

研究計画書

研究課題名：

片腎摘出術後の高尿酸血症に対する尿酸降下療法の腎機能への影響の前向き検討

研究責任者：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科

竹下英毅

初版 2016年11月 日作成

1. 研究の名称

「片腎摘出術後の高尿酸血症に対する尿酸降下療法の腎機能への影響の
前向き検討」

2. 研究組織について

研究機関の名称：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科

研究責任者：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 助教 竹下英毅

研究実施者：同 准教授 川上 理

同 准教授 諸角誠人

同 講師 岡田洋平

同 講師 矢野晶大

同 助教 香川 誠

同 助教 杉山博紀

同 助教 立花康次郎

連絡先：埼玉県川越市鴨田1981番地

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅

TEL：049—228—3673（泌尿器科医局）

3. 研究の背景・意義と目的

腎癌および腎盂尿管癌に対する根治療法として、腎摘出術（根治的腎摘除、腎部分切除、腎尿管全摘除）が行なわれる。術後は、失われた腎実質の量に応じて腎機能低下が起り、慢性腎臓病（CKD）となることが知られている。腎癌に対する片側の根治的腎摘除後では、その65%が推算糸球体濾過量（eGFR）60 ml/min/1.73 m²以下のCKDになると報告されている[1]。CKDは末期腎不全だけでなく心血管病および全死亡のリスク因子であることもよく知られており[2,3]、申請者も過去に腎癌根治的腎摘術後の腎機能障害が心血管イベントを増加させることを報告している[4]。このため、腎癌および腎盂尿管癌術後の患者にとって、癌再発のフォローアップに加え、術後腎機能のフォローアップを行うことが極めて重要である。

最近、高尿酸血症が腎疾患の発症・進展に密接に関連することが明らかになってきた。Isekiらは日本人6,403名の解析において、高尿酸血症は2年後の血清クレアチニン値上昇のリスク因子であることを報告した[5]。Obermayrらは、血清尿酸値はCKD発症の独立した危険因子であると報告している[6]。また、高尿酸血症を治療することで、CKDにおける腎障害の進行を抑制できるという報告も出てきている。Siuらは高尿酸血症を伴うCKD患者54名に対しランダム化比較試験を行い、アロプリノール投与群で腎機能障害の進行が抑制されたと報告している[7]。柴垣らは高尿酸血症を伴う中等度から高度の腎機能障害患者において、フェブキソスタット投与により腎機能障害進行の抑制に効果があり、特にeGFR 30–45 ml/min/1.73 m² の群（CKDグレード3b）においては、腎機能を有意に改善したとしている[8]。

腎摘出術後に腎機能障害だけではなく、高尿酸血症をきたす症例は、実臨床上しばしば散見され、2004年から2015年までの間に当センターで腎細胞癌に対して腎摘除を施行した211例のうち、CKDを発症したのが153例（76.1%）、術後1年以内に高尿酸血症（血清尿酸値>7.0 mg/dl）を呈していたのは87例（41.2%）、新規発症したのは28例（13.2%）であった。

そこで今回我々は、腎摘出術後に高尿酸血症を呈した症例に対して尿酸降下治療を行い、その腎機能に与える影響を検討することで、腎手術後の高尿酸血症治療の有用性について前向きに検証することにした。

4. 研究方法

対象は、腎細胞癌または腎盂尿管癌のため根治的腎摘除・腎部分切除・腎尿管全摘除を受けた患者。これらのうち、術後のいずれかの時点において薬物療法適応高尿酸血症（8.0 mg/dl以上）または痛風を合併した高尿酸血症（7.0 mg/dl以上）の症例。主要エンドポイントを腎機能（eGFR）とし、副次エンドポイントを血清尿酸値・副作用とする。有害事象の評価は、NCI-CTCAE v4.0を用いて行う。

文書による同意取得がなされた症例に対し、フェブキソスタット（非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤）を1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量し、維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減する。目標血清尿酸値は6.0 mg/dl以下とする。

フェブキソスタットを用いる理由については、腎機能障害を持つ本研究対照群に対して安全性が高くかつ有効性の高い尿酸降下薬と考えられるからである。尿酸生成阻害薬としてはアロプリノールが有名だが、中毒性表皮壊死融解症などの皮膚症状や汎血球減少症をはじめとした重大な副作用が知られ、とくに腎機能障害がある場合は副作用の頻度が高くなることも知られている[9]。尿酸排泄促進薬ではベンズブロマロンがあるが、重症肝障害が有名であるほか、腎機能障害がある場合には尿酸排泄効果が減弱したり、尿酸結石形成によりさらに腎障害を来したりするリスクがある[9]。2011年に登場したフェブキソスタットは肝機能障害（血液検査値異常3.5%）と蕁麻疹などの過敏症（頻度不明〔国内臨床試験では認められず〕）の副作用が知られるが、おおむね頻度は少なく重大副作用も報告されていない。また、フェブキソスタットとアロプリノールの比較試験において、フェブキソスタットの方が早期に尿酸値を低下させ、尿酸値目標達成率も優れていたことが報告されている（投与6ヶ月で95.8% vs 69.6%）[10]。

投与後1、3、6、9、12、18、24ヶ月の時点で血液・尿検査を施行し、腎機能（血清クレアチニン値）・尿酸値その他、血算・肝機能（AST、ALT）、尿定性・尿沈渣を測定する。

得られた腎機能データを集計し、治療前後の推移を評価する。また、術式別（根治的腎摘除、腎部分切除、腎尿管全摘除）に分類し、術式間で違

いがあるかどうか評価する。さらに、それぞれの術式において、過去の未治療群と比較し、治療の有無で腎機能に差があるかどうか評価する。

5. 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認後～2019年3月31日まで。

研究期間：倫理委員会承認後～2020年3月31日まで。

6. 予定症例数

全体80例。当院20例。

7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科外来

獨協医科大学泌尿器科外来

国立がんセンター東病院泌尿器科外来

埼玉がんセンター泌尿器科外来

さいたま赤十字病院泌尿器科外来

8. 被験者の選択基準・除外基準

<選択基準>

①腎癌で腎摘出（根治的腎摘除・腎部分切除）を受けた患者。

②腎盂尿管癌で腎尿管全摘除を受けた患者。

③20歳以上の症例。

④ECOG-PS 0または1の症例。

⑤薬物療法適応高尿酸血症（8.0 mg/dl以上）または痛風を合併した高尿酸血症（7.0 mg/dl以上）の症例。

⑥治療開始時の肝機能が十分保たれている症例。AST \leq 正常上限値の2倍（60 U/l）、ALT \leq 正常上限値の2倍（70 U/l）、T-Bil \leq 2.0 mg/dlを指標とする。

⑦フェブキソスタットを用いた高尿酸血症治療について、起こる可能性のある副作用に関しての十分な説明を行い、文書による同意が得られた症例。

<除外基準>

①治療に支障をきたす感染症を伴う、またはその疑いのある症例

②活動性の転移性病変がある症例

③活動性の重複がんがある症例

- ④6ヶ月以内に発症した、心筋梗塞の既往のある症例
- ⑤コントロール困難な合併症（心疾患、肝障害、重症糖尿病、出血等）を有する症例
- ⑥血液透析を受けている症例
- ⑦精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難な症例
- ⑧フェブキソスタットに対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑨メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者
- ⑩その他主治医が不適當と判断した症例。

<中止基準>

- ①患者から投与中止の申し出があった場合。
- ②転移性病変が出現した場合。
- ③副作用を確認した場合。
- ④その他主治医が中止の必要性を認めた場合。

9. 研究の科学的合理性の根拠

腎摘出後の腎機能障害に合併する無症候性高尿酸血症は、前述のごとく頻度は比較的多いものではあるが、これまでその治療意義はあまり分かっておらず、積極的な治療がなされないで来た。一方で、フェブキソスタットが2011年に国内で登場し、腎機能障害患者に対しても比較的安全に強力な尿酸降下療法が行えるようになった。またフェブキソスタットには優れた腎保護効果があることも報告された [9]。

腎摘出という治療により失われた腎機能を薬物治療により保護できるかどうかを調べる本研究は、患者・治療者双方にメリットがあり、科学的合理性があると考えられる。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

主治医は本試験の登録に先立ち、被験者に対し試験の内容など下記の事項を十分説明し、原則として患者本人から本試験への参加について自由意志により、文書による同意を得て（同意書 別紙参照）、診療歴に添付保存する。

- ① 研究の名称
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法および期間

- ⑤ 研究対象者として選定された理由
 - ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
 - ⑦ 研究が実施または継続されることに同意した場合であっても撤回できること
 - ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって、治療内容が変更されたり、患者さんが不利益な取扱いを受けることがないこと
 - ⑨ 研究に関する情報公開の方法
 - ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること並びにその入手又は閲覧の方法
 - ⑪ 個人情報等の取扱い
 - ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
 - ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
 - ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
 - ⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、そのこと及びその内容
 - ⑯ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
 - ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
 - ⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い
 - ⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
 - ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、そのことと同意を受ける時点において想定される内容
- 21 侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において研究対象者に関する試料・情報を閲覧すること

11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い
上記の場合は、研究を中止し、救命を優先する。
12. 個人情報の取り扱いについて
「ヘルシンキ宣言」（平成25年10月修正）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない助教（平沼俊亮）が行なう（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。
13. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態
【期待される利益】
腎摘除によって失われた腎機能を保持・改善できる可能性がある。
【予想される不利益】
保険診療分の通院・薬剤費の負担が生じる。フェブキシostatによる有害事象として、肝機能異常（3.5%）、過敏症（頻度不明）がある。
14. 試料の取扱いについて
データについて、原則として研究期間終了時に、患者個々の臨床データで破棄できないものを除き、本臨床研究のために集められたデータは破棄する。
ただし、今後新たな臨床研究を施行する際に、データを二次利用する可能性がある。その場合は、新たな研究計画が立った時点で、改めて倫理審査を受審し、説明と同意を行う。
15. 病院長への報告内容及び方法
 - ① 研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
 - ② 研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

- ③ 研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。
- ④ 研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。
16. 利益相反について
本研究は、研究者主導で行われ、研究結果に影響しうるような利益相反は存在しない。
17. 研究に関する情報の公開の方法
埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会ホームページ上に、研究計画書が公開される。本研究の結果は、国内外の学会等で発表され、論文化される。
18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
下記の連絡先へ連絡することで個別に対応を行う。
連絡先：埼玉県川越市鴨田1981番地
埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅
TEL：049—228—3673（泌尿器科医局）
19. 費用負担及び謝礼について
保険診療の範囲で治療は行われる。謝礼はない。
20. 健康被害や有害事象への対応
肝機能障害に対しては、フェブキソスタットの投薬中止と必要に応じて肝庇護薬（グリチルリチン、ウルソデオキシコール酸等）の投与を行う。過敏症については、同じくフェブキソスタットの投薬中止と抗アレルギー剤・ステロイドの投与等を行う。
また、重大な有害事象が発生した場合は、病院長へ報告する。
21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について
本研究により、腎摘出後の腎機能障害患者フェブキソスタットによる腎機能保護効果があることが示されれば、癌治療のために止むを得ず失われた機能を維持補完できることになり、癌治療に取り組む医師・患者双方に大きな貢献ができる。

22. 知的財産権について
本研究の結果は、国内外の学会等で発表され、論文化される。本研究で得られた知的財産権は埼玉医科大学および研究者に帰属し、試料提供者には帰属しない。
23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い
本研究においては、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はほとんどない。
24. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法
研究に関する業務の委託はしない。
25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
データについて、原則として研究期間終了時に、患者個々の臨床データで破棄できないものを除き、本臨床研究のために集められたデータは破棄する。
ただし、今後新たな臨床研究を施行する際に、データを二次利用する可能性がある。その場合は、新たな研究計画が立った時点で、改めて倫理審査を受ける。
26. 侵襲を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順
本研究は割り付けて群間比較する介入研究には当たらず、観察研究となるため、モニタリングおよび監査を実施しない。
27. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について（少なくとも年に一度の受講は必要）
研究責任者および実施者の全員が、e-learning「臨床研究の基礎知識講座」を受講済みである。また、年に1回の再受講を行う予定である。

参考文献

- [1] Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 7: 735-40, 2006.
- [2] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 23; 351: 1296-305, 2004.
- [3] Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 23; 351: 1285-95, 2004.
- [4] Takeshita H, Yokoyama M, Fujii Y, et al. Impact of renal function on cardiovascular events in patients undergoing radical nephrectomy for renal cancer. *Int J Urol.* 19: 722-8, 2012.
- [5] Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 24:691-7, 2001.
- [6] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 19: 2407-13, 2008.
- [7] Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 47: 51-9, 2006.
- [8] Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 37: 919-25, 2014.
- [9] 今井直彦. 特集 尿酸の功罪. 【各論】3. 腎尿路系. 1) CKD. 高尿酸血症と痛風. 23, 66-72, 2015.
- [10] Sezai A, Soma M, Nakata K, et al: Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH trial). *Circ J* 77: 2043-9, 2013.