で重要であり、また多様な合併症を有する多くのCKD患者に有効かつ安全な医療を提供するために、重要喫緊の課題の一つである。

【特色・独創性】

平成21～23年度に行われた厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究」(今井圓裕代表)では、課題の一つとして、「高齢者における薬物性腎障害に関する研究」が行われた。この調査によれば、腎臓専門医の常駐施設での全入院患者のうち、0.94%が薬剤性腎障害による入院であり、36.5%が非可逆性であったと報告されている。この数字は主要診断に基づくものであり、CKD増悪因子としての潜在的薬剤性腎障害は、実際にはさらに多いものと推定される。これらの原因としては、非ステロイド系抗炎症薬(25.1%)、抗腫瘍薬(18.0%)、抗菌薬(17.5%)の順で多く、また半数以上(54.6%)が直接型腎障害であった。本研究では、近年構築された日本腎臓学会のレジストリーを通して、現時点での全国的な実態を調査する点が特徴的である。また同時に、腎生検標本のデータを基に、過去の薬剤性腎障害についても調査する。

一方、現在まで積極的に薬剤性腎障害の早期診断・予防や治療の手段を目的とした研究はない。近年の研究から、薬剤性腎障害のうちの多くが、新たに同定されたトランスポーター分子群(Organic anion transporter (OAT), Organic cation transporter (OCT))やエンドサイトーシス受容体メガリンなどにより尿細管細胞に取りこまれた薬剤分子が直接あるいは間接的に細胞障害を起こすことが原因であることが分かってきた。

さらに、それらの尿細管分子などを抑制する手段は、一部すでに知られているものもあるが、十分に利用されていない。同様の機序を持つ薬剤として、新たな候補化合物も存在する。

本研究では、感染症、腫瘍内科、基礎研究者を含む関連領域横断的な研究チームを構成し、直接型薬剤性腎障害の克服を目指す点が独創的である。

また、そのための臨床的な実態を明らかにし、薬剤性腎障害に対する施策上の重点的な標的を明確にする。さらに、薬剤性腎障害を分子メカニズムに基づいて体系的に再定義し、その早期診断法と対策を確立し、広く日常臨床で利用できる薬剤性腎障害診療ガイドラインを作成する。

薬剤性腎障害の早期マーカーを同定し、臨床応用することにより、早期での診断を可能とする。

B. 研究方法

各分担研究報告書に詳述する。概要は以下の7項目に示す通りである。

【早期診断マーカー】

CKD患者のAKIリスクを推定するバイオマーカーとして、IL-18、L-FABPなどの有用性を検討するため、薬剤投与前から経過とともに血液・尿検体を採取し、血清クレアチニンの上昇以前に尿中排泄が上昇するものを探索した。

【臨床的疫学研究】

高知大学病院における入院患者調査で、AKIの発症頻度、年齢との関連を解析する。また、そのリスク因子を詳細に解析した(寺田)。

日本腎臓学会が運営する腎臓病レジストリーを利用して、薬剤性腎障害の発生について全国調査を経年的に実施した。正確な

発生頻度と危険因子、予後(腎機能および生命)と、現行で行われている治療法を把握した(横山)。

【臨床的および病理学的検討】

過去約30年の金沢大学附属病院における薬剤性腎障害の腎生検例の特徴を明らかにした。一方、本邦における急速に進む高齢化社会を考慮すると、疾病構造や使用薬剤などが大きく変化していることが示唆された。

【抗腫瘍薬の危険因子】

シスプラチン(CDDP)腎症発症の危険因子をretrospectiveに検討する。脂質異常症、冠動脈疾患が、CDDPによるAKI発症予測因子となりうるかどうか。CKD危険因子の数とAKIの頻度、脂質異常症、高血圧、糖尿病が、CDDPによるAKI発症のリスクに関連するかどうかを解析した。

【抗腫瘍薬の腎毒性】

ミトコンドリア障害による近位尿細管障害(ラットによる実験)に対するALA(5-Aminolevulinic acid)のAKI保護作用について、実験的研究を行った。

【ガイドライン】

これまでわが国で発刊された、腎機能障害患者に対する薬剤投与法のガイドライン、腎毒性薬剤や腎排泄性薬剤による中毒性腎障害についてのガイドライン、急性間質性腎炎(薬剤によるアレルギーにより惹起される腎障害)の治療法を統合した、腎臓病における薬剤投与についての総合的なガイドラインの作成が必要であることが確認された。

【腎障害機序の解明と治療法の探索】

水晶振動子マイクロバランス法(QCM)、腎特異的メガリンKOマウスを用いて、メガリンに結合する腎毒性薬剤の腎障害機序の確認を行った。さらに、より優れたメ

ガリン拮抗薬の開発を目指して、候補化合物のスクリーニングを行った。

【倫理面への配慮】

分担研究者が、それぞれの課題毎に、当該研究機関で必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）、臨床治験委員会（IRB）への申請・承認を得る。基礎研究において動物実験を行う場合は、動物の愛護及び管理に関する法律（昭和48年法律第105号。以下「動物愛護法」という。）、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。）、各研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに基づき必要な倫理上の手続き（倫理委員会への申請、承認）を経て施行した。

C. 研究結果

【早期診断マーカー（寺田、各務、斎藤）】

CKD患者のAKIリスクについて、IL-18とL-FABPを合わせると感度、特異度が上昇する事を見いだした。また、CDDP腎症において尿中メガリン測定が有用である可能性を明らかにした。

【臨床的疫学研究（寺田、横山）】高知大学病院における8万人の調査で、AKIの発症頻度は13.11%であり、60歳以上では14%以上を占めることが分かった。今後はそのリスク因子をさらに詳細に解析する（寺田）。

日本腎臓学会が運営する腎臓病レジストリーを利用して、薬剤性腎障害の発生について全国調査を経年的に実施する。

【臨床的および病理学的検討（成田、和田、山縣）】平成25年度の調査で、過去約30年の金沢大学附属病院における薬剤性腎障害の腎生検例の特徴が明らかとなった。

金沢大学において腎生検5220例中、薬剤性腎障害は25例(0.48%)。ブシラミン腎症は11例であった。最近ビスフォスフォネート製剤など、被疑薬が変化してきていることが分かった。

【抗腫瘍薬の危険因子（各務）】CDDP腎症発症の危険因子をretrospectiveに検討した。脂質異常症、冠動脈疾患が、CDDPによるAKI発症予測因子となりうる。CKD危険因子の数とAKIの頻度、脂質異常症、高血圧、糖尿病と、CDDPによるAKI発症のリスクに関連を認めた。

【抗腫瘍薬の腎毒性に関する第一相臨床試験（寺田、各務）】ミトコンドリア障害による近位尿細管障害（ラットによる実験）ALA（5-Aminolevulinic acid）のAKIの保護作用について研究を発表した(PLOS ONE 8:e80850, 2013)。ALA投与でCDDP腎症におけるBUN、Crの上昇が抑えられ、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。この実験で使用した鉄剤は、ヒトに換算するとフェロミア2錠程度であり、生理的な投与量である。培養細胞において、ALAに加えて鉄の投与下で腎保護作用が高いことが分かった。

【ガイドライン（山縣、成田）】これまでわが国で発刊された、腎機能障害患者に対する薬剤投与法のガイドライン、腎毒性薬剤や腎排泄性薬剤による中毒性腎障害についてのガイドライン、急性間質性腎炎（薬剤によるアレルギーにより惹起される腎障害）の治療法を統合した、腎臓病における薬剤投与についての総合的なガイドラインの作成をめざす。

【腎障害機序の解明と治療法の探索（斎藤、田辺、各務）】QCMにより、メガリンがCDDP、コリスチン、バンコマイシンなどの腎毒性薬剤と結合することが明らかとなった。また、腎特異的メガリンKOマウスを用いて、メガ

リンに結合する腎毒性薬剤の腎障害機序の確認を行った。さらに、より優れたメガリン拮抗薬の開発を目指して、候補化合物の検討を行った。

D. 考察

本研究で、日本腎臓学会レジストリーのデータから薬剤性腎障害の病理所見の実態について明らかにされた。特に急性尿細管間質性腎炎と、急性尿細管壊死、慢性間質性腎炎が多く、糸球体病変は30%未満であったことは、やや予想外であった。一方、金沢大学等の単独施設での過去30年の腎生検では、ブシラミン腎症による膜性腎症が多く、被疑薬が変化し、それに伴い病理組織像も変化してきた可能性が高いと考えられた。

今後は頻度の高い原因薬剤について、アンケートによる全国調査を行い、正確な発生頻度と危険因子、予後(腎機能および生命)と、現行で行われている治療法を把握する必要がある。また、研究分担者らの施設での詳細な臨床像と病理組織像の検討を共同で進める。

薬剤性腎障害のバイオマーカーとして、IL-18とL-FABPの組み合わせが有用である可能性が示されたが、今後は更に症例数を重ねて検討する必要がある。また、抗腫瘍薬、抗菌薬を使用する際の前向き臨床観察研究を行う。薬剤投与前から経過とともに血液・尿検体を採取し、血清クレアチニンの上昇以前に尿中排泄が上昇するものをマーカーとして、その有用性を検討する。メガリン、OCT、OAT、NAG、2-ミクログロブリン、NGAL、L-FABP、IL-18、KIM-1等の早期診断マーカーとしての有用性を検証することも意義のあることと考えている。

ALAの腎保護効果について、ヒトでの有用性を検証する必要がある。平成26年度は倫理委員会の承認を経て臨床応用に向けて準備を整える。

E. 結論

日本腎臓学会のレジストリーで登録されている薬剤性腎障害の主な病理組織所見は、急性尿細管間質障害、急性尿細管壊死、慢性間質性腎炎であった。一方、過去の症例では、ブシラミン腎症などの糸球体障害が多く、時代とともに被疑薬と組織所見が変遷している可能性が示唆された。

急性薬剤性腎障害の発症前リスク評価方法、早期診断のバイオマーカー候補が同定された。今後それぞれの有用性を確認する必要がある。

薬剤による尿細管障害を抑制する手段として、ミトコンドリア障害を抑制する薬剤(ALA)、および細胞毒性のある薬剤の尿細管細胞への取り込みをブロックする薬剤(シラスタチンなど)が、有効である可能性が示された。今後は臨床試験を開始する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. (15名中15番目) Association of warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: A prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press.
2. Tsuchida Y, Kaneko Y, Otsuka T, Goto K, Saito A, Yamamoto K, Yamamoto T, Narita I. Upregulation of prolactin receptor in proximal tubular cells was induced in cardiac dysfunction model mice. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**: 65-74.
3. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Narita I, Takahashi K. Effect of donor-recipient age difference on long-term graft survival in living kidney transplantation. *Intern Urol Nephrol* 2014. in press
4. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C,

- Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
5. Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2014; **85**: 57-67.
 6. Kazama JJ, Yamamoto S, Wakasugi M, Narita I. A hip fracture in a dialysis patient with Abeta2M amyloidosis. *Kidney Int* 2014; **85**: 214-5.
 7. Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Hypertens Res* 2013; **36**: 328-33.
 8. Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. Cause-specific excess mortality among dialysis patients: comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial* 2013; **17**: 298-304.
 9. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013; **31**: 315-21.
 10. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two Susceptibility Loci to Takayasu Arteritis Reveal a Synergistic Role of the IL12B and HLA-B Regions in a Japanese Population. *Am J Hum Genet* 2013. **93**: 289-97.
 11. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, Homma N, Tsubata Y, Takahashi H, Ito T, Yamazaki H, Saito T, Narita I. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013; **84**: 826-33.
 12. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, Tazawa R, Goto K, Tohyama J, Narita I, Yoshioka H, Ishii S. Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; **8**: 629-36.
 13. Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Nakatsue T, Wada Y, Murakami S, Nakano M, Narita I. Distribution of amyloid deposits in the kidneys of a patient with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *BMC research notes* 2013; **6**: 231.
 14. Koshio J, Kagamu H, Nozaki K, Saida Y, Tanaka T, Shoji S, Igarashi N, Miura S, Okajima M, Watanabe S, Yoshizawa H, Narita I. DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked is an immunogenic target of cancer stem cells. *Cancer Immunol Immunother* 2013; **62**: 1619-28.
 15. Wada Y, Kojima M, Yoshita K, Yamazaki M, Kobayashi D, Murakami S, Nishi S, Nakano M, Narita I. A case of Epstein-Barr virus-related lymphadenopathy mimicking the clinical features of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2013; **23**: 597-603.
- ## 2 . 学会発表
1. 成田 一衛： IgA 腎症感受性の責任遺伝子、第 56 回日本腎臓学会学術総会、大会長主導企画、2013 年 5 月 12 日、東京
 2. 後藤 眞、細道 一善、塚口 裕康、渡

- 辺 博文、井ノ上 逸朗、成田 一衛：家族内集積を示す腎疾患のエクソーム解析、第 56 回日本腎臓学会学術総会、ワークショップ、2013 年 5 月 12 日、東京
3. 土田 陽平、金子 佳賢、大塚 忠司、後藤 慧、斎藤 亮彦、山本 格、成田 一衛：心不全モデルマウスにおける近位尿細管プロラクチン受容体の発現増加、第 56 回日本腎臓学会学術総会、2013 年 5 月 12 日、東京
 4. 保川 亮太、細島 康宏、保坂 聖子、矢田 雄介、青木 弘行、桑原 頌治、成田 一衛、黒澤 寛之、平山 吉朗、斎藤 亮彦：虚血・再還流モデルマウス腎におけるメガリン切断の検討、第 56 回日本腎臓学会学術総会、2013 年 5 月 10 日、東京
 5. 細島 康宏、蒲津 秀門、笹川 泰司、鈴木 哲世、青木 弘行、金子 麗華、桑原 頌治、鈴木 芳樹、成田 一衛、斎藤 亮彦：高脂肪食負荷モデルの腎障害機序におけるメガリンの役割、第 56 回日本腎臓学会学術総会、2013 年 5 月 10 日、東京
 6. 相馬 彩子、高崎 麻美、高橋 雄一、高橋 彩、金子 博司、福住 好恭、富田 雅之、成田 一衛、河内 裕：糸球体上皮細胞障害モデルにおける Calcineurin の発現の解析、第 56 回日本腎臓学会学術総会、2013 年 5 月 10 日、東京
 7. 樋渡 昭、萩原 正大、臼井 丈一、永井 恵、甲斐 平康、森戸 直記、楊景堯、斎藤 知栄、細島 康宏、原 正則、斎藤 亮彦、山縣 邦弘：腎産生タンパク質の尿中排泄量を基にした腎機能推測法の検討、第 56 回日本腎臓学会学術総会、2013 年 5 月 10 日、東京
 8. Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Asahi K, Watanabe T: The Association between Serum Uric Acid and Change of Renal Function in a Community-Based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan, American Society of Nephrology Kidney Week 2013, 2013/11/5, Atlanta, USA
 9. Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Kamura K, Tsuruya K, Ishimura E, Narita I, Kamura K, Ubara Y, Ando M, Nutahara K, Horie S: The Compiling Data at the Time of Enrollment in J-PKD Registry, American Society of Nephrology Kidney Week 2013, 2013/11/5, Atlanta, USA
 10. Yamamoto S, Omori K, Matsuo K, Kawamura K, Wakasugi M, Maruyama H, Kazama JJ, Narita I: Oral Activated Charcoal Adsorbent, AST-120, Induced Continuous Reduction of Protein-Bound Uremic Toxins in Maintenance Hemodialysis Patients: A Randomized Cross-Over Trial, American Society of Nephrology Kidney Week 2013, 2013/11/5, Atlanta, USA
 11. Kono E, Kazama JJ, Hosojima M, Narita I, : The Formation Process of “White Kidney” in a Patient with Late Onset Primary Hyperoxaluria Type I, American Society of Nephrology Kidney Week 2013, 2013/11/5, Atlanta, USA
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
斎藤亮彦、青木信将、堀 好寿、桑原頌治、細島康宏、岩田博司、松田砂織：「メガリンリガンド拮抗薬」特願 2014-011530 (平成 26 年 1 月 24 日)
 3. 実用新案登録
なし
 4. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））

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に関する研究

疫学調査（日本腎臓学会レジストリー）報告

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学 腎臓内科学 教授

研究協力者

山谷秀喜 金沢医科大学 腎臓内科学 講師

奥山 宏 金沢医科大学 腎臓内科学 講師

研究要旨

我が国における薬剤性腎障害の実態を明らかにする目的で、2007-2012 年末までに腎臓病総合レジストリーに登録された 15,821 例より臨床病理学的に薬剤性腎障害と診断された 231 例（1.42%，うち腎生検 227 例）について検討した。年齢層別では、若年者（10 歳以下，0.65%）に比し，高齢者（70-79 歳，1.83%）で約 3 倍の頻度であり，70 歳代まで連続して増加した。主な臨床診断は，薬剤性腎障害 118 例（51.1%），その他にネフローゼ症候群 42 例（18.2%），慢性腎炎症候群 41 例（17.7%）および急速進行性腎炎症候群 19 例（8.2%）であった。病理組織型は，急性間質性腎疾患 60 例（26.0%），慢性間質性腎疾患 55 例（23.8%），糸球体疾患 67 例（29.0%），硬化性変化 18 例（7.8%），その他 24 例（10.4%）であった。急性および慢性間質性病変では薬剤性腎障害が主な診断であったが，急速進行性・急性腎炎症候群の診断が約 10～20%含まれていた。一方，糸球体疾患では，膜性腎症を主とするネフローゼ症候群が 44.4%を占めた。硬化性変化では男性優位であり，年齢層では，慢性間質性疾患で 30-40 歳代にピークが見られた以外，急性間質性腎疾患，糸球体疾患および硬化性変化は 60-70 歳代にピークを認めた。血清クレアチニン値は，急性および慢性間質性病変で増加した一方，糸球体疾患では血清アルブミン値が低下した。原因薬剤が判明した 68 例において，Bucillamine の膜性腎症 26 例，Gemcitabine の微小血栓性腎症 3 例，Propylthiouracil の抗好中球細胞質抗体陽性腎炎 3 例が確認された。腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者に注意を要する事が示された。

A. 研究目的

平成 21-23 年度・厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準

化・進展阻止に関する調査研究」(今井圓裕代表)における「高齢者における薬物性腎障害に関する研究」では，腎臓専門医施設における全入院患者のうち 0.935%が薬剤性腎

障害による入院で、その 36.5% が非可逆性であったと報告された。また、その中で原因薬剤として、非ステロイド系抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs, 25.1%), 抗腫瘍薬 (18.0%), 抗菌薬 (17.5%) が挙げられ、半数以上 (54.6%) が「直接型腎障害」であった。今回、我が国における薬剤性腎障害 (Drug-Related Kidney Injury, DRKI) について、腎臓病総合レジストリーの登録症例を基に、腎生検を要する症例を中心に臨床病理学的に分類し、その実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

2007-2012 年末までに日腎臓学会・腎臓病総合レジストリーに登録された 16,383 例より腎生検施行例 (J-RBR) および未施行例 (J-KDR) に登録された 15,821 例を対象とした。これより臨床診断登録において第 1 選択あるいは第 2 選択として薬剤性腎障害とされた症例と備考欄において薬剤の関与 (薬剤性腎障害あるいは Buciillamine などによるネフローゼ症候群などの臨床診断および病理診断的な薬剤性腎障害) が記載されていた 231 例 (1.42%) を抽出した (図 1)。これらの臨床診断・病理診断および登録された臨床指標について検討した。

(倫理面への配慮) レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。日本腎臓学会よりデータ使用の許可を受けた (別添資料)。

C. 研究結果

・薬剤性腎障害における登録数と年齢層・性別頻度 (%)
臨床病理学的に薬剤性腎障害として抽出

した 231 例において、J-RBR 登録 227 例 (97.0%)、J-KDR 登録 4 例 (3.0%) とほとんどの症例が腎生検による組織学的診断を受けていた。さらに、薬剤性腎障害の各年齢別の割合は、若年者 (10 歳以下, 0.65%) に比べ、高齢者 (70-79 歳, 1.83%) では約 3 倍にその頻度が増加していた。とくに、女性では 80 歳代まで連続して薬剤性腎障害の頻度が増加しており、80 歳代では 2.54% となった (表 1, 図 2)。

・薬剤性腎障害における臨床診断
主診断を薬剤性腎障害として 118 例 (51.1%) が登録された。他の 99 例 (42.9%) は、薬剤性腎障害を第 2 選択病名としていた。薬剤性腎障害の病名登録のないものも含めて、臨床症候群が登録されていた症例では、ネフローゼ症候群 42 例 (18.2%)、慢性腎炎症候群 41 例 (17.7%) および急速進行性腎炎症候群 19 例 (8.2%) が主な臨床診断であった (表 2)。

性別でみると、男性で薬剤性腎障害を主とするものが約 60% に比して、女性では約 40% と少なかった。他の臨床症候群診断において、急速進行性あるいは急性腎炎症候群と急性系球体障害を示すものが、男性では 6.5% であったのに比して女性では 15.6% と 2.4 倍に増加していた。とくに、60-70 歳代女性において、それぞれ 60 歳代 23 例中 5 例 (21.7%) と 70 歳代 23 例中 6 例 (26.0%) であり、同年代男性の 34 例中 1 例 (2.9%) と 20 例中 2 例 (10.0%) および 60 歳未満年齢層の 4.5% ~ 16.1% に比してその頻度が高かった。一方、ネフローゼ症候群の頻度は、男性 17.3%、女性 19.2% と同等であった。

・病理組織診断からの検討
病理組織診断は 4 つに大別された。その内訳は、急性間質性腎疾患 60 例 (26.0%)、急

性間質性腎炎および急性尿細管壊死),慢性間質性腎疾患 55 例(23.8%,慢性間質性腎炎),糸球体疾患 67 例(29.0%,膜性腎症,微小糸球体変化,メサンギウム増殖性,巣状分節性糸球体硬化,半月体形成性,膜性増殖性,管内増殖性),硬化性変化 18 例(7.8%,腎硬化症および硬化性糸球体腎炎)および,その他 24 例であった(表 3).間質性病変が全体の約 55%である一方,糸球体性病変が約 30%に認められた(図 3).臨床診断では,急性および慢性間質性病変では薬剤性腎障害が主な診断であったが,急速進行性あるいは急性腎炎症候群と診断されたものが約 10~20%含まれていた.一方,糸球体疾患ではネフローゼ症候群が 44.4%を占めていた.さらに,病理診断では膜性腎症 38 例(全体の 16.5%,糸球体疾患の 56.7%)および微小糸球体変化 8 例(全体の 3.5%,糸球体疾患の 11.9%)とメサンギウム増殖性腎炎 8 例(全体の 3.5%,糸球体疾患の 11.9%),巣状分節性糸球体硬化症 4 例(全体の 1.7%,糸球体疾患の 6.0%),半月体形成性腎炎 4 例(全体の 1.7%,糸球体疾患の 6.0%)であり,薬剤性糸球体障害の特徴として膜性腎症が主であり,臨床診断のネフローゼ症候群に一致していた(図 3,表 4).

.病理組織分類による主要 4 病型の臨床病理学的特徴

病理組織診断(急性間質性腎疾患,慢性間質性腎疾患,糸球体疾患,硬化性変化)の臨床指標を比較すると以下の成績であった(表 5).

1)性別:間質性病変において男女比に差はなかったが,硬化性変化では男性優位であった(表 5-1).

2)年齢層分布では,慢性間質性疾患において 30-40 歳代にピークが見られたが,それ以外の 3 群では 60 歳代にピークを認めた(図 4).

3)検尿所見では,間質性病変群はいずれも尿蛋白は定性で 2+以下,定量では平均 1.0g/日前後,尿潜血も半数は陰性であったが,一部の症例で尿中赤血球の増加を認めた.一方,糸球体病変および硬化性病変では,尿蛋白の増加と尿潜血 2+以上が観察された(表 5-2).

4)血清クレアチニン値は,急性および慢性間質性病変で有意に増加していた($p<0.001$).一方,血清アルブミン値は,糸球体疾患で有意に減少した($p<0.001$)(表 5-3).

.原因薬剤と背景疾患登録

備考欄等で原因薬剤・背景疾患が記載されていた 68 例について検討すると Bucillamine による膜性腎症が 26 例で記載されていた(表 6,図 5).その他の関節リウマチ関連治療薬(DMARDs)を含めると薬剤が特定された 38%を占めた.さらに移植関連・ネフローゼ症候群・関節リウマチ等に使用されているシクロスポリンあるいはタクロリムスが 16 例(24%)を占めた.次に抗腫瘍薬の記載が 11 例にありプラチナ製剤が主体であったが,Gemcitabine による微小血栓性腎症が 3 例に認められた.さらに非ステロイド性消炎鎮痛薬や抗生剤が認められた.くわえてプロピルチオウラシル(Propylthiouracil,PTU)による抗好中球細胞質抗体陽性糸球体障炎が 3 例報告されていた.今回の報告の主体は,原因解明のためと考えられる腎生検施行例が主体であり,これまでの臨床観察を主体とする報告と異なる臨床背景が示唆される.

D. 考察

これまでの研究から腎臓専門医施設における薬剤性腎障害による入院が全患者

の 0.94% を占め、その原因薬剤として NSAIDs、抗腫瘍薬、抗菌薬が挙げられていた。また、その半数以上が直接型腎障害であったと報告されている。今回の登録例では、これらに加えて抗リウマチ薬や免疫抑制薬によるネフローゼ症候群を主体とする糸球体疾患あるいは硬化性病変が認められ、被疑薬により惹起される異なった病型を示し、改めて薬剤性腎障害の多様性が確認された。さらに先の検討では、36.5% が非可逆性であり、高齢者(65 歳以上)では腎機能回復までの期間の延長が観察されている。今回の検討では、高齢者ほど登録に占める割合が増加しており、予後の不良が推測される。今後の課題として、高齢者および特定の薬剤に関して、予後調査を含めたより詳細な統計が必要と考えられた。

E. 結論

腎生検を必要とする薬剤性腎障害は、高齢者ほどその比率が増加した。臨床病理的には、急性間質性腎障害、慢性間質性腎障害、糸球体性疾患および硬化性疾患に大別され、被疑薬により惹起される病型は異なった。慢性間質性腎疾患は 30-40 歳代が中心であったが、それ以外の 3 病型では 60 歳代に最も多く認められ、腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者に注意を要する事が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T,

Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol. 2013; 17(2):155-73.

2) 横山仁：高齢者ネフローゼ症候群 日本内科学会雑誌 102：1172-1179, 2013.

3) 杉山斉, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：腎疾患の疫学(レジストリーから)日本内科学会雑誌 102：1183-1191, 2013.

2. 学会発表

1) 杉山 斉, 佐藤 博, 上田善彦, 横山仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の 2012 年次報告と経過報告.第 56 回日本腎臓学会学術総会,(東京,2013.5),日本腎臓学会誌, 55：272, 2013.

2) 横山 仁：高齢者腎臓病：ネフローゼ症候群を中心に.第43回日本腎臓学会西部学術大会,(松山,2013.10),日本腎臓学会誌, 55：1172, 2013.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

高知大学内分泌代謝・腎臓内科 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。

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 を飲水により投与し、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 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。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に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、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 コーブをたどっていた。

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。（PLOS ONE 8:e80850, 2013）: ALA の AKI の保護作用について研究を発表した。低酸素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。

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 を飲水により投与し、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、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かった高齢者でより頻度が高くなる事がわかった。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

Ishihara M, Urushido M, Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujieda M, Terada Y: Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 305(4):F495-509, 2013

Terada Y, Inoue K, Matsumoto T, Ishihara M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Karashima T, Tamura K, Fukuhara H, Fujimoto S, Tsuda M, Shuin T :

5-Aminolevulinic acid protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising the anticancer efficiency of cisplatin in rats in vitro and in vivo. *PLoS one*, 8(12):e80850, 2013.

Hamada K , Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y: Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2013 [Epub ahead of print]

Taniguchi Y, Kumon Y, Takata T, Sano S, Ohnishi T, Nogami M, Ogawa Y, Terada Y : Imaging assessment of enthesitis in spondyloarthritis . *Annals of Nuclear Medicine*, 27 (2):105-111 , 2013 .

Taniguchi Y, Ogata K, Inoue K, Terada Y : Clinical implication of FDG-PET/CT in monitoring disease activity in IgG4-related disease . *Rheumatology(Oxford)*, 52 (8):1508 , 2013 .

2. 学会発表

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Horino T, Kumon Y, Hirose K, Hyodo M, Terada Y : Clinical characteristics in Japanese patients with IgG4-related disease. ACR/ARHP(American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals)2013 Annual Meeting, San Diego, Oct 26-30, 2013.

Yoshio Terada, Masayuki Ishihara, Kazu Hamada, Tatsuki Matsumoto, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Keiji Inoue, Taro Shuin, Koji Ogata : 5-Aminolevulinic Acid (ALA) Protects against Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury via Protection of Mitochondrial Viability and Prevention of Tubular Apoptosis without Compromising Its Anticancer Efficiency In Vitro and In Vivo. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Koji Ogata, Tatsuki Matsumoto, Kazu Hamada, Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Taro Horino, Yoshio Terada: Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubular Cells of AKI and Regulated NO In Vitro and In Vivo. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta,

Nov 5-10, 2013.

特になし。

Yoshiko Shimamura, Kazu Hamada, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Masayuki Ishihara, Taro Horino, Kenji Yuasa, Shigeo Yamanaka, Tetsuro Sugiura, Yoshio Terada, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD Patients: A Longitudinal Follow-Up Study. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Taro Horino, Kazunori Otomo, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Yoshio Terada, Yoshiyasu Okuhara. Retrospective Analysis of 30 Years' Data Base, over 68000 Patients Using IMIS (Integrated Medical Information System in Kochi University) to Search Risk Factor of Acute Kidney Injury. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Tatsuki Matsumoto, Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Taro Horino, Kazu Hamada, Yoshio Terada, Kenji Yuasa, Shinpei Fujimoto, Koji Ogata. The Role of Inflammatory Marker MRP8/14 in CKD Patients. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Masayuki Ishihara, Taro Horino, Kenji Yuasa, Yoshio Terada, Serum Level of Soluble (Pro)renin Receptor Is Modulated in Chronic Kidney Disease (CKD) and a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD: A Longitudinal Follow-Up Study. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

Masayuki Ishihara, Madoka Urushido, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Mikiya Fujieda, Yoshio Terada, Crosstalk between p53-Sestrin2 and Hypoxia-BNIP3 (Bcl-2/Adenovirus E1B 19kDa-Interacting Protein3) Pathways in Regulating Autophagy, Mitophagy and Apoptosis in Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. The 46th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, Nov 5-10, 2013.

G . 知的財産権の出願・登録状況

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：薬剤性腎障害の臨床病理

研究分担者 和田隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学，教授

研究協力者 坂井宣彦 金沢大学附属病院血液浄化療法部，助教

研究要旨：1985年1月1日から2013年12月31日までの28年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検5220例を対象とし、患者背景（年齢，性別），原因薬剤および腎生検組織所見を検討した。薬剤性腎障害の頻度は25例（0.48%）であった。このうち原因薬剤として、抗リウマチ薬11例，インターフェロン3例，非ステロイド系抗炎症薬2例，抗甲状腺薬2例，抗腫瘍薬2例，抗生物質1例，抗精神病薬1例，免疫抑制薬1例，不明2例であった。抗リウマチ薬の全例でブシラミンが使用されており，腎生検組織所見は膜性腎症であった。また，原因薬剤の種類が年代別に変遷していることが明らかとなった。今後はさらなる症例の集積により，ブシラミンによる薬剤性腎障害の臨床像，腎組織所見を明らかにする予定である。さらに，高齢化社会に伴う疾患構造変化による薬剤性腎障害の年代別変遷についても検討を進めたい。

A．研究目的

これまでに施行された腎生検例をレトロスペクティブに検討することで，薬剤性腎障害の臨床病理学的特徴を明らかにする。くわえて近年の高齢化社会や疾患構造の変化を考慮して，年代別原因薬剤の変遷や臨床像を明確にすることにより，薬剤性腎障害の予防あるいは治療の確立につなげる。

B．研究方法

1985年1月1日から2013年12月31日までの28年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検例を対象とし，患者背景（年齢，性別），原因薬剤および腎生検組織所見を検討した。

（倫理面への配慮）

厚生労働省の臨床研究の倫理指針に基づいて行う。

C．研究結果

1985年1月1日から2013年12月31日までの28年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検5220例中，薬剤性腎障害は25例（0.48%）であった。このうち原因薬剤として，抗リウマチ薬（ブシラミン）11例，インターフェロン3例，非ステロイド系抗炎症薬2例，抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル）2

例，抗腫瘍薬（マイトマイシンC，ペバシズマブ）2例，抗生物質（ラタモキシセフ）1例，抗精神病薬（ジプレキサディス）1例，免疫抑制薬（シクロスポリン）1例，不明2例であった。このうち原因薬剤の中で，もっとも頻度の高かった抗リウマチ薬の全例でブシラミンが使用されており，腎生検組織所見は膜性腎症であった。年代別原因薬剤の変遷では，1985年から1994年（マイトマイシンC，ラタモキシセフ，非ステロイド系抗炎症薬），1995年から2004年（ブシラミン，プロピルチオウラシル，インターフェロン）および2005年から2013年（ブシラミン，ペバシズマブ，シクロスポリン，ジプレキサディス，非ステロイド系抗炎症薬）であった。

D．考察

今回の調査から，以下の2点，すなわち腎生検が施行された薬剤性腎障害において，ブシラミンによる薬剤性腎障害（膜性腎症）が多数を占めること，および，原因薬剤の種類が年代別に変遷していることが明らかとなった。今後は研究協力施設（新潟大学や筑波大学）の症例も含めて，ブシラミンによる薬剤性腎障害の臨床像（患者背景，血液生化学所見）とともに，腎組織所見（免疫グロブリンIgGサブクラスや抗phospholipase A2抗体の沈着様式）ならびに血中抗

phospholipase A2 抗体を測定・検討したい。
さらに、近年の高齢化社会に伴う疾患構造の
変化が薬剤性腎障害の臨床病理にあたる
影響を明らかにするため、薬剤性腎障害の原
因薬剤や臨床病理像の年代別変遷につい
ても検討を進める予定である。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

診療ガイドライン作成分科会
Tyrosine kinase阻害薬による腎障害の臨床病理学的検討

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

研究協力者

鶴岡秀一 日本医科大学大学院 医学研究科 腎臓内科 教授

臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：樋渡昭、加瀬田幸司、森山憲明、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯

同泌尿器科学：小島崇宏、西山博之

つくばメディカルセンター病院泌尿器科：及川剛宏

研究要旨

厚生労働省「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に関する研究班」診療指針分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、診療指針作成のための基盤資料の一つとして、近年急速に普及しつつある抗癌化学療法の一つである分子標的治療薬 tyrosine kinase 阻害薬{あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬}に伴う腎障害に関して、自験例の症例集積を行った。進行性腎細胞癌に VEGF 阻害薬を投与し、蛋白尿・高血圧症の出現を認めた症例を提示する。今後、症例集積を行い、臨床学的所見の特徴を示す予定である。

A．研究目的

本分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、将来の診療指針作成のための基盤資料の一つとして、近年急速に普及しつつある抗癌化学療法の一つである分子標的治療薬 tyrosine kinase 阻害薬{あるいは vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬}に伴う腎障害に関して、自験例を提示する。

B．研究方法

筑波大学附属病院で診療を受けた腎細胞癌症例の中で VEGF 阻害薬による腎障害を呈した症例を提示する。

（倫理面への配慮）

今後の症例集積に向け、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会に研究計画を申請する予定である。

C．研究結果

「症例提示」

症例：72 歳男性。臨床経過：66 歳時、左腎細胞癌（径 8cm）に対して根治的左腎摘除術実施（病理：clear cell carcinoma、G2、pT3a、pN0）。術後 CCr 52 42ml/min と腎機能低下あり。術後サイトカイン療法（INF 投与）なし。手術から 5 ヶ月後、右肺転移出現し、手術から 3 年後、右肺 S9/10 切除術（病理：clear cell carcinoma）。手術から 4 年半後、蛋白定性陰性、尿潜血定性陰性。手術から 5 年後、多発性肺転移に対し、tyrosine kinase 阻害薬、sorafenib 800mg/day 投与開始（投与前 SCr 1.79mg/dl、eGFR 30.4ml/min、有害事象：アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、手足症候群のため 2 週間で休薬）。その後 sorafenib 400mg/day 減量再開し、CT 肺転移巣縮小～同程度判定。治療開始 5 ヶ月後、UP3+、3.5g/day、SCr

1.87mg/dl、eGFR 28.9mg/dl と、蛋白尿出現。治療開始 9 ヶ月後、CT 肺転移巣増大に対し、sorafenib 800mg/day に増量（有害事象：手足症候群、歯肉出血のため 1 週間で休薬）、400mg/day 減量再開。治療開始 10 ヶ月後、CT 肺転移巣増大、腎機能障害は治療経過とともに悪化し、治療開始 1 年後には SCr 2.04mg/dl、sGFR 26.3ml/min に至る。また、蛋白尿は 2+~3+、2.17~7.75g/day で持続した。治療経過に伴い既往の高血圧症は悪化し、降圧療法の増量（2-4 剤）で対応した。治療開始 1 年半後、肺転移巣増大、脾臓右側に局所再発を認め sorafenib に抵抗性と判断し、tyrosine kinase 阻害薬、sunitinib 37.5mg/day に変更するも（SCr 2.53mg/dl、eGFR 20.7ml/min、UP 2+）、腎機能悪化（SCr 3.94mg/dl）のため 1 週間で休薬。mTOR 阻害薬、Everolimus 10mg/day に変更し（有害事象：血清 Cr 上昇、口腔粘膜炎）、蛋白尿、腎機能、高血圧症の推移をフォローしながら治療継続中である（SCr 3.71mg/dl、eGFR 13.6ml/min、UP 3+、7.75g/day）。治療経過中、典型的な血栓性微小血管障害を示唆する溶血性貧血や血小板減少は明らかではなかった。

D．考察

今回、転移性腎細胞に対して 2 種類の tyrosine kinase 阻害薬投与し、薬剤性腎障害をきたした一例を報告した。両薬剤による腎障害は蛋白尿、腎機能低下、高血圧を呈していた。障害の程度は薬剤投与量に依存性であり、投与量の減量・休薬により障害は改善した。

Tyrosine kinase 阻害薬（あるいは VEGF 阻害薬）は、転移性腎細胞癌を始め、転移性大腸癌、転移性非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、消化管間質腫瘍（GIST）等の進行癌に対する抗癌化学療法として世界的に普及しつつある。腎細胞癌の多くで、von Hippel Lindau（VHL）遺伝子不活性化に伴う hypoxia-inducible factor（HIF）活性化のため、VEGF、platelet-derived growth factor（PDGF）、transforming growth factor- β （TGF- β ）の発現が亢進し、血管新生や腫瘍増殖に関与している。Tyrosine kinase 阻害薬による抗癌化学療法の作用メカニズムは、血管新生の促進による腫瘍の栄養血管の適正化による腫瘍縮小・転移抑制効果、腫瘍増殖抑制効果が主体と考えられている。Tyrosine kinase 阻害薬は分子標的薬の一つであり、従来の化学療法と比較し、同等の効果を持ち、副作用がより限定されるといった特徴を持つ。しかし、tyrosine kinase 阻

害薬の副作用として腎臓関連の副作用（高血圧症、蛋白尿）は比較的高頻度であることが知られ、稀に TMA を呈することが報告されている。インタビュー・フォームによると、sunitinib（商品名：スーテント）の腎細胞癌、GIST に対する国内臨床試験の結果、高血圧 59.1%、蛋白尿 20.4%、ネフロゼ症候群 3.2%、血清クレアチニン上昇 38.7%、と sorafenib（商品名：ネクサバル）の腎細胞癌に対する国内第 1 相臨床試験の結果、高血圧 27.5%、蛋白尿 7.6% と記載され、薬剤の中止に関わる重篤な副作用は少ないようであるが、決して稀ではないことがわかる。蛋白尿発症のメカニズムは、糸球体内皮細胞障害に伴う糸球体内皮-上皮細胞間の恒常性障害が主因とされており、障害の程度が高度な場合 TMA を呈するものと推察されている。わが国での発症頻度、腎症候・腎病理組織学的特徴は明らかにされておらず、抗癌化学療法に伴う腎障害の一つとして今後の重要な検討課題である。

E．結論

わが国の抗癌化学療法の一つとして広く普及しつつある tyrosine kinase 阻害薬（VEGF 阻害薬）による腎障害の一例を提示した。今後、臨床学的特徴を症例集積により明らかにする予定である。臨床所見のみならず、病理組織所見の更なる理解が必要であり、より大規模な症例の集積が望まれる。

G．研究発表

1．論文発表

英文論文

1. Tsuruoka S, Yokota N, Hayasaka T, Saito T, Yamagata K. Dialyzability and pharmacokinetics of sitafloxacin following multiple oral dosing in infected hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 17(3):319-24, 2013.
2. Tsuruoka S, Kai H, Usui J, Morito N, Saito C, Yoh K, Yamagata K. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis. *Intern Med*. 52(3):303-8, 2013.

和文論文

1. 山縣邦弘. 2.急速進行性糸球体腎炎症候群. 腎臓病薬物療法実践ガイド. 中山書店(東京). p203-214. 2013年10月

2．学会発表

1. 鶴岡秀一，横田徳継，早坂常江，斎藤鉄男，山縣邦弘．維持透析患者におけるシタフロキサシンの透析性および薬物動態．第58回日本透析医学会学術集会・総会．2013年6月20-23日，福岡

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））

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に関する研究

薬剤（抗癌薬、抗菌薬）による腎尿細管障害研究報告

研究分担者

斎藤亮彦	新潟大学	機能分子医学寄附講座	教授
各務 博	新潟大学	呼吸器内科学	講師
田邊嘉也	新潟大学	感染管理部	准教授

研究要旨

メガリンは、近位尿細管細胞の管腔側膜に存在し多くの糸球体濾過物質の再吸収に関わるエンドサイトーシス受容体である。シスプラチン (CDDP)、バンコマイシン (VCM)、コリスチンは、それぞれ腫瘍疾患、MRSA 感染症、多剤耐性緑膿菌感染症における key drug であり、共通する用量規定毒性は近位尿細管障害に基づく腎障害である。これらの薬剤と同様な腎障害を来すアミノグリコシド系抗菌薬は、メガリンを介して再吸収され腎障害を惹起することが証明されている。一方、CDDP、VCM、コリスチンの腎障害にメガリンが果たす役割は明らかとされていない。

本研究は、薬剤性腎症の中で特に近位尿細管細胞障害を来すメカニズムにメガリンが果たす役割を、基礎的検討、臨床的検討において明らかとし、薬剤性腎障害の早期診断マーカー、予防法、予防薬を明らかにすることをその目的として行った。

基礎的検討として、水晶振動子マイクロバランス法により、CDDP、VCM、コリスチンがメガリンリガンドであることが明らかとした。ApoE-Cre システムにより近位尿細管細胞にモザイク状にメガリン発現がノックアウトされたマウスにコリスチンを投与したところ、尿細管細胞障害はメガリンを発現する細胞にのみに認められた。臨床的検討として CDDP 投与患者尿検体を経時的に解析したところ、CDDP 投与後約 10 日目に生じる血清クレアチニン上昇は、投与後 24-48 時間に見られる一過性尿中メガリン増加に相関していた。これに対して、N-gal、NAG、 β 2-microglobulin では血清クレアチニン上昇を予測することはできなかった。これらの結果は、尿細管細胞への腎障害性薬剤取り込みにメガリンが大きな役割を果たしていることを強く示唆している。

今後、臨床的検討により尿中メガリンが薬剤性腎障害の早期診断マーカーとして有用であることをさらに証拠づける取り組みを進める。これとともに、メガリンに対して競合的結合阻害効果を有する化合物を用いて、薬剤性腎障害予防法の解明を進める。これら、薬剤性腎障害早期診断法、予防法は同じメカニズムを有する腎障害性薬剤に広く適応可能な新規治療となることが期待できる。

A. 研究目的

平成 21-23 年度・厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究」(今井圓裕代表)において、CKD 増悪因子として薬剤性腎障害が注目された。この中で、原因薬剤の 25.1%が NSAIDs、18.0%が抗腫瘍薬、17.5%が抗菌薬と報告されている。抗腫瘍薬、抗菌薬による腎障害に有効な改善策を持たない現状は、CKD 患者に対して十分な薬物治療がなされないという不利益を生んでいる。

本研究では、腎障害性が用量規定毒性である抗腫瘍薬としてシスプラチン(CDDP)を、腎障害性抗菌薬としてバンコマイシン(VCM)、コリスチンを対象として、尿細管細胞障害のメカニズムを解明し、早期発見マーカー、腎障害予防策を明らかとすることを目的としている。

[背景]CDDP は、肺癌、胃癌、頭頸部癌、胚細胞腫瘍などにおいて今なお key drug である。VCM は MRSA 治療薬の中心的薬剤であり、コリスチンは多剤耐性緑膿菌に対する切り札と考えられている。

これらの薬剤に共通する性質として、

カチオン性水溶性薬剤である、糸球体から濾過され近位尿細管細胞に高度に蓄積して腎障害を来す、尿細管細胞障害とともに内耳障害を来す、などがある。同様な性質を持つアミノグリコシド系抗菌薬では、エンドサイトーシス受容体としてのメガリンが尿細管細胞障害、内耳細胞障害に関与していることが証明されている。一方、CDDP、VCM、コリスチンの腎障害にメガリンが果たす役割は明らかではない。

B. 研究方法

I. 水晶振動子マイクロバランス法(QCM)による分子間結合性の検討

メガリン分子を結合させたセンサーを用いて、薬剤とメガリンとの結合性の有無を水晶振動子の周波数変化により検出した。

II. メガリンノックアウトマウスを用いた尿細管細胞障害の検討

ApoE-Cre システムにより近位尿細管細胞のメガリン発現をモザイク状にノックアウトしたマウスを用い、薬剤性尿細管障害がメガリン発現と相関するかについて組織学的解析を行った。

III. 波長分散型電子線マイクロアナライザー(EPMA)を用いた尿細管細胞内CDDP分子取り込みの検討

CDDP がプラチナ原子を持つことを利用し、プラチナ原子の有無をEPMAで解析後、組織マッピングした。この方法により、尿細管細胞内へのCDDP取り込みを可視化し、CDDPの尿細管細胞取り込みを半定量する。

IV. CDDP投与患者における尿中メガリン及び腎障害マーカー動態の検討

実地臨床としてCDDP投与を行っている肺癌患者に同意取得の上、観察研究として経時的に尿採取を行い、尿中のメガリン全長(C-megalin)、メガリン細胞外ドメイン(A-megalin)、N-gal、NAG、 β 2-microglobulin等の解析を行う。

V. CDDP投与患者の腎障害に影響するCKDリスク因子の疫学的検討

CDDPにより治療を受けた肺癌患者を対象として、後方視的に臨床検査データを解析した。臨床データ解析に

については、全患者より包括同意を取得済みである。

(倫理面への配慮)

CDDP 投与患者における尿中メガリン及び腎障害マーカーの動態検討については、新潟大学医学部倫理委員会より承認を受けている。尿採取に先立って、説明と書面による同意を取得した。

C. 研究結果

I. 薬剤のメガリン結合能

メガリン分子結合センサーを用いて行った実験の結果、コリスチン添加による QCM 周波数低下が認められ、メガリンはコリスチン結合能を有していた (Fig. 1)。

CDDP 投与においても、用量依存性に QCM 周波数低下が認められ、メガリンは CDDP 結合能を有することも明らかとなった (Fig. 2)。

さらに、それらの薬剤がメガリンに結合することに拮抗する化合物の検討を行った。

II. メガリン依存性コリスチン尿細管細胞障害

ApoE-Cre システムにより近位尿細管細胞にモザイク状にメガリン発現がロックアウトされたマウスに、腎障害性抗菌薬であるコリスチンを投与し、組織学的検討を行った。Fig. 3 に示すように、メガリン発現を残す尿細管細胞のみに空胞変性を認め、メガリン発現のない尿細管細胞にはこの変化を認めなかった。したがって、コリスチンによる尿細管細胞障害はメガリン依存性であることを明らかにした。

III. EPMA による CDDP の尿細管細胞取り込みの可視化

尿細管細胞への CDDP 取り込みを可視化し、半定量を可能とすることは、CDDP 腎症に至るメカニズム解明の端緒となる。CDDP7.5mg/kg 投与 4 時間後の尿細管細胞において赤色のドットで示すプラチナ原子を検出することができることが世界で初めて確認された (Fig. 4)。

IV. CDDP 投与患者における尿中腎障害マーカーとメガリン

CDDP 投与を受けた 4 名の肺癌患者の eGFR 変化を Fig. 5 に示している。Case A, C では 30 ml/min を超える eGFR 低下を認められ、Case B, D ではわずかな eGFR 変化にとどまっていた。CDDP 投与後経時的尿検体中の A-megalin/ u-Cre は、eGFR 低下が大きく認められた Case A, C において投与後 24-48 時間後に 200 μ g/g Cre を超えていた (Fig. 6)。これに対して、eGFR の変化が少なかった Case B, D では A-megalin/ u-Cre の上昇は軽度にとどまった。acute kidney injury (AKI) マーカーの一つである尿中 N-gal の増加は、CDDP 投与による eGFR 変化と相関しなかった (Fig. 7)。尿細管細胞障害マーカーとしての NAG、 β 2-microglobulin も eGFR 変化と良い相関を示さなかった (Fig. 8)。

V. CDDP 腎症に影響する CKD リスク因子

CDDP 投与を受けた肺癌患者 84 症例 (Table 1) について後方視的に臨床検査データを単変量解析した結果、RIFLE criteria に合致する AKI を生じる危険因子として、脂質異常症 (Odds ratio 3.6, $p = 0.0323$) と心疾患 (Odds ratio, $p = 0.0162$) が検出された。

D. 考察

腎障害を来す抗菌薬としてコリスチン、抗腫瘍薬としてCDDPを用いた。薬剤性腎障害発生における尿細管細胞エンドサイトーシス受容体であるメガリンの役割を明らかにすることを目的として基礎的検討の結果、コリスチン、CDDPともにメガリンと結合することが明らかとなった。さらに、メガリンノックアウトマウスにコリスチンを投与して生じた尿細管細胞障害は、メガリン発現を残している尿細管細胞に限られており、コリスチン腎障害がメガリン依存性であることが示唆された。これは、管腔側からメガリンを介して再吸収される薬剤が尿細管細胞障害にきわめて重要であることを示している。これは、薬剤性尿細管細胞障害を予防するために、メガリンが標的分子となりうると考えられた。

CDDPの尿細管細胞への取り込みをEPMAにより可視化することに成功しており、今後、CDDPの尿細管細胞再吸収、尿細管細胞障害におけるメガリンの役割を明らかにする。

CDDP投与10日後に生じる血清Cre上昇、eGFR低下は、尿中NAG、 β 2-microglobulin、N-galとは相関を示さなかった。これに対して、CDDP投与24-48時間後の尿中A-megalin/u-Cre上昇のみがこのeGFR低下と関連していることが示され、CDDPによる尿細管細胞障害にメガリンが関与することを強く示唆していた。

E. 結論

腎障害を主な副作用としている抗菌薬、抗腫瘍薬に共通する尿細管細胞取り込み、障害メカニズムにメガリンが大きく関与していることが、基礎的検討、臨床的検討から示唆された。今後、薬剤性腎障害早期

診断マーカーとしてのメガリンの有用性を証拠付ける臨床研究のさらなる推進とともに、メガリンを標的とした薬剤性腎障害予防法、予防薬の解明を進めていく。メガリンを標的とした薬剤性腎障害早期診断、予防法は、同じメカニズムを有する腎障害性薬剤に広く適応可能な新規治療となることが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1.論文発表
- 2.学会発表

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1.特許出願
斎藤亮彦、青木信将、堀好寿、桑原頌治、細島康宏、岩田博司、松田砂織：「メガリンリガンド拮抗薬」特願2014-011530(平成26年1月24日)
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
細島康宏、桑原頌治、斎藤亮彦	メガリンとその関連分子をめぐる最近の話題	富野康日己、柏原直樹、成田一衛	Annual Review 腎臓 2014	中外出版社	東京	2014	175-181
田邊嘉也	多剤耐性菌	「腎と透析」編集委員会	腎疾患治療薬マニュアル2013-14	東京医学社	東京	2013	598-601

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology.	Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010	Clin Exp Nephrol	17	155-173	2013
横山 仁	高齢者ネフローゼ症候群	日本内科学会雑誌	102 (5)	1172-1179	2013

Hara A, Sakai N, Furuichi K, Sakai Y, Takeya M, Bucala R, Mukaida N, Takuwa Y, Matsushima K, Kaneko S, Wada T.	CCL2/CCR2 augments the production of transforming growth factor-beta1, type 1 collagen and CCL2 by human CD45-/collagen 1-positive cells under high glucose concentrations	Clin Exp Nephrol	17(6)	793-804	2013
Ishihara M, Urushido M, Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujieda M, Fujimoto S, Terada Y.	Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury	Am J Physiol Renal Physiol	305	F495-F509	2013
Terada Y, Inoue K, Matsumoto T, Ishihara M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Karashima T, Tamura K, Fukuhara H, Fujimoto S, Tsuda M, Shuin T.	5-Aminolevulinic Acid Protects against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity without Compromising the Anticancer Efficiency of Cisplatin in Rats In Vitro and In Vivo	PLOS ONE	8(12)	e80850	2013
Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y.	Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease	Clin Exp Nephrol	17	848-856	2013
桑原頌治、細島康宏、斎藤亮彦	メガリンとCKD	腎と骨代謝	26 (3)	217-222	2013