

## 寄 付 講 座

### 慢性腎臓病病態治療学講座

- 教 授：細谷 龍男 内科学，腎臓病学，痛風・  
核酸代謝
- 教 授：栗山 哲 内科学，腎臓病学，高血圧  
(腎臓・高血圧内科より出向中)
- 教 授：大野 岩男 内科学，腎臓病学，痛風・  
核酸代謝  
(総合診療部より出向中)
- 教 授：市田 公美 内科学，痛風・核酸代謝，  
臨床薬理  
(東京薬科大学薬学部病態生理学教授)
- 講 師：丸山 之雄 内科学，腎臓病学，透析療  
法  
(腎臓・高血圧内科より出向中)

#### 教育・研究概要

本講座は慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の発症・進展の防止，すなわち腎不全患者の増加の抑制を目的として，教育・研究を行う講座である。また本邦における腎不全による透析患者の増加は著しく，かつ高齢化が進み，医療経済的にも社会的にも大きな課題となっている。この問題を解決するためには，一つはCKDの発症・進展を抑制し，透析に至る患者数を減らすことである。もう一つはすでに透析に至っている患者のQOLを改善し，社会的還元を計るとともに，在宅透析である家庭血液透析 (home hemodialysis: HHD) やCAPDを推進していくことであると考え。とくに在宅透析やCAPDは高齢や障害などのため通院困難となった透析患者において，大きな利益をもたらすと考えている。さらにCAPDは災害時にも耐え得る治療法であることが，先の東日本大震災でも立証されている。

#### I. CKDの発症・進展の予防

高尿酸血症はCKDの発症・進展の危険因子ではないかと以前よりいわれていたが，十分なエビデンスに乏しかった。その理由はCKDのような腎機能低下例に対して，有効かつ安全に使用できる尿酸降下薬がなかったためである。この3年間の間に日本から腎機能低下例にも有効かつ安全に使用できると考えられる新規薬剤が2剤開発された。

その一つであるFebuxostatを用いて，CKDⅢb，Ⅳの症例に対する有効性・安全性を確認し，学会発表・論文化を行った。さらに高尿酸血症を伴うCKDⅢabの症例400例以上に対してプラセボを用いた二重盲検，多施設共同，前向き臨床研究を立ち上げ (FEATHER Study)，現在進行中であり，2016年3月をもって調査を終了し，2017年度に学会発表，論文を投稿中である。

もう一方の新規尿酸降下薬であるTopiroxostatを用いて，高尿酸血症を伴うCKDⅢの患者や糖尿病性腎症の患者を対象として，その有用性・安全性を確認するとともに，腎機能，血圧，アルブミン尿などに対する影響を調べた。その結果Topiroxostat投与群ではアルブミン尿の有意な減少が認められ，論文化した。現在そのアルブミン減少効果の機序を現在基礎的に研究中であるとともに，腎不全の原因疾患別の効果を確認中である。また糖尿病性腎症に対する蛋白減少効果を検討するためのRCTも進行中である。さらに高尿酸血症の病型別の効果や，アロプリノールとの比較なども行い論文化した。

#### II. CAPD推進の試み

在宅透析の一つであるCAPDの推進を図るため，講座ではPDコーディネーターをおき，CAPD患者の家庭訪問をし，また患者および家族から提出される問題点の解決を図っている。その中で患者へのCAPDに対するアンケート調査を行い，その集計結果を学会発表してきた。またCAPDの在宅透析療法推進のためには，介護施設，老健施設などの協力なくしては成り立たないと考え，柏病院を中心に地域のこのような施設の方々とCAPDの勉強会を定期的に開催している。

また腹膜機能が低下してきたり，除水が不十分なCAPD患者に対して，週1回血液透析を交える併用療法を試みている。この併用療法の臨床的位置付けを明確にするための後ろ向きあるいは前向きの研究 (EARTH Study) を立ち上げ，多施設共同研究として行っており，後ろ向き研究などはすでに終了し論文化し，さらに前向きな研究も2016年をもって登録を終了し，学会発表，論文化を2018年度に予定している。

#### 「点検・評価」

高尿酸血症とCKDの発症・進展に関しては順調

に研究が進行中であり、FEATHER Study は2016年3月に調査を終え、投稿中である。Topiroxostatのアルブミン尿減少効果に関しては、各種腎疾患に対して同様の効果が認められるか検証し、論文化した。また、そのメカニズムの解明には基礎的な研究も加えるべく実験を行っている。

CAPD 推進に関しては、現在腎臓・高血圧内科の腎不全患者を対象にして行っているが、今後他の施設にも参加いただいた上、PD、HD 併用の臨床的有用性を確立していきたい。またそのためにも医療保険、介護保険などのCAPD患者に対する制度の充実のための提言を行っていきたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Morisawa N, Sugano N, Yamakawa T, Kuriyama S, Yokoo T. Successful long-term effects of direct renin inhibitor aliskiren in a patient with atherosclerotic renovascular hypertension. *CEN Case Rep* 2017; 6(1): 66-73.
- 2) Higashino T<sup>1)</sup>, Takada T<sup>2)</sup>, Nakaoka H<sup>3)</sup>, Toyoda Y<sup>2)</sup>, Stiburkova B<sup>4)5)</sup> (<sup>4</sup> Charles Univ, <sup>5</sup> Inst Rheumatology), Miyata H<sup>2)</sup>, Ikebuchi Y<sup>2)</sup>, Nakashima H<sup>1)</sup>, Shimizu S<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Sakiyama M<sup>1)</sup>, Nakayama A<sup>1)</sup>, Akashi A<sup>1)</sup>, Tanahashi Y<sup>1)</sup>, Kawamura Y<sup>1)</sup>, Nakamura T<sup>1)</sup>, Wakai K<sup>6)</sup>, Okada R<sup>6)</sup> (<sup>6</sup> Nagoya Univ), Yamamoto K (Kurume Univ), Hosomichi K<sup>3)8)</sup> (<sup>8</sup> Kanazawa Univ), Hosoya T, Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Suzuki H<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Inoue I<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Natl Inst Genetic), Merriman TR (Univ Otago), Shinomiya N<sup>1)</sup>, Matsuo H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Multiple common and rare variants of *ABCG2* cause gout. *RMD Open* 2017; 3(2): e000464.
- 3) Nishio S, Maruyama Y, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T, Kuriyama S. Gender interaction of uric acid in the development of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2017 Nov 28. [Epub ahead of print]
- 4) Ogata H<sup>1)</sup>, Matsuo H<sup>1)</sup>, Sakiyama M<sup>1)</sup>, Higashino T<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Nakayama A<sup>1)</sup>, Naito M (Nagoya Univ), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Shinomiya N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Meta-analysis confirms an association between gout and a common variant of *LRRC16A* locus. *Mod Rheumatol* 2017; 27(3): 553-5.
- 5) D Hayashi R<sup>1)</sup>, Yamaoka M<sup>1)</sup>, Nishizawa H<sup>1)</sup>, Fukuda S<sup>1)</sup>, Fujishima Y<sup>1)</sup>, Kimura T<sup>1)</sup>, Kozawa J<sup>1)</sup>, Kita S<sup>1)</sup>, Matsuoka TA<sup>1)</sup>, Otsuki M<sup>1)</sup>, Imagawa A<sup>1)</sup>, Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Taniguchi A (Tokyo Women's Med Univ), Maeda N<sup>1)</sup>, Funahashi T<sup>1)</sup>, Shimomura I<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Osaka Univ). Multiple gouty tophi with bone erosion and destruction: a report of an early-onset case in an obese patient. *Intern Med* 2017; 56(9): 1071-7.
- 6) Sakiyama M<sup>1)</sup>, Matsuo H<sup>1)</sup>, Akashi A<sup>1)</sup>, Shimizu S<sup>1)</sup>, Higashino T<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Nakayama A<sup>1)</sup>, Naito M<sup>2)</sup>, Kawai S<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Nagoya Univ), Nakashima H<sup>1)</sup>, Sakurai Y<sup>1)</sup>, Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Shimizu T (Kyoto Industrial Health Assoc), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Shinomiya N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Independent effects of *ADH1B* and *ALDH2* common dysfunctional variants on gout risk. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2500.
- 7) Wada T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kanazawa Univ), Hosoya T, Honda D<sup>2)</sup>, Sakamoto R<sup>2)</sup>, Narita K<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Sanwa Kagaku Kenkyusho), Sasaki T<sup>3)</sup>, Okui D<sup>3)</sup> (<sup>3</sup> Fuji Yakuhin), Kimura K<sup>4)</sup> (<sup>4</sup> JCHO Tokyo Takanawa Hosp). Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol* 2018 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 8) Fujita K<sup>1)</sup>, Ichida K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Pharm Life Sci). *ABCG2* as a therapeutic target candidate for gout. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22(2): 123-9.
- 9) Nakamura M<sup>1)</sup>, Fujita K<sup>1)</sup>, Toyoda Y<sup>2)</sup>, Takada T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Tokyo), Hasegawa H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Univ Pharm Life Sci), Ichida K. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter *ABCG2*. *Drug Metab Pharmacokin* 2018; 33(1): 77-81.
- 10) Claverie-Martin F<sup>1)</sup>, Trujillo-Suarez J<sup>1)</sup>, Gonzalez-Acosta H<sup>1)</sup>, Aparicio C (Hosp Infantil Niño Jesús), Justa Roldan ML (Hosp Infantil Miguel Servet), Stiburkova B (Charles Univ), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Martin-Gomez MA (Hosp Poniente), Herrero Goñi M (Hosp Cruces), Carrasco Hidalgo-Barquero M (Hosp Materno-Infantil), Iñigo V (Hosp Son Llàtzer), Enriquez R (Hosp General Elche), Cordoba-Lanus E1), Garcia-Nieto VM<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Hosp Nuestra Señora Candelaria); RenalTube Group. *URAT1* and *GLUT9* mutations in Spanish patients with renal hypouricemia. *Clin Chim Acta* 2018; 481: 83-9. Epub 2018 Feb 24.

## II. 総 説

- 1) 細谷龍男. 【高尿酸血症・糖尿病の臓器（腎）障害と治療 Up to Date】トピロキソスタットの有効性と臓器保護作用. 尿酸と血糖 2017; 3(2): 18-24.
- 2) 細谷龍男. 【身近な不摂生と腎障害】食生活の偏り若年者の痛風と腎機能 痛みだけでは終わらない. 腎と透析 2017; 82(6): 804-8.
- 3) 細谷龍男. 【高尿酸血症・痛風－診断と治療の新展開】治療薬解説 新規尿酸降下薬 フェブキソスタットとトピロキソスタット. カレントセラピー 2017; 35(7): 82-8.
- 4) 細谷龍男. 【高尿酸血症－基礎・臨床の最新知見－】総論 高尿酸血症・痛風研究の変遷と展望. 日臨 2017; 75(12): 1787-96.
- 5) 細谷龍男. 【高尿酸血症・痛風治療薬の臨床薬理】トピロキソスタット. 高尿酸血症と痛風 2017; 25(2): 141-9.
- 6) 大野岩男. 【高尿酸血症・痛風治療薬の臨床薬理】フェブキソスタット. 高尿酸血症と痛風 2017; 25(2): 134-40.
- 7) 市田公美. 「それは古い！」と言わせない 職域における重要疾患 Up To Date (最終回) 高尿酸血症. 産業保健と看護 2017; 9(6): 544-6.
- 8) 藤田恭子, 市田公美. 【高尿酸血症－基礎・臨床の最新知見－】高尿酸血症治療薬の作用機序. 日臨 2017; 75(12): 1782-6.
- 9) 市田公美. 【高尿酸血症－基礎・臨床の最新知見－】高尿酸血症および痛風の新規治療薬の開発状況. 日臨 2017; 75(12): 1937-42.
- 10) 細谷龍男. 【CKD 診療のトピックス】CKD における高尿酸血症の最新知見 FEATHER Study も含めて. Pharma Med 2018; 36(1): 57-64.

## III. 学会発表

- 1) 西尾信一郎, 栗山 哲, 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆. 高尿酸血症は慢性腎臓病と高血圧発症のリスク因子 [8 年間のコホート研究]. 第 114 回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4 月.
- 2) 山口 聡<sup>1)</sup>, 杉田 敦<sup>1)</sup>, 徳光正行<sup>1)</sup>, 増井則昭<sup>1)</sup>, 金子茂男<sup>1)</sup>, 石田裕則<sup>1)</sup> (北彩都病院), 水永光博 (永山腎泌尿器科クリニック), 松尾洋孝 (防衛医科大), 市田公美 (東京薬科大). 尿路結石症における ABCG2 遺伝子多型の検討. 第 105 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島, 4 月.
- 3) 細谷龍男. 高尿酸血症合併 CKD 患者の腎機能低下に対するフェブキソスタットの効果～プラセボ対照二重盲検試験～. 第 60 回日本腎臓学会学術総会. 仙台, 5 月.
- 4) 森澤紀彦, 栗山 哲, 菅野直希, 細谷龍男, 横尾 隆.

高尿酸血症は男性における慢性腎臓病発症のリスクである. 第 60 回日本腎臓学会総会. 仙台, 5 月.

- 5) 丸山之雄. ESA 低反応性. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
- 6) 丸山之雄. PD ガイドラインへの期待～臨床の現場から～. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
- 7) 丸山之雄. 腎性貧血における性・年齢. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
- 8) 丸山之雄. 腹膜透析のデメリットをいかに克服するか～併用療法から移植まで～. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
- 9) 白河俊一<sup>1)</sup>, 村上龍文<sup>1)</sup>, 久徳弓子<sup>1)</sup>, 逸見祥司<sup>1)</sup>, 長谷川弘<sup>2)</sup>, 市田公美<sup>2)</sup> (東京薬科大), 橋口昭大<sup>3)</sup>, 高嶋 博<sup>3)</sup> (鹿児島大), 砂田芳秀<sup>1)</sup> (川崎医科大). PRPS1 に新規ミスセンス変異を認めた CMTX5 の 34 歳男性例. 第 28 回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋, 8 月.
- 10) 西尾信一郎, 丸山之雄, 菅野直希, 細谷龍男, 栗山 哲, 横尾 隆. 高血圧新規発症における尿酸のリスク度は女性で高い. 第 51 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 米子, 2 月.
- 11) 大野岩男, 柴垣有吾, 木村健二郎, 細谷龍男. 高尿酸血症合併 CKD 患者の腎機能低下に対するフェブキソスタットの効果～プラセボ対照二重盲検試験 FEATHER study～. 第 51 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 米子, 2 月.
- 12) Hosoyamada M<sup>1)</sup>, Tomioka NH<sup>1)</sup> (Teikyo Univ), Sekine Y (Chiba Univ), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci). Elevation of plasma uric acid levels in uricase knockout mice by dietary sodium load. 54th ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Congress. Madrid, June.
- 13) Matsuo H<sup>1)</sup>, Nakayama A<sup>1)</sup>, Nakaoka H (Natl Inst Genetics), Yamamoto K (Kurume Univ), Sakiyama M<sup>1)</sup>, Shaukat A<sup>2)</sup>, Toyoda Y<sup>3)</sup>, Okada Y (Osaka Univ), Kamatani Y<sup>4)</sup>, Takada T<sup>3)</sup> (Univ Tokyo), Shimizu S<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Wakai K (Nagoya Univ), Stiburkova B (Inst Rheumatology), Kubo M<sup>4)</sup> (RIKEN), Ooyama H (Ryugoku East Gate Clin), Shimizu T (Midorigaoka Hosp), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Merriman TR<sup>2)</sup> (Univ Otago) on behalf of Eurogout Consortium, Shinomiya N<sup>1)</sup> (Natl Defense Med Coll). GWAS of clinically-ascertained gout and its subtypes identified ten loci that include urate transporter genes. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Gdansk, Sept.

- 14) Nakayama A<sup>1)</sup>, Matsuo H<sup>1)</sup>, Kawamura Y<sup>1)</sup>, Shimizu S<sup>1)</sup>, Kawaguchi M<sup>1)</sup>, Sakiyama M<sup>1)</sup>, Higashino T<sup>1)</sup>, Komatsu M<sup>1)</sup>, Nakajima M<sup>1)</sup>, Takada T (Univ Tokyo), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Wakai K (Nagoya Univ), Shinomiya N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Natl Defense Med Coll). Urate-lowering effects with increased renal urate excretion by nonfunctional variants of URAT1/SLC22A12 in Japanese population. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Gdansk, Sept.
- 15) Takada T<sup>1)</sup>, Miyata H<sup>1)</sup>, Toyoda Y<sup>1)</sup>, Matsuo H (Natl Defense Med Coll), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci), Suzuki H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Univ Tokyo). ABCG2-mediated drug interaction risks with febuxostat medication. 17th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Gdansk, Sept.
- 16) Maruyama Y, Yokoyama K, Nakayama M (Tohoku Univ), Higuchi C (Tokyo Women's Med Univ), Sanaka T (Edogawa Hosp), Tanaka Y<sup>1)</sup>, Sakai K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Toho Univ), Maeba T (Asao Kidney Clin), Kanno Y (Tokyo Med Univ), Hosoya K<sup>2)</sup>, Ryuzaki M<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Saiseikai Central Hosp), Sakurada T (St. Marianna Univ), Hosoya T. The effect of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis on patient survival; a prospective multicenter study in Japan. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
- 17) Kanamori H (Fukuchiyama City Hosp), Ichida K (Tokyo Univ Pharm Life Sci). A case of recurrent exercise-induced acute kidney injury with hereditary renal hypouricemia. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 細谷龍男, 山口雄一郎. PART 2: 栄養成分別・病態別栄養管理 I. エネルギーコントロール 6. 高尿酸血症 疾患の概要と治療. 宗像伸子 (東京家政学院大), 宮本佳代子 (聖徳大), 横山淳一 (オーリーヴァ内科クリニック) 編. ビジュアル治療食 300: 栄養成分別・病態別栄養食事療法: カラー版. 第2版. 東京: 医歯薬出版, 2017. p.148-9.
- 2) 西川 元, 大野岩男, 細谷龍男. 内分泌代謝系 35. 高尿酸血症・痛風治療薬. 高久文麿 (自治医科大) 監修. 治療薬ハンドブック 2018: 薬剤選択と処方のポイント. 東京: じほう. 2018. p.698-702.
- 3) 細谷龍男. 7. 腎疾患/水・電解質異常 18. 尿酸性腎症 (痛風腎). 猿田享男 (慶応義塾大), 北村惣一郎 (国立循環器センター) 監修. 1336 専門家による私の治療. 2017-18 年度版. 東京: 日本医事新報社,

2017. p.530-2.

- 4) 西川 元, 細谷龍男. 10. 代謝系の病気とくすり 高尿酸血症. 痛風. 病気とくすり 2018: 基礎と実践 Expert's Guide (薬局 2018 年 3 月号増刊 (69 巻 4 号)). 東京: 南山堂, 2018. p.908-15.

#### V. その他

- 1) 細谷龍男. 高尿酸血症治療で腎機能を保持できるか. Med Tribune 2017; 50(17): 4.
- 2) 細谷龍男. フェブキソスタット 痛風関節炎の発症を抑制. MMJ 2017; 13(4)203.
- 3) 細谷龍男, 上田孝典 (福井大), 谷口敦夫 (東京女子医科大), 藤森 新 (帝京大), 山本徹也 (兵庫医科大). 高尿酸血症と痛風通巻 50 号記念座談会 高尿酸血症・痛風研究の進歩. 高尿酸血症と痛風 2018; 26(1): 13-22.
- 4) 細谷龍男, 下村伊一郎 (大阪大), 和田隆志 (金沢大), 野出孝一 (佐賀大), 久留一郎 (鳥取大). 尿酸研究の進歩と将来の展望. 尿酸と血糖 2018: 特別座談会: 1-11.
- 5) 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症の病態と治療. 持田製薬社内教育講演会. 東京, 3月.