

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成田一衛

平成27年（2015）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
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	14
日本医科大学医学研究科 腎臓内科学 鶴岡 秀一	16
高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学 寺田 典生	21
新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学 各務 博	29
新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 田邊 嘉也	
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	34
筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学 山縣 邦弘	40
. 班員名簿	45
. 研究成果の刊行に関する一覧	47

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

本研究は、多くの合併症を併発することが多く、しかも十分な薬物治療が困難なことが多い腎臓病患者に対して、安全で有効な医療の提供を可能とすることを最終目標として、平成 25 年度から 3 年計画で開始したものである。

本年度までの主な成果は下記の通りである。

日本腎臓学会腎生検例レジストリーを基盤として、全国レベルでの薬剤性腎障害の病理組織像を調査し、年代により好発する病理組織像が異なることを明らかにした。一施設の 30 年間の腎生検データベースからは、糸球体障害を起こす原因薬剤として抗リウマチ薬が最も多いことを明らかにし、その予後を調査中である。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、現場で行われている治療法を把握する。これは、後述のガイドラインの将来的な改訂に有用となる。

薬剤性腎障害の早期発見、早期介入のために、腎障害が完成する以前に（できれば発症前に）予測できる技術が必要である。現在まで、個別に VNN-1、尿中メガリン、L-FABP 等の有用性が示唆された。今後、メガリン、OCT、OAT、ポドカリキシン、NAG、2 ミクログロブリン、NGAL、L-FABP、IL-18、KIM1 等の早期診断マーカー候補をパネルとして包括的に検証する。

肺癌症例の前向き研究により、抗癌薬のキードラッグであるシスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリン測定の有用性を示唆するデータが得られた。さらに症例数を増やした前向き研究を行う。

薬剤性腎障害の予防薬の候補化合物の一つとして、ALA (5-Aminolevulinic acid) の

腎保護作用を報告した。今後の臨床応用に向けて準備中である。

腎障害性薬剤の尿細管細胞への取り込みがメガリンを介して行われていて、一部の直接型薬剤性腎障害の機序となっていることが分かった。また、シスプラチン腎症などに対し、メガリン拮抗薬により薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを明らかにした。今後臨床研究を開始する。

薬剤性腎障害に関するガイドラインは、章立てと CQ の設定ならびに文献検索が終了し、システマティックレビューを開始した。平成 27 年度中にガイドラインを公表する。

A. 研究目的

日本成人8人に1人が慢性腎臓病(CKD)であり、人口高齢化に伴い今後さらに増加する。CKD患者は、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。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使用する必要があるが、CKD患者ではそれが困難となることが多い。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、日常臨床上、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。

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、「高齢者における薬物性腎障害に関する研究」が行われた。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

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

本年度の研究方法は以下の4項目に分類される。

【臨床的疫学研究】

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)。

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解析した(和田)。

【早期診断マーカー探索】

薬剤性腎障害の早期発見、早期介入のために、腎障害が完成する以前(できれば発症前)に予測できる技術が必要である。

個別にVNN-1、尿中メガリン、L-FABP等の有用性が示唆された。今後、メガリン、OCT、OAT、ポドカリキシン、NAG、2-ミクログロブリン、NGAL、L-FABP、IL-18、KIM1等の早期診断マーカー候補をパネルとして包括

的に検証する(寺田、鶴岡)。

特に、肺癌症例の前向き研究により、抗癌薬のキードラッグであるシスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリン測定の有用性を検討する(各務、斎藤)。

【薬剤性腎障害の予防薬開発】

薬剤性腎障害の予防薬の候補化合物の一つとして、ALA(5-Aminolevulinic acid)の保護作用を検討する(寺田)。

腎障害性薬剤の尿細管細胞への取り込みがメガリンを介して行われていて、一部の直接型薬剤性腎障害の主要な機序となっていることが示された。シスプラチン腎症などに対し、メガリン拮抗薬により薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを検討する(斎藤、田邊)。

【ガイドライン作成】

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。章立てとCQ設定を行い、それに文献検索とシステマティックレビューを開始する(山縣、成田)。

【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

【臨床的疫学研究（横山、和田）】

日本腎臓学会腎生検例のレジストリーから、全国レベルでの薬剤性腎障害の病理組織像を調査し、明らかにした。また年代により好発する病理組織像が異なることを明らかにした。

一施設の30年間の腎生検データベースから、糸球体障害を起こす原因薬剤として抗リウマチ薬が最も多いことを明らかにした。その予後を調査中である。

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。

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。

【早期診断マーカー探索（寺田、鶴岡、各務）】

新たな早期腎障害マーカーとして、VNN-1、尿中メガリン、L-FABP等の有用性が示唆された。今後他の既報バイオマーカーも含めた包括的検討をすすめる。

肺癌症例の前向き研究により、シスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリン測定の有用性を明らかにした。現在さらに症例数を増やした前向き研究を行っている。

【薬剤性腎障害の予防薬開発（斎藤）】

腎障害性薬剤の尿細管細胞への取り込みがメ

ガリンを介して行われていて、一部の薬剤性腎障害の主要な機序となっている可能性が示された。例えばシスプラチン腎症およびバンコマイシンやコリスチン等の抗菌薬による腎障害である。さらに、メガリン拮抗薬により、メガリンを介した薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを明らかにした。今後国際特許申請を進め、その後臨床研究を行う。

【ガイドライン（山縣、成田）】

最新のデータに基づいて各薬剤の腎機能に応じた使い分けや使用量の調節を公表するとともに、日常臨床での身近なCQ（クリニカルクエスション）“薬剤投与量調節のためにクレアチニンクリアランスが必要か（推算GFRでも良いか）”、“癌患者の鎮痛治療においてCOX-2選択的阻害薬は非選択阻害薬と比較して腎機能障害を起こしやすいか”、“メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染患者のバンコマイシン投与量の調節に、血中濃度測定は有用か”等、数点に絞ってエビデンスを収集し発表する。現在まで章立てとCQの設定ならびに文献検索が終了し、システマティックレビューを開始した。平成27年度中にガイドラインを公表する。

D. 考察

臨床病理学的に薬剤性腎障害を分類し、そのCKDの発生原因として、また進行要因としての全国的な調査を行うことにより、実態を把握した。それに基づいて、薬剤性腎障害に対する施策上の重点的な標的をより明確にすることができると考える。

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で、より早期の診断が可能となり、これによる腎不全の発生を未然に防ぐ可能性が高まる。既に様々な尿中バイオマーカーが報告されているが、疾患や病態による特異性をどの程度持つのか、現時点では不明である。今後、特定の薬剤性腎

障害に感度の高いマーカなどが同定されれば、臨床的有用性はさらに高くなると考えられる。

有効な候補化合物に関して、臨床応用可能なものについては前向き臨床試験を開始するための研究基盤を構築し、新たなエビデンスの発信に貢献する必要がある。

E. 結論

過去2年間、薬剤性腎障害の臨床像の調査、基礎的・病理学的検討、動物モデルでの解析を進めてきた。多くの合併症を併発することが多く、しかも十分な薬物治療が不可能なことが多いCKD患者に対して、有効で安全な医療を提供することが必要である。

上記最終目標に向けては、さらに継続的な大規模かつ包括的な取り組みが必要であることは述べるまでもないが、当該年度の具体的な主要成果としては、薬剤性腎障害ガイドラインの公表、早期診断法の確立、シスプラチン等の薬剤性腎障害に対する臨床試験の開始を予定している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文

1. Kiryluk K, Li Y, Scolari F(他91名中78番目). Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet* 2014. in press
2. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konda T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between Combined Lifestyle Factors and Non-Restorative Sleep in Japan: A Cross-Sectional Study Based on a Japanese Health Database. *PLoS one* 2014; **9**: e108718.
3. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Intracerebral hemorrhage was the highest cause of mortality among stroke subtypes in Japanese dialysis patients. *Hemodial Intern* 2014. in press
4. Wakasugi M, Matsuo K, Kazama JJ, Narita I. Higher Mortality Due to Intracerebral Hemorrhage in Dialysis Patients: A Comparison with the General Population in Japan. *Ther Apher Dial* 2014. In press
5. Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Taniguchi M, Tsubakihara Y, Iseki K, Narita I. Regional variation in hip fracture incidence among Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; **18**: 162-6.
6. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
7. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konda T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. *J Hypertens* 2014. in press
8. Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konda T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
9. Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konda T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. *Clin Exp Nephrol* 2014. in press
10. Sato H, Onozuka M, Hagiya A, Hoshino S, Narita I, Uchiumi T. Characterization of anti-P monoclonal antibodies directed against the ribosomal protein *RNA complex antigen and produced using MRL autoimmune-prone mice. *Clin Exp Immunol* 2014. in press

11. Sato H, Kobayashi D, Abe A, Ito S, Ishikawa H, Nakazono K, Murasawa A, Kuroda T, Nakano M, Narita I. Tocilizumab treatment safety in rheumatoid arthritis in a patient with multiple sclerosis: a case report. *BMC research notes* 2014; **7**: 641.
12. Sakamaki Y, Goto K, Watanabe Y, Takata T, Yamazaki H, Imai N, Ito Y, Narita I. Nephrotic Syndrome and End-stage Kidney Disease Accompanied by Bicytopenia due to Copper Deficiency. *Intern Med* 2014; **53**: 2101-6.
13. Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2014; **19**: 574-80.
14. Kuroda T, Sato H, Nakatsue T, Wada Y, Murakami S, Nakano M, Narita I. Effects of a biologic agent in a patient with rheumatoid arthritis after treatment for methotrexate-associated B-cell lymphoma: a case report. *BMC research notes* 2014; **7**: 229.
15. Koda R, Yoshino A, Imanishi Y, Kawamoto S, Ueda Y, Kazama JJ, Narita I, Takeda T. A Case of Membranous Glomerulonephropathy Associated with Takayasu's Arteritis. *Case Rep Nephrol Urol* 2014; **4**: 60-9.
16. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, Oofusa K, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Periodontal and Serum Protein Profiles in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *J Periodontol* 2014: 1-12.
17. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 2014. in press
18. Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clin Exp Nephrol* 2014; **18**: 679-89.
19. Iguchi A, Watanabe Y, Iino N, Kazama JJ, Iesato H, Narita I. Serum magnesium concentration is inversely associated with fibroblast growth factor 23 in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2014; **19**: 667-71.
20. 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; **18**: 662-669
21. 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.
22. 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. *International Urology and Nephrology* 2014; **46**: 1441-1446.
23. 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
24. 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.
25. Kazama JJ, Yamamoto S, Wakasugi M, Narita I. A hip fracture in a dialysis patient with Abeta2M amyloidosis. *Kidney Int* 2014; **85**: 214-5.
26. 河野恵美子、成田一衛. “腎臓における薬剤の排泄機構は、どうなっているのですか？”、“腎臓が薬物・薬剤によって障害を受けやすいのは、どうしてですか？”、“薬剤性腎障害の発症機序は、どのように考えられているのですか？”腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A. 富野康日己編、中外医学社、東京、2014 年、p34-41
27. 渡部博文、後藤眞、成田一衛. マイクロバイオーム研究の展望. *Annual Review 腎臓* 2014, p82-88.

28. 伊藤由美、今井直史、成田一衛. 腎生検の適応・禁忌・手法・読み方、一般内科医のための腎疾患 A to Z, 内科 vol114 No1 2014 p31-37.

学会発表

1. Watanabe H, Goto S, Yamazaki H, Narita I. Exome Sequencing Identified Novel Mutations of *FKRP* in Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
2. Goto K, Kaneko Y, Goto S, Narita I, Leptin Deficiency Inhibits IL-23/Th-17axis and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in a Murine Model of Nephrotoxic Serum Nephritis. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
3. Kaneko Y, Goto S, Narita I. Pathological Prognosticators and Therapeutic Impact of Tonsillectomy in IgA Nephropathy. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
4. Yamamoto S, Omori K, Kawamura K, Maruyama H, Watanabe H, Maruyama T, Kazama J, Narita I. Continuous Reduction of Protein-bound Uremic Toxins with Improved Oxidative Stress by Oral Charcoal Adsorbent in Maintenance Hemodialysis Patients; an Additional Blood Purification Therapy. American Society of Nephrology Kidney Week 2014(Philadelphia, PA, Nov 11-16)
5. 成田一衛. シンポジウム 地域におけるCKD対策 一新潟県の特徴 『ストップ・ザ・腎不全：～シームレスなCKD診療～』 2014年3月19日東京
6. 若杉三奈子、松尾 浩司、成田 一衛：透析患者の脳内出血死亡率は一般住民の3倍である. 第111回日本内科学会講演会 2014年4月11-13日東京
7. 山本 卓、松尾浩司、高橋良光、風間順一郎、丸山弘樹、成田一衛、大森健太郎：経口吸着炭薬は維持血液透析患者の蛋白結合尿毒素物質を減少させる. 第59回日本透析医学会学術集会 2014年6月12-15日神戸
8. 成田 一衛、寺田 典生、横山 仁、和田 隆志、山縣 邦弘、齋藤 亮彦：公開

セッション 薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発. 第57回日本腎臓学会学術総会、公開セッション 2014年7月6日横浜

9. 若杉三奈子、風間順一郎、成田 一衛：総会長主導企画 追加発言:5つの健康習慣(禁煙,体重管理,節酒,身体活動,食事)の効果. 第57回日本腎臓学会学術総会、公開セッション 2014年7月6日横浜
10. 齋藤 亮彦：ワークショップ 薬剤性腎障害とメガリン. 第57回日本腎臓学会学術総会、ワークショップ 2014年7月6日横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

発明者：齋藤亮彦、青木信将、堀好寿、桑原頌治、細島康宏、岩田博司、松田砂織
発明の名称：メガリン拮抗剤
共同権利者：新潟大学、味の素株式会社
出願日：2015年1月22日
出願番号：PCT/JP2015/51718

1. 実用新案登録

なし

2. その他

なし

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：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：本邦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 224 例）について、慢性腎臓病 CGA 分類に準拠して検討した。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%）、ネフローゼ症候群 42 例（18.2%）、慢性腎炎症候群 41 例（17.7%）であった。病理組織型は、急性間質性疾患 26.0%、慢性間質性疾患 23.8%、糸球体疾患 29.0%、硬化性変化 7.8%、その他 10.4% であり、高齢者では糸球体疾患と急性間質性疾患が主な診断であった。さらに、急性・慢性間質性疾患および糸球体疾患における CGA 分類高リスク例は、それぞれ 75.0%、75.9%、40.9% と間質性疾患で高率であった。腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者および CGA 分類高リスクを示す間質性病変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登録された腎生検例、特に高齢者および間質性病変例について、臨床病理学的分類およびその予後を推

定する上で慢性腎臓病 CGA 分類に準拠して検討した。

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Bucillamine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)。

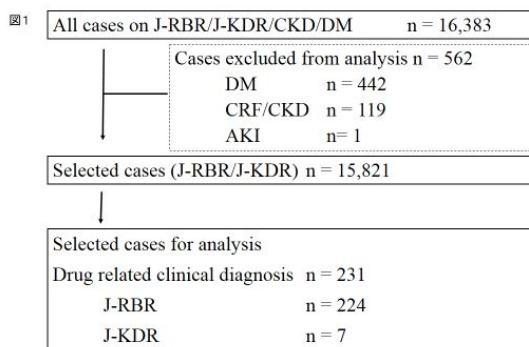


図1:腎臓病総合レジストリー:薬剤性腎障害の解析

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 224 例 (97.0%)、J-KDR 登録 7 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 (表 1)。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。

・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)。

性別で見ると、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糸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。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 (表 3・付図)。

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。

・病理組織分類による主要 3 病型における臨床病理学的特徴と CGA 分類

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) の臨床指標を検討すると以下の成績であった。

- 1) 急性間質性疾患 (表 4): CGA 分類高リスクが 36 例中 25 例 (75.0%) を占め、特に高齢者において尿蛋白 (1 日定量、尿蛋白・クレアチニン比) の増加が有意であった (それぞれ、 $p=0.049$, $p=0.002$)。
- 2) 慢性間質性疾患 (表 5): CGA 分類高リスクが 29 例中 22 例 (75.9%) を占め、特に高齢者において血清クレアチニン値上昇と eGFR 低下が有意であった (それぞれ、 $p=0.011$, $p=0.001$)。

- 3) 糸球体疾患(表6): CGA 分類では, 44 例中高リスク 18 例(40.9%), 中等度リスク 22 例(50.0%)であり, 非高齢成人において血清クレアチニン値上昇が有意であった ($p=0.03$).

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, 急性および慢性間質性疾患において, CGA 分類高リスクが 75.0~75.9%を占め, 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・病態に関して, 予後調査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た. さらに, 間質性疾患では高リスク例が主体であり, 腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者および CGA 分類高リスクを示す間質性病変に注意を要する事が示された.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of

primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]

- 2) Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 13. [Epub ahead of print]
- 3) Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 横山 仁, 成田一衛: ワークショップ「薬剤性腎障害」日本腎臓病総合レジストリーにおける薬剤性腎障害の実際. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会(東京, 2014.10), 日本腎臓学会誌, 56: 809, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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：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2014年12月31日までの29年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検5319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31例（0.58%）であり、このうちブシラミン腎症（13例）の頻度が最も高かった。ブシラミン腎症13例の平均年齢は 60.9 ± 3.1 歳（男性7例、女性6例）であり、蛋白尿発症時期は、ブシラミン投与開始後 5.4 ± 1.5 ヶ月であった。全例で1日1g以上の蛋白尿を認め、13例中10例（76.9%）でネフローゼ症候群を呈した。ブシラミン腎症の腎生検組織所見は、膜性腎症12例、微小変化型ネフローゼ症候群1例（形質細胞腫合併）であった。治療として、全例ブシラミンは中止され、膜性腎症を認めた12例のうち3例にミゾリピンが追加された。尿蛋白の経過では、膜性腎症の全例が完全寛解となった。膜性腎症例のブシラミン投与後蛋白尿消失までの期間として、 11.0 ± 1.5 ヶ月であり、ミゾリピン追加による違いは認めなかった（ミゾリピン追加群 12.0 ± 2.4 ヶ月、ミゾリピン非追加群 10.6 ± 2.9 ヶ月）。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や腎組織所見の特徴、ことに phospholipase A2 の沈着様式を明らかにする予定である。

A．研究目的

前年度の調査から、腎生検が施行された薬剤性腎障害において、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。なかでも、ブシラミンによる薬剤性腎障害（ブシラミン腎症）が多数を占めることが判明した。そこで、ブシラミン腎症の臨床像（患者背景、血液生化学所見）とともに、腎組織所見（phospholipase A2 や免疫グロブリン IgG サブクラスの沈着様式）を明確にすることにより、ブシラミン腎症の予防あるいは診断、治療の確立につなげる。

B．研究方法

1985年1月1日から2014年12月31日までの29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、ブシラミン腎症の患者背景や血液生化学所見、および腎生検組織所見を検討した。

（倫理面への配慮）

金沢大学医学倫理委員会承認（1703-1）

「膜性腎症における腎内 phospholipase A2 receptor 発現の腎および生命予後に関する検討」

C．研究結果

C - 1．薬剤性腎障害に占めるブシラミン腎症の頻度

1985年1月1日から2014年12月31日までの29年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検5319例中、薬剤性腎障害は31例（0.58%）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）13例が最多であり、以下非ステロイド系抗炎症薬4例、インターフェロン3例、抗腫瘍薬（マイトマイシン C、ペバシズマブ、シスプラチン）3例、免疫抑制薬（シクロスポリン）2例、抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル）2例、抗生物質（ラタモキシフ）1例、抗精神病薬（ジプレキサイデリス）1例、不明2例であった。

C - 2 . プシラミン腎症の臨床経過

プシラミン腎症 13 例の平均年齢は 60.9±3.1 歳(男性 7 例,女性 6 例)であった。蛋白尿発症時期は, プシラミン投与開始後 5.4±1.5 ヶ月であり, プシラミン投与量は 1 日 209.1±51.4. mg であった。全例で 1 日 1g 以上の蛋白尿を認め, 13 例中 10 例(76.9%) でネフローゼ症候群を呈した。

プシラミン腎症の腎生検組織所見は, 膜性腎症 12 例, 微小変化型ネフローゼ症候群 1 例(形質細胞腫合併)であった。

治療として, 全例プシラミンは中止され, 膜性腎症を認めた 12 例のうち 3 例にミゾリピンが追加された。尿蛋白の経過では, 膜性腎症を認めた 12 例の全例が完全寛解となった。形質細胞腫を合併した微小変化型ネフローゼ症候群 1 例は不完全寛解 II 型となった。膜性腎症を認めた 12 例の蛋白尿消失までの期間として, 11.0±1.5 ヶ月であり, ミゾリピン追加による違いは認めなかった(ミゾリピン追加群 12.0±2.4 ヶ月, ミゾリピン非追加群 10.6±2.9 ヶ月)。

D . 考察

今回の調査においても, 腎生検が施行された薬剤性腎障害において, プシラミンによる薬剤性腎障害(プシラミン腎症) が多数を占めることが明らかとなった。また, その臨床病理学的背景として, 投与開始後半年ほどで蛋白尿を呈し, その多くでネフローゼ症候群(組織学的に膜性腎症) を呈することがわかった。一方臨床経過として, 免疫抑制剤の追加の有無に関わらず, プシラミン中止後 1 年で完全寛解にいたることが判明した。

今後は研究協力施設(新潟大学, 金沢医科大学や筑波大学) の症例も含めて, プシラミン腎症の臨床像とともに, 腎組織における phospholipase A2 や免疫グロブリン IgG サブクラスの沈着様式を検討し, プシラミン腎症の特徴を明らかにしたい。

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

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：新しい薬剤性腎障害マーカーの探索 -vanin-1 について-

研究分担者 鶴岡 秀一 日本医科大学大学院・医学研究科腎臓内科学分野・大学院教授

研究要旨：

薬剤性腎障害を早期に診断するための尿中バイオマーカー候補である vanin-1 が、虚血による急性腎障害においてもバイオマーカーとなるか否か動物モデルを用いて検討した。片側腎動脈クランプによる腎障害ラットでは、既存の急性腎障害バイオマーカーの一つである Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)は尿中排泄が増加するものの、vanin-1 の排泄、腎内 mRNA 発現は変化しなかった。対照としたシスプラチン投与による急性腎障害では両者とも尿中排泄、mRNA 発現が増加した。急性腎障害時に vanin-1 も評価することにより、腎障害の原因が薬剤によるものか否かまで検討できる可能性がある。

A．研究目的

近年、急性腎障害を早期に診断するためのバイオマーカーが多数開発されつつあるが、障害原因まで示唆できる指標はない。本研究では、急性腎障害マーカー候補の一つである vanin-1 が、薬剤による腎障害に限定した早期診断のためのバイオマーカーとなりうるか否かを明らかにする。

B．研究方法

1) 薬剤性腎障害ならびに虚血性腎障害ラットにおける vanin-1 の発現

ラット腎動脈を 45 分間までクランプし、解除後 24 時間における、尿中 vanin-1 排泄量および腎組織における vanin-1 発現量を検討した。比較対照として既に急性腎障害バイオマーカーと報告されている NGAL の排泄・発現も検討した。また薬剤性腎障害モデルとしてはシスプラチンを単回投与し、同様の評価を行った。

2) 培養尿細管細胞を用いた低酸素モデルの作成

培養尿細管細胞 HK-2 を用い、培養器内酸素吸着器を用いた低酸素モデルにおける vanin-1 の発現を検討するための予備実験も開始した。

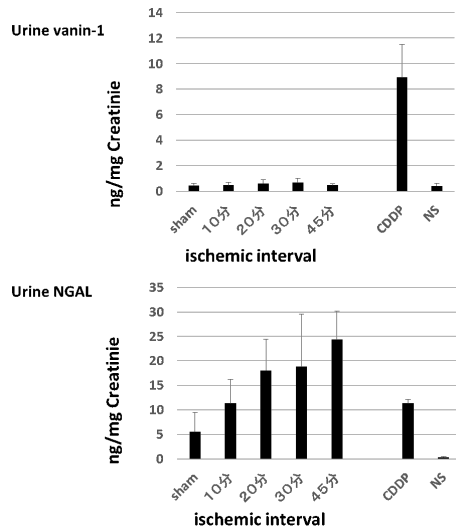
(倫理面への配慮)

動物を用いた研究に関しては、事前に動物実験倫理委員会にプロトコルを提出し、承認を得たのち着手した。

C．研究結果

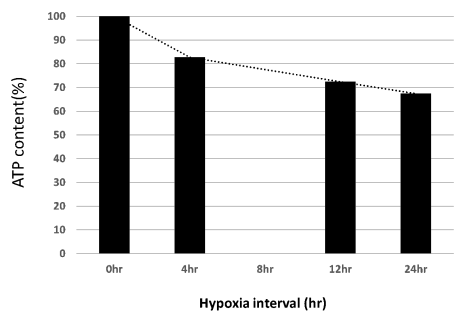
1) 薬剤性腎障害ならびに虚血性腎障害ラットにおける vanin-1 の発現

片側腎動脈クランプモデルにおいて、尿中 NGAL 排泄量は時間依存性に有意に増加したが、vanin-1 排泄には有意な増加はなかった。また腎組織においても NGAL 発現は増加したものの、vanin-1 発現には有意な変化はなかった。



2) 培養尿細管細胞を用いた低酸素モデルの作成

尿細管培養細胞を低酸素状態に暴露すると、時間依存性に細胞内 ATP 含有量の低下することを確認した。モデルが確立できたので、次年度には動物モデルと同様に vanin-1 発現について検討する予定である。



D . 考察

今年度の検討により、1) vanin-1 はシスプラチンによる腎障害では発症早期からバイオマーカーとなりうるものの虚血による急性腎障害ではバイオマーカーとならないこと、2) これに対し NGAL は双方による急性腎障害のバイオマーカーとなりうるということが明らかになった。従って急性腎障害を疑った時には両方を同時に評価することにより、障害の有無のみならずその原因が薬剤によるものか否かを考察することができる。今までにこのような可能性を持った指標はなく、今後臨床での確認などが待たれる。

一方その機序については全く不明である。今後更に動物・細胞モデルを用いた解明も並行して行うことにより、薬剤性腎障害検出の

ためにより鋭敏な指標開発に役立つと考えられる。

E . 結論

薬剤性腎障害における早期バイオマーカーの一つと考えられる vanin-1 は、腎虚血による腎障害時には尿排泄が変化しない。急性腎障害バイオマーカー群を組み合わせたパネルを作成することで、障害の有無のみならず原因まで推定できる可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, Sumi Y, Otsuka Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Tsuruoka S. Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes. Intern Med. 53(3):195-203, 2014.
- 2) Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. Ren Fail. 36(2):225-31, 2014.

2. 学会発表

- 1) 鶴岡秀一、荒川裕輔、藤村昭夫。薬剤性腎障害に対する早期マーカー探索の試み。第44回日本腎臓学会東部学術大会。2014年10月、東京。
- 2) 鶴岡秀一。腎不全における臨床薬理学。第35回日本臨床薬理学会、2014年12月、松山。

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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。

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に関する研究

薬剤（抗癌薬）による腎尿管障害研究報告

研究分担者

各務博	新潟大学	呼吸器感染症内科	准教授
斎藤亮彦	新潟大学	機能分子医学講座	教授
田邊嘉也	新潟大学医歯学総合病院	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に存在し様々な尿中物質の再吸収に関わっている。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にし、薬剤性腎障害早期診断マーカー、薬剤性腎障害予防法、予防薬を明らかにすることをその目的としている。これまでの研究において、水晶振動子マイクロバランス法によりシスプラチンがメガリンリガンドであることを明らかとした。この研究成果をもとに、シスプラチン投与を行った呼吸器悪性腫瘍患者 25 名からインフォームド・コンセントの上で尿検体を採取し解析を行った。この結果、25 例中 4 例で 30%以上の s-Cre 上昇が認められた。シスプラチン投与前尿中 A-megalin(細胞外ドメイン型メガリン)/Cre 値はシスプラチン腎症による Cre 上昇($p=0.0064$)、eGFR 低下($p=0.0026$)と有意な相関を有していた。シスプラチン投与後 24 時間以内に見られる尿細管細胞障害マーカー、 $\alpha 1$ -microglobulin($p=0.0016$)、 $\beta 2$ -microglobulin($p=0.0004$)のピーク値とも高い相関関係を示した。ROC 解析の結果、Riffle 分類により AKI と診断した症例に対して $p=0.049$ と有意で、159.2 (pmol/g)を閾値とすると感度 72.7%、特異度 99.9%であった。以上の結果は、尿中 A-megalin がシスプラチン腎症を予測するバイオマーカーとなりうることを示唆している。また、シスプラチン投与前の尿中 A-megalin 量が尿細管細胞におけるメガリン発現量を反映しているとすれば、メガリンを介したシスプラチン再吸収が腎障害を惹起している可能性が高く、メガリン阻害剤がシスプラチン腎症予防薬となりうることを示しているものと考えられた。

A. 研究目的

シスプラチンは肺癌、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。用量規定毒性は腎障害であり、予防策を講じても 5%程度は腎不全を生じる。近位尿細管障害を主な障害部位とするが詳細なメカニズムは未だ明らかではない。メガリンは近位尿細管細胞の管腔側に存在し様々な尿中物質の再吸収に関わっている。私達はこれ

までに水晶振動子マイクロバランス法によりシスプラチンがメガリンリガンドであることを明らかにした。シスプラチンによる腎障害とメガリンの関係を明らかにすることを目的として、シスプラチンを投与する呼吸器悪性腫瘍患者における尿中メガリン定量及び腎尿管細胞障害マーカーの動態を検討した。

B. 研究方法

平成 25 年 1 月から 12 月までに新潟大学医歯学総合病院に入院し、シスプラチン併用の化学療法を受けた 25 名の呼吸器悪性腫瘍患者よりインフォームド・コンセントの上、経時的に尿検体を採取した。尿中の全長型メガリン (C-megalin)、細胞外ドメイン型メガリン (A-megalin)、NAG、 α 1-microglobulin、 β 2-microglobulin、Cre、albumin の定量を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会により承認を得ている。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

表1

No.	Sex	Age	BL	BW	Diagnosis	regimen (mg/m ²)	(mg/m ²)	(mg/kg)
1	F	62	155.2	42.4	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
2	F	66	152.2	48.7	SCLC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
3	M	64	165.2	44.3	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
4	F	65	164	70	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
5	F	55	163.2	62.5	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
6	F	73	158	43.4	atypical carcinoid	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
7	M	65	156.5	57.8	LCNEC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
8	M	64	167.4	45.1	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
9	M				NSCLC	CDDP	80 Gemcitabin	1000 (d1, 8)
10	M	65	155	50.4	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
11	F	65	151	51.6	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
12	M	78	161	53.2	NSCLC	CDDP	80 Gemcitabin	1000 (d1, 8)
13	M	66	172.7	59.3	NSCLC	CDDP	40 (d1, 8) DTX	50 (d1, 8) TRT
14	M	63	169.7	71	MPM	CDDP	80 Gemcitabin	1000 (d1, 8)
15	M	57	165	60	NSCLC	CDDP	80 VNR	25 (d1, 8)
16	M	56	169.7	60.2	SCLC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
17	M	73	173.8	50.9	NSCLC	CDDP	75 Gemcitabin	1250 (d1, 8)
18	M	59	167.5	57.1	NSCLC	CDDP	80 DTX	60
19	F	68	148	61.4	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
20	M	67	169	79.8	NSCLC	CDDP	75 Gemcitabin	1250 (d1, 8)
21	M	69	162.6	57.2	NSCLC	CDDP	75 Gemcitabin	1250 (d1, 8) Necitumumab 800mg/body
22	M	73	171.5	81.7	SCLC	CDDP	60 CPT-11	60 (d1, 8, 15)
23	M	67	175	50	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
24	M	58	163.2	45	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
25	M	62	170.3	79.3	SCLC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3) TRT

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer
SCLC: Small Cell Lung Cancer
LCNEC: Large Cell Neuroendocrine Cancer
CDDP: Cisplatin

表 1 に示す 25 症例において解析を行った。尿中 C-megalin/Cre はシスプラチン投与 24 時間以内にピークを有しており、尿中 A-megalin/Cre は 2-3 日後に最大値を有していた。25 症例中 4 例で s-Cre 30%以上の増加を認め Riffle 分類における AKI と診断した。s-Cre 上昇はシスプラチン投与後 7-10 日後に生じており既報と一致していた。NAG、 α 1-microglobulin、 β 2-microglobulin といった尿細管細胞障害マーカーはシスプラチン投与後 24 時間以内にピークを有しており、C-megalin の動態に一致していた。

シスプラチン投与前尿中 A-megalin/Cre 値は s-Cre 増加率 ($r=0.523$, $p=0.0064$)、eGFR 低下値 ($r=-0.573$, $p=0.0028$)と有意に相関していた (図 1 左)。尿細管細胞障害マーカーのうち、 α 1-microglobulin ($r=0.732$, $p=0.0004$)、

β 2-microglobulin ($r=0.672$, $p=0.0016$)の投与後最大値とシスプラチン投与前尿中 A-megalin/Cre 値も強い相関を示した (図 1 右)。

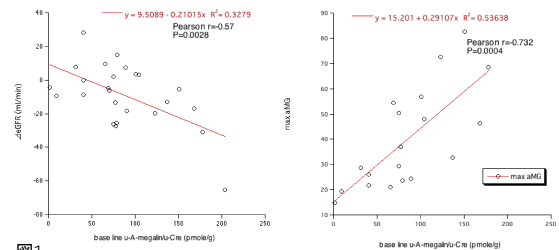


図1

D. 考察

尿中 C-megalin は尿細管細胞障害マーカーとされる NAG、 α 1-microglobulin、 β 2-microglobulin の動態と近似しており、シスプラチン投与後 24 時間以内に生じている尿細管細胞障害を反映していることが示唆された。

尿中 A-megalin は C-megalin と全く異なった動態を示し、シスプラチン投与後 2-3 日目に増加した。尿中アルブミン増加が 5-6 日目に生じていることから、尿細管の再吸収能の異常を反映している可能性があるものと考えた。

興味深いことに、シスプラチン投与前の尿中 A-megalin 値は、シスプラチン投与後 s-Cre 上昇率と正の相関、eGFR と負の相関を示した。尿細管細胞障害マーカーのシスプラチン投与後最大値とも強い相関関係を示した。s-Cre 50%上昇、eGFR 25ml/min 低下という Riffle 分類で AKI と診断できる症例との関連を ROC 解析したところ、 $p=0.049$ で有意であり、159.2 (pmol/g)を閾値とすると感度 72.7%、特異度 99.9%であった。以上より、尿中 A-megalin はシスプラチンによる近位尿細管障害を予測するバイオマーカーとなりうることを示唆された。

尿中 A-megalin 量が尿細管細胞におけるメガリン依存性シスプラチン再吸収率を反映しているとすれば、メガリン依存性のシスプラチン再吸収がシスプラチンによる尿細管細胞障害のメカニズムに大きく関与していることとなり、メガリン阻害剤がシスプラチン腎症を予防する効果を有することが期待される。

E．結論

尿中 C-megalin はシスプラチンによる尿細管細胞障害を反映するマーカーとなりうること、シスプラチン投与前尿中 A-megalin はシスプラチン腎症発症を予測するバイオマーカーとなりうる事が明らかとなった。今後は、さらに症例を積み重ねるとともに、メガリン結合を阻害する薬剤を用いたシスプラチン腎症予防法の開発を目指す。

F．研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

G．知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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：尿細管障害の機序の解明と治療法の基礎的検討

研究分担者 齋藤亮彦

新潟大学・機能分子医学講座・教授

研究要旨：

メガリンは近位尿細管上皮細胞(PTEC)の管腔側に発現し、糸球体を濾過する様々な物質の再吸収を司るエンドサイトーシス受容体である。本研究は、メガリンがコリスチン、シスプラチン、バンコマイシンの腎毒性機序に関わるかについて検討するとともに、メガリン拮抗薬を用いてそれらによる腎毒性を予防する新たな治療法の開発を行うことである。本研究において、メガリンとコリスチン、シスプラチン、バンコマイシンが直接結合することを、水晶振動子マイクロバランス法を用いて明らかにした。メガリン拮抗薬候補 X についても、メガリンとの直接的な結合を見いだすとともに、コリスチン、シスプラチン、バンコマイシンのメガリン結合を阻害することを明らかにした。2) 腎特異的モザイク型メガリンノックアウトマウスを用いて、コリスチンの腎毒性がメガリン依存性であることを見いだした。3) 野生型マウスにおいて、コリスチンによる腎毒性は、メガリン拮抗薬 X の同時投与により軽減されることを明らかにした。4) メガリン拮抗薬 X はコリスチンの抗菌活性を抑制しなかった。以上により、メガリン拮抗薬 X は薬剤性腎障害の有望な予防薬となる可能性がある。今後は尿中メガリン測定を含め PMDA 相談を行う準備を進める。

A．研究目的

メガリンは近位尿細管上皮細胞(PTEC)の管腔側に存在し、糸球体を濾過する様々な物質の再吸収を司るエンドサイトーシス受容体である。メガリンは以前よりアミノグリコシドなどの腎毒性薬剤の PTEC への取り込みに関わることが明らかにされていた。本研究では、メガリンがその他の薬物(コリスチン、シスプラチン、バンコマイシンなど)の腎毒性に関わるかについて検討するとともに、メガリン拮抗薬を用いてそれらによる腎毒性を予防する新たな治療法の開発を目指す。

B．研究方法

特に、多剤耐性緑膿菌感染症に対する特效薬であるが、その腎毒性が問題となっているコリスチンについて、メガリンとの直接結合の有無を、水晶振動子マイクロバランス法を用いて解析した。さらに腎特異的モザイク型メガリンノックアウトマウス(約 60%の PTEC でメガリンがノックアウト)を用いて、コリ

スチンによる腎毒性のメガリン依存性を検討した。また、メガリン拮抗候補薬を用いて、コリスチンのメガリン結合を阻害できるか、さらに野生型マウスにおいて、コリスチンによる腎毒性を軽減できるか、について検討した。さらに、臨床的に腎毒性が問題となっている他の薬物(バンコマイシン、シスプラチンなど)についても同様の検討を行った。また、メガリン拮抗候補薬がコリスチンの抗菌活性を阻害しないことを確認するため、大腸菌を培養したプレート上の増殖阻止円の検討を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験については、新潟大学動物実験倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

1) 水晶振動子マイクロバランス法を用いて、メガリンと腎毒性薬物(コリスチン、シスプラチン、バンコマイシン)が直接結合することを見いだした。メガリン拮抗薬候補 X

についても、メガリンとの直接的な結合を見いだすとともに、コリスチン、シスプラチン、バンコマイシンのメガリン結合を阻害することを明らかにした。

2) 腎特異的モザイク型メガリンノックアウトマウスにコリスチンを投与すると、メガリン発現性 PTEC において、細胞質内の空胞変性所見が認められるとともに KIM-1 (腎傷害マーカー) が発現するが、メガリンがノックアウトされた PTEC においては KIM-1 が発現しないことを見いだした。

3) 野生型マウスにコリスチンを投与することによって生ずる腎傷害は、メガリン拮抗薬 X の同時投与により軽減されることを病理学および生化学的 (KIM-1 発現の抑制) に明らかにした。

4) メガリン拮抗薬 X はコリスチンの大腸菌に対する抗菌活性を抑制しなかった。

D . 考察

コリスチンはメガリンに直接結合し、PTEC に取り込まれることによって、メガリン依存性に腎毒性を惹起する可能性が高い。メガリン拮抗薬 X はコリスチンのメガリン結合を阻害することにより、その腎毒性を軽減する可能性がある。さらにメガリン拮抗薬 X はコリスチンの抗菌活性を抑制しないことから、臨床的に有効な予防薬になる可能性がある。さらにメガリン拮抗薬 X はシスプラチン、バンコマイシンのメガリン結合も阻害することから、それらの薬剤による腎毒性を軽減させる効果が期待されるので、コリスチンと同様の解析を進める予定である。

メガリン拮抗薬については、国内特許出願に続いて、味の素製薬と PCT 出願を行った。

また本研究事業において、私たちは、尿中メガリン (A-megalin) はシスプラチン腎症の発症予測因子となることを明らかにした。このことから、尿中メガリン測定は、薬剤性腎障害のメガリン拮抗薬による予防治療に対するコンパニオン診断に応用される可能性が高い。今後、PMDA の対面相談を経て、AMED に申請し、国内臨床試験を進める方向で調整する。

E . 結論

メガリン拮抗薬 X はコリスチンの腎毒性に対する予防薬になる可能性がある。さらにメガリン拮抗薬 X はシスプラチン、バンコマイシンの腎毒性を予防することも期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

第 44 回 日本腎臓学会東部学術大会
2014.10.24-25

齋藤亮彦：薬剤性腎障害とメガリン

G . 知的財産権の出願・登録状況

発明者：齋藤亮彦、青木信将、堀好寿、桑原頌治、細島康宏、岩田博司、松田砂織

発明の名称：メガリン拮抗剤

共同権利者：新潟大学、味の素株式会社

出願日：2015年1月22日

出願番号：PCT/JP2015/51718

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：薬剤性腎障害の診療ガイドラインの作成
診療ガイドライン作成分科会

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

臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 准教授

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：臼井俊明、篠崎有希、森山憲明、永井恵、樋渡昭、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯

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」診療ガイドライン作成分科会では、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、ガイドラインのロードマップに則り、各作成メンバー、システマティックレビューメンバーは Minds の関連するガイドライン作成のための講習に参加をしながら、全体構成、CQ を決定し、各分担項目の執筆、システマティックレビューを行っている。来年度の発刊を目標とし、作業を継続する予定である。

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、ガイドラインのロードマップに則り、ガイドラインの作成を行っている。

B．研究方法

各作成メンバー、システマティックレビューメンバーは Minds の関連するガイドライン作成のための講習に参加をしながら、全体構成、CQ を決定し（スコープ：付表参照）各分担項目の執筆、システマティックレビューを行う。

（倫理面への配慮）

特になし。

C．研究結果

統括委員会・ガイドライン作成分科会の立ち上げ、本ガイドラインは、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」(平成 25～27 年度)の一環として作成している。研究代表者 1 名、分担研究者 1 名、研究協力者 1 名で統括委員会を結成し、研究代表者 1 名、分担研究者 5 名、研究協力者 2 名をガイドライン作成メンバー（腎臓専門医 7 名、薬剤師 1 名）とし、班会議毎にガイドラインの目的、対象、構成、CQ 案を検討した。各 CQ のエビデンスレビューに関しては、システマティックレビューメンバー（日本腎臓学会サポーターを中心に 10 名）を決定、エビデンスの収集依頼し、エビデンスの吟味、システマティックレビューを行っている。CQ 以外の解説に関しては、各担当者が執筆を進めている。ガイドライン作成メンバー、システマティックレビューメンバーともに、Minds 関係者による診療ガイドライン作成のための講演会を受講した上で、作業を行っている。

作成メンバー会議

平成 25 年 8 月 31 日 平成 25 年度第一回班会議（東京）作成メンバー決定，目的・構成

検討

平成 25 年 11 月 17 日 平成 25 年度第二回
班会議 (東京) 目的・構成検討

平成 26 年 1 月 26 日 平成 25 年度第三回班
会議 (東京) 目的・構成検討

平成 26 年 6 月 13 日 平成 26 年度第一回班
会議 (神戸) 目的・構成検討

平成 26 年 10 月 4 日 平成 26 年度第二回班
会議 (神戸) 目的, 対象, 構成決定, CQ 案
検討

平成 26 年 10 月 23 日 メール会議 スコー
プの作成

平成 26 年 10 月 25 日 第 44 回日本腎臓学
会東部学術大会(東京)ワークショップ 1「薬
剤性腎障害」 スコープの公表, ガイドライ
ン作成に関して公開討論

平成 26 年 11 月 25 日 ~ 同年 12 月 17 日 メ
ール会議 CQ の確定

平成 26 年 12 月 17 日 ~ 同年 12 月 22 日 メ
ール会議 各エビデンス(論文)の評価方法
とそれに基づくステートメントの推奨グレ
ードの付け方の決定

平成 27 年 2 月 1 日 平成 26 年度成果発表
会議 (東京) 進捗状況の確認

システマティックレビュー会議

平成 26 年 10 月 8 日 日本腎臓学会サポー
ター制度他によりシステマティックレビ
ューメンバーの募集を開始

平成 26 年 11 月 30 日 システマティックレ
ビューメンバー募集の締め切り

平成 26 年 12 月 22 日 日本医学図書館協会
に文献検索を打診

平成 26 年 12 月 28 日 システマティックレ
ビューメンバー決定

平成 27 年 1 月 5 日 日本医学図書館協会に
文献検索依頼 (覚書)

平成 27 年 1 月 9 日 システマティックレ
ビューメンバーに CQ 案提示

平成 27 年 1 月 13 日 日本医学図書館協会
に文献検索結果を納品

平成 27 年 2 月 1 日 システマティックレ
ビューキックオフ会議 (東京) 担当 CQ 決定

日本腎臓学会主催の診療ガイドライン作成の ための講演会

平成 26 年 8 月 9 日「ガイドライン作成方法」
聖路加国際病院福井次矢先生 (東京)

平成 26 年 10 月 4 日「ガイドライン作成法・
評価法について」京都大学中山健夫先生 (神
戸)

平成 26 年 10 月 24 日「ガイドライン作成
法・評価法について」京都大学中山健夫先生
(東京)

平成 27 年 1 月 17 日「ガイドライン改訂の
ための QI 調査に関する勉強会」九州大学中
島直樹先生 (東京)

D . 考察

現在、薬剤性腎障害の診療ガイドラインの作
成を行っている。ほぼロードマップ通りに進捗
している。今後は、各 CQ の推奨決定、査読委
員の決定および査読の実施、関連学会への確認
を経て、来年度の発刊を目指している。

E . 結論

作成中の薬剤性腎障害の診療ガイドライン
の進捗状況を報告した。

G . 研究発表

1 . 論文発表

英文論文

1. Koganemaru H, Hitomi S, Kai H, Yamagata K. A case of secondary syphilis demonstrating nephrotic syndrome and a solitary intrahepatic mass in a human immunodeficiency virus-1-infected patient. *J Infect Chemother*. 2015 Jan; 21(1):62-4.
2. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol*. 2014; 39(5):449-58.
3. Morito N, Yoh K, Ojima M, Okamura M, Nakamura M, Hamada M, Shimohata H, Moriguchi T, Yamagata K, Takahashi S. Overexpression of Mafk in Podocytes Protects against Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014, Nov; 25(11): 2546-57.
4. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric Castleman's Disease and End-Stage Renal Disease. *Ther Apher Dial*. 2014 Apr; 18(2): 210-1.
5. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV: Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014; 45(9): 1918-1927.

和文論文
なし

2. 学会発表

1. 岩瀬茉未子、齋藤知栄、萩原正大、臼井俊明、森山憲明、加瀬田幸司、樋渡昭、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、楊景堯、齋藤知栄、植田敦志、山縣邦弘：メトトレキサート(MTX)による急性腎障害に対して血液浄化療法が奏功した2症例．第59回日本透析医学会学会学術集会・総会．神戸．2014年6月13日
2. 臼井丈一、山縣邦弘：抗癌化学療法、VEGF阻害薬関連腎障害の臨床病理学的検討、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月5日
3. 臼井俊明、萩原正大、森山憲明、永井恵、樋渡昭、甲斐平康、森戸直記、臼井丈一、齋藤知栄、楊景堯、山縣邦弘：メソトレキサート中毒に対する血液浄化療法の有効性、第35回日本アフエレンス学会学術大会、東京、2014年9月27日
4. 臼井丈一：腎炎と免疫抑制剤、妊娠と薬情報センター開設9周年記念フォーラム、東京2014年10月5日
5. 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ1 薬剤性腎障害の診療ガイドライン、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月25日

6. 椎名映里、国府田恵、郡司真誠、大久保裕希、佐藤ちひろ、海老原至、千葉義郎、臼井丈一、山縣邦弘、小林正貴：ACE-Iで急性腎不全を呈し血行学的・病理学的評価を行った高血圧の症例、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月24日
7. 臼井俊明、臼井丈一、森山憲明、永井恵、樋渡昭、萩原正大、甲斐平康、森戸直記、齋藤知栄、楊景堯、山縣邦弘、小島崇宏、河合弘二、西山博之、及川剛宏：チロシンキナーゼ阻害薬関連腎障害発症に関わらず長期薬剤投与・生存可能であった転移性腎細胞癌の2症例、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

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
渡辺博文、後藤 眞、 成田一衛	マイクロバイオーム研究の展望	富野康日己 柏原直樹 成田一衛	Annual Review 腎臓 2014	中外医学社	東京	2014	82-88
成田一衛	腎臓検 60周年記念誌「悠久の流れ」刊行にあたり	荒川正昭 下条文武 成田一衛 今井直史	腎臓検 60周年記念誌	日本医学館	東京	2014年	3-4
山本 卓、成田一衛	疼痛対策	高橋公太 他	腎と透析 臨時増刊号 透析・移植のすべて	東京医学社	東京	2014年	362-365
河野恵美子、成田一衛	腎臓における薬剤の排泄機構は、どうなっているのですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と薬剤実践 Q&A	中外医学社	東京	2014年	34-36
河野恵美子、成田一衛	腎臓が薬物・薬剤によって障害を受けやすいのは、どうしてですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と薬剤実践 Q&A	中外医学社	東京	2014年	37-38
河野恵美子、成田一衛	薬剤性腎障害の発症機序は、どのように考えられているのですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と薬剤実践 Q&A	中外医学社	東京	2014年	39-41
井上紘輔、寺田典生	急性尿細管間質性腎炎		腎疾患・透析最新の治療 2014-2016	南江堂	東京	2014	207-210
寺田典生	血尿	井上智子/稲瀬直彦	症状別看護過程	医学書院	東京	2014	922-927

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
Wakasugi M, Kazama JJ, Tokumoto A, Suzuki K, Kageyama S, Ohya K, Miura Y, Kawachi M, Takata T, Nagai M, Ohya M, Kutsuwada K, Okajima H, Ei I, Takahashi S, Narita I.	Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: a prospective cohort study.	Clin Exp Nephrol	18	662-9	2014
Watanabe H, Goto S, Miyashita A, Maruyama H, Wakasugi M, Yokoseki A, Kuwano R, Narita I	Role of the p.E66Q variant of GLA in the progression of chronic kidney disease.	Clin Exp Nephrol	In press		2014.
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	18	65-74	2014
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I.	Anticipated Increase in the Number of Patients Who Require Dialysis Treatment Among the Aging Population of Japan	Ther Apher Dial	In press		2014
Kirylyuk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, et al.	Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens.	Nature genetics	46	1187-1196	2014
Kazama JJ, Yamamoto S, Wakasugi M, Narita I	A hip fracture in a dialysis patient with Abeta2M amyloidosis	Kidney Int	85	214-215	2014
Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H.	Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese.	Clin Exp Nephrol			2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S.	Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).	Clin Exp Nephrol			2014 Sep 18. [Epub ahead of print]

Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H.	Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese.	Clin Exp Nephrol			2014 Dec 13. [Epub ahead of print]
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- α 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 K1, 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
Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, Sumi Y, Otsuka Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Tsuruoka S.	Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes.	Intern Med.	53 (3)	195-203	2014
Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S.	Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease.	Ren Fail	36 (2)	225-231	2014
寺田典生、井下聖司、吉村和修、安達 進、島村芳子	急性腎障害：診断と治療の進歩．特集 急性腎障害：診断と治療の進歩	日本内科学会雑誌	103	1153-1169	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
寺田典生	慢性腎臓病（CKD）患者における血清遊離型 Klotho および FGF23 濃度測定による骨粗鬆症の発症リスクと生命予後予測の試み	Osteoporosis Japan 第9回（平成25年度）リリー研究助成成果報告	22（3）	564-569	2014
Koganemaru H, Hitomi S, Kai H, Yamagata K	A case of secondary syphilis demonstrating nephrotic syndrome and a solitary intrahepatic mass in a human immunodeficiency virus-1-infected patient	J Infect Chemother.	21(1)	62-4	2015
Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y	Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy.	Am J Nephrol.	39(5)	449-58	2014
Morito N, Yoh K, Ojima M, Okamura M, Nakamura M, Hamada M, Shimohata H, Moriguchi T, Yamagata K, Takahashi S	Overexpression of MafB in Podocytes Protects against Diabetic Nephropathy	J Am Soc Nephrol.	25(11)	2546-57	2014

Nagai K, Ueda A, Yamagata K	Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric Castleman's Disease and End-Stage Renal Disease	Ther Apher Dial.	18(2)	210-1	2014
Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV	Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature	Hum Pathol	45(9)	1918-27	2014
横山 仁	日本における腎臓病の疫学	医学のあゆみ	249(9)	751-756	2014
細島康宏、斎藤亮彦 成田一衛	肉食の是非- 「非」の立場から	日本抗加齢医学会 雑誌	10	77-81	2014
川村和子、成田一衛	妊娠と腎	医学のあゆみ 腎臓病のすべて	249	840-844	2014
河野恵美子、成田一衛	女性と高血圧	最新医学	84	271-278	2014