

図 3 : J-RBR におけるネフローゼ症候群 (1,197 例) の病因分類

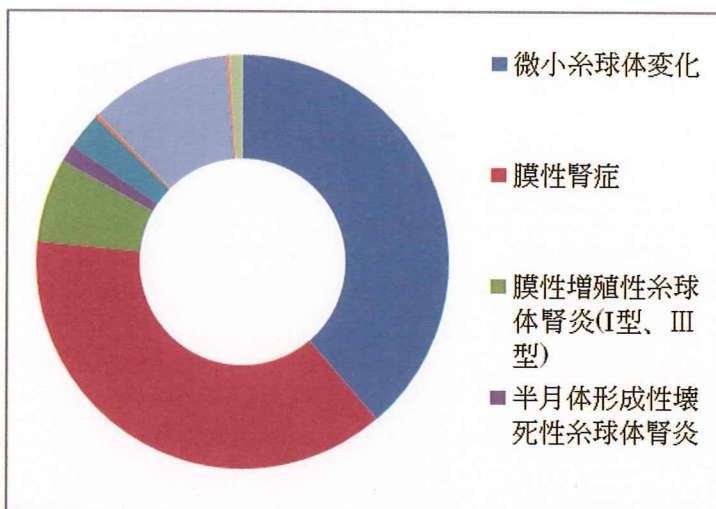


図 4 : 一次性糸球体疾患例 (732 例) の病型分類

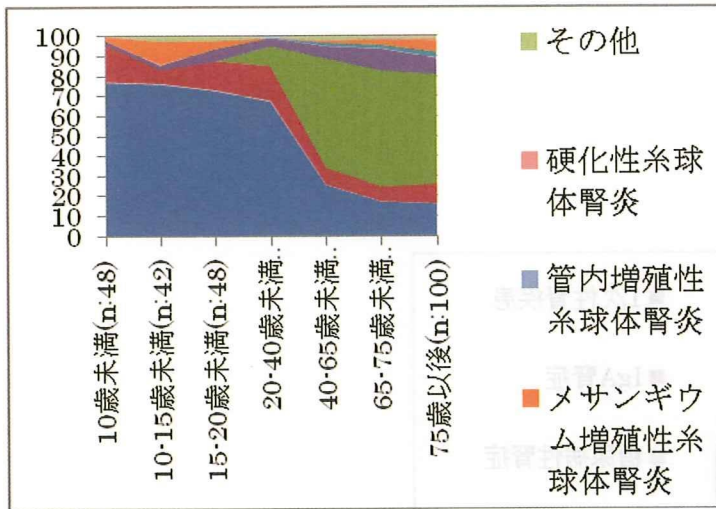


図5：各ネフローゼ症候群の年齢別の発症頻度

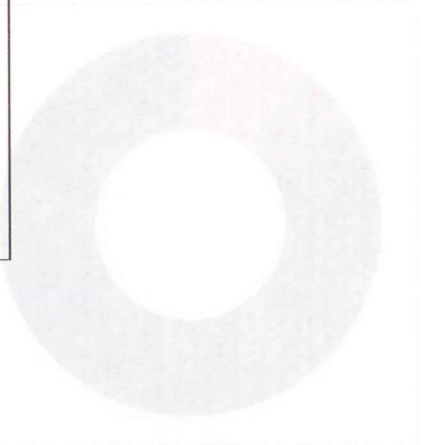


図6：9-12歳に発症するネフローゼ症候群 (187例) の発症頻度



図7：13歳未満に発症するネフローゼ症候群 (187例) の発症頻度

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究」

分担研究者	齊藤 喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座教授
研究協力者	岩野 正之	奈良県立医科大学第一内科講師
	佐藤 博	東北大学大学院腎高血圧内分泌学分野准教授
	西 慎一	新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部准教授
	松本 紘一	日本大学医学部腎臓内分泌内科学分野教授
	御手洗哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科教授
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学講座教授
	吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科教授
	頼岡 徳在	広島大学大学院腎臓病制御学講座教授
	片岡 泰文	福岡大学薬学部薬学疾患管理学講座教授
	武曾 恵理	財団法人田附興風会医学研究所副所長
	笹富 佳江	福岡大学病院腎臓・膠原病内科講師
共同研究者	小河原 悟	福岡大学病院腎臓・膠原病内科講師
	首藤 英樹	福岡大学薬学部薬学疾患管理学講座准教授
	渡辺 真穂	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座
	上野 雅代	福岡大学病院薬剤部

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群の診療指針を改訂するに当たり、免疫抑制薬の効果进行を明らかにするために、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にプレドニゾン（PSL）とシクロスポリン（CyA）併用療法（PSL+CyA）およびPSLとミゾリビン（MZR）併用療法（PSL+MZR）の多施設共同試験を行ってきたが、いずれも観察を終了した。膜性腎症に対して、PSL+CyA試験では、Kaplan-Meier法により完全寛解に対するCyA朝食前一括投与（分1群）の有効性が明らかになった。また、ROC分析によりCyA投与後2時間目の血中濃度C2が有用であること、そのcut-off値が600ng/mLあることが示された。事実、分1群ではC2が600ng/mL以上の例が多く、完全寛解率は有意に高かった。PSL+MZR試験の解析結果はまだ暫定的であるが、やはり分1群で完全寛解率が高率であり、MZRによる治療の有効性が示唆された。また、LDLアフェレシスに関する前向き研究のPOLARIS調査も進行中であり、次年度では、これらの最終的な解析結果に基づき、診療指針の作成に取り組む予定である。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群の診療指針の改訂を目的として、新たな免疫抑制療法のエビデンス確立のために、プレドニゾロン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 併用療法 (PSL+CyA) および PSL とミゾリビン (MZR) 併用療法 (PSL+MZR) を多施設共同試験として行ってきた。平成 20 年年末に観察を終了した PSL+CyA 試験の暫定結果は昨年報告したが、その詳細な分析と、平成 21 年年末に観察を終了した PSL+MZR 試験の暫定結果について報告する。

また、難治性ネフローゼ症候群の寛解導入率向上を目的として行われてきた LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査) についても、併せて報告する。

B. 研究方法

1. 試験の概要

1) PSL+CyA 試験

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を対象とした。試験の実施に当たっては、これまででも示してきたように、表 1 の組織において、研究方法、評価項目、観察項目等 (表 2) を作成した。簡単なプロトコルを図 1 に示す。

平成 16 年 4 月より本調査研究班に所属する内科施設をはじめ腎疾患専門施設への参加を呼びかけ、それぞれの施設での倫理委員会あるいはそれ

に相当する審査委員会へ承認申請を依頼した。その結果、29 施設 (表 3) より WEB サイトに症例の登録をいただき、平成 21 年 1 月をもってそのデータの登録を終了した。

この多施設共同試験は、UMIN-CTR 試験情報に平成 18 年 3 月 27 日公開した (C000000369)。

2) PSL+MZR 試験

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症を対象とした。PSL+CyA 試験と同じ組織 (表 1) において、研究方法、評価項目、観察項目等 (表 4) を作成した。簡単なプロトコルを図 2 に示す。

平成 16 年 4 月より本調査研究班に所属する内科施設をはじめ腎疾患専門施設への参加を呼びかけ、それぞれの施設での倫理委員会あるいはそれに相当する審査委員会へ承認申請を依頼した。19 施設 (表 5) より WEB サイトに症例登録をいただき、平成 22 年 1 月をもってそのデータ登録を終了した。

この多施設共同試験も、UMIN-CTR 試験情報に平成 18 年 3 月 27 日公開した (C000000368)。

3) POLARIS 調査

難治性ネフローゼ症候群判定基準 (厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班報告) を満たし、「巣状糸球体硬化症の治療指針」を参考に担当医師の判断により LDL アフェレシスが導入された症例について、中央登録方式にて平成 19 年より 2 年

間登録を受け付けた。前向きコホート研究にて2年間観察を行うこととしたが、まだ、観察は継続中であるので、今回は LDL アフェレシス治療終了直後の病態を解析した。

2. 解析方法

PSL+CyA 試験および PSL+MZR 試験について、それぞれの多施設共同研究のデータは研究協力者である片岡泰文らが中心となり分析した。また、POLARIS 調査については武曾恵理らが担当した。

1) PSL+CyA 試験

CyA 3mg/kg 体重/日の朝1回一括食前投与群(分1群)と朝夕2回分割食前投与群(分2群)における各検査項目の暫定的な解析について昨年報告したが、今回は両群の治療効果を、Kaplan-Meier 法などにより比較した。さらに、CyA 血中濃度のうち、服用前のいわゆるトラフ値(C0)と服用後2時間の値(C2)のそれぞれを、完全寛解に対する受信者動作特性曲線(ROC)を用いて解析し、有用性の判定と cut-off 値の決定を行った。その上で、この cut-off 値により各群を2分し、CyA 血中濃度と治療効果の関係を検討した。

2) PSL+MZR 試験

観察期間終了直後であるので、まだ暫定的な解析しか行えなかったが、MZR150mg 朝1回一括食後投与群(分1群)と朝昼夕3回分割食後投与群(分3群)の、12カ月および24カ月

後の治療効果と Kaplan-Meier 法による累積完全寛解率の検討を行った。

3) POLARIS 調査

登録期間は終了したが、まだ観察期間中であり、今回は LDL アフェレシス治療終了直後の病態の解析を行った。

(研究の倫理面への配慮)

これまでも示したように、多施設共同研究の実施に当たっては、厚生労働省および文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」に従い、とくにインターネットを利用しての登録については、個人情報保護法に基づき、個人情報保護方針を定めるとともに、各施設での連結不可能匿名化を厳格に行い、集計上個人が特定されないように配慮した。また、被験者に対する研究内容の説明や同意書の作成を義務付けている。なお、前述のように、これら研究は参加各施設の倫理委員会およびそれに相当する審査委員会の承認を得ることで実施している。

C. 結果

1. PSL+CyA 試験

1) 観察症例

昨年報告したように、29施設より分1群32例(膜性腎症25例、FSGS7例)、分2群32例(膜性腎症26例、FSGS6例)のデータが登録されたが、FSGSの登録症例は少なく、単独では統計解析を行えなかったため、膜性腎症の症例についてのみ解析を行った。各症例の治療効果は、上田らによるネフローゼ症候群調査研究班(昭和48

年)の基準にしたがい、完全寛解(CR)、不完全寛解I型(ICR-I)、不完全寛解II型(ICR-II)、無効に分類したが、CyA開始時すでにICR-1になっていた例が各群1例、服用に関してプロトコールにしたがわなかった症例が分2群に1例あり、これらを除外して、分1群23例、分2群25例について解析した。CyA開始時、両群間の主な項目に差はなかった(表6)。

2) 分1分2群における治療効果

48週における治療効果は図3のとおりである。CRは分1群で13例(56.5%)分2群で11例(45.8%)にみられ、ICR-1を加えた寛解例は分1群で14例(60.9%)分2群で16例(66.78%)であり、いずれも両群間に有意差はなかった。また、分1群で4例、分2群で2例の併発症による中止、および分1群で1例、分2群で2例の転院による中止があった。一方、Kaplan-Meier法による累積完全寛解率は図4のとおりで、分1群で早期からのCR例が多くみられ、Wilcoxon、Log-rankいずれの検定でも両群の差は有意であったが、ICR-1を加えた寛解率には差はなかった(データは示さない)。図4に示したように、経過中分1群で15例が、分2群で12例がCRとなったが、この中で分1群の1例に再発がみられ、両群の各1例では副作用によりCyA投与が中止となった。

3) ROC曲線によるCyA血中濃度の検討

CRに対するROC曲線を、全症例の

観察期間中の平均C0およびC2から描いたところ(図5)、C2におけるROC曲線下面積が 0.778 ± 0.104 (95%信頼区間0.573~0.982)で、0.5より高値となり有意であった。また、この曲線で感度82.4%、特異性77.8%(図5矢印)より求められたcut-off値は614.5ng/mLであり、概ねC2を600ng/mLで2群に分割して効果を判定することが妥当であると考えられた。なお、症例数が少ないものの、分2群のみを対象としても同様の結果が得られた。

4) C2血中濃度と治療効果

前項で述べたように、分1群および分2群のそれぞれにおける症例を、C2値600ng/mL以上(A群)と未満(B群)に分けて、治療効果を検討した(図6)。その結果、分1群の大半はA群であったが、分2群ではA群とB群にほぼ均等に分かれた。また、分1、分2群のいずれでも、A群の症例の大半はCRに達したが、合併症等による中止例6例(分1群4例、分2群2例)もすべてA群であった。

C2血中濃度を加味した各群において、Kaplan-Meierによる累積完全寛解率を比較したところ(図7)、症例数の少なかった分1群におけるB群は別にして、分1群および分2群のA群と、分2群におけるB群の間には、それぞれ有意差があり、C2値の上昇が治療に有効であると考えられた。また、分1群分2群の症例を一まとめにしても、同様の結果が示された(図8)。

2. PSL+MZR試験

1) 観察症例

19施設より分1群22例、分3群21例のデータが登録されたが、各群1例がMZR開始時すでにICR-1になっており、規定違反として除外した。また、各群2例が3カ月以前に中止しており、今回の解析には加えなかった。したがって、解析対象症例は分1群19例、分3群18例であった。MZR開始時、両群間の主な項目に差はなかった(表7)

2) 分1分3群における治療効果

12カ月および24カ月における治療効果は図9のとおりである。12カ月におけるCRは分1群で7例(36.8%)、分3群で9例(50.0%)であり、ICR-1を加えた寛解例は分1群で10例(52.6%)、分3群で13例(72.2%)で、いずれにおいても両群間に有意差はなかった。分1群に5例の中止例があったが、3例が効果不十分として9カ月以内に中止、1例が脳腫瘍のため3カ月で、もう1例が甲状腺腫瘍のため6カ月で中止となった。

24カ月では、CRが分1群で10例(52.6%)、分3群で7例(38.9%)であり、分3群でICR-1が5例あったので、寛解例は12例(72.2%)となった。完全寛解に関してロジステック解析を行うと、 $p=0.049$ で分1群に僅かに有意な有効性がみられたが、intention to treatの解析では有意差はなかった。この間、分1群で1例、分3群で3例の再発があり、分1群で転院による中止例、分3群で投与法変更による脱落例が各1例あった。

Kaplan-Meier法による累積完全寛解率は図10のとおりで、分1群では1年以上の長期投与後にCRになる例がみられたものの、Log-rank検定で有意差はなかった。

3. POLARIS 調査

現在のところ56例が解析可能であり、このうち蛋白尿改善症例が36症例(69%)で、ネフローゼ状態からの改善症例が26例(46%)であった。また、血中蛋白濃度の改善が33症例(60%)に認められた。腎機能は31症例(55.4%)で改善がみられたが、全症例の解析で、ネフローゼ発症から2カ月以内にLDLアフェレシスを開始したものは、それ以後のものに比し、有意な改善率の上昇がみられた。

D. 考察

難治性ネフローゼ症候群については、国内外においてステロイドにアルキル化薬、プリン拮抗薬、カルシニューリン阻害薬などの併用が有効とされてきたが、エビデンスとなるような研究は極めて少ない。わが国では、2002年に示された診療指針でそれぞれの代表的な薬剤であるシクロホスファミド、MZR、CyAのステロイドとの併用が勧告されたが、そのエビデンスを明らかにすることが求められてきた。それに対して、平成16年以降、進行性腎障害に関する調査研究班ではPSL+CyA試験とPSL+MZR試験を実施してきた。昨年は観察期間が終了した前者を中心に報告したが、今回はその後の詳細な解析結果を述べると

ともに、昨年末で観察期間を終了した
後者の解析結果も暫定的に記した。

PSL+CyA 試験について、昨年はCyA
血中濃度 C2 の有用性を暫定的に示し
たが、今回は Kaplan-Meier 法による累
積完全寛解率の推移や ROC 曲線によ
る CyA 血中濃度の影響を検討した結
果、1日1回一括食前投与の有効性、
とくに C2 値が 600ng/mL 以上となっ
た場合の効果を、明らかな根拠のもと
に示すことができた。とくに、昨年度
の報告では分1群と分2群という異な
った用法における血中濃度を横断的
に扱っても、意味があるのかというご
指摘をいただいたが、本年度の結果で
は、分1群の中に C2 が高値でかつ有
効な症例が有意に多く、C2 濃度が広
範囲に分布する分2群では、高濃度例
で寛解率が有意に高かったことから、
CyA 血中濃度を高めることが可能な
食前一括投与の有効性は明らかにな
ったと思われる。ただ、このような症
例で合併症による中止例も多くみら
れており、これまでもいわれてきた
ように CyA の副作用については、注
意深い検討が必要である。

PSL+MZR 試験結果については、今
回初めて示すことができたが、解析症
例数が予定を大きく下回り、とくに一
括投与群で中止例がかなり多かった
ことから、十分な解析ができなかった。
中止例を分析してみると、効果不十分
のため比較的早期に中止した例が多
く、副作用によると考えられる例はほ
んどない。Kaplan-Meier 法による解
析から、分1群では長期投与後に寛解

に至った例が少なくないようである
ので、中止例が多かったことは極めて
残念である。また、0～4時間血中濃
度曲線下面積 (AUC0-4) の測定を実
施した症例は分1群で6例、分3群で
9例あったが、両群の濃度差に大きな
差はなく、また、これらの症例の大半
が CR になったので、現時点で MZR
の血中濃度と効果の関係は明かでない。
ただ、いずれにせよ、MZR 併用
により、CR が37例中23例 (62.2%)
で達成され、再発が4例 (10.8%) に
過ぎなかったことは評価すべき結果
と思われる。

我々は、難治性ネフローゼ症候群を
呈する FSGS の治療において、LDL ア
フェレシスが有効であることを、これ
まで後向き研究で示してきたが、今回
の前向き研究においても、早期に実施
した場合、寛解に達する可能性を示し
た。しかし、まだ観察期間中の暫定的
な結果であるので、詳細については、
次年度以降の解析を待ちたい。

E. 結論

難治性ネフローゼ症候群治療指針
改訂のために、実施してきた PSL+CyA
試験と PSL+MZR 試験について、これ
まで行ってきた解析結果を報告した。
このうち、PSL+CyA 試験では、PSL
に CyA を食前1日1回一括投与し、
その2時間後の血中濃度を 600ng/mL
以上にすることが有効との結果であ
ったが、副作用には十分な注意が必要
と思われる。この結果については、平
成21年の世界腎臓会議 (ミラノ)、ア
メリカ腎臓学会 (サンディエゴ) 等で

発表し (学会発表 1-5)、現在論文を作成中である。PSL+MZR 試験の結果も示すことができたが、まだ暫定的であり、次年度に詳細を示したい。

LDL アフェレシスに関する前向き研究である POLARIS 調査については、現在登録を締切、観察を継続中であるが、これまでの結果については、平成 21 年、アメリカ腎臓学会 (サンディエゴ) 等で発表を行ってきた (学会発表 6-7)。

さらに、難治性ネフローゼ症候群を呈する糖尿病性腎症やリポ蛋白糸球体症の治療等に関する臨床的、実験的研究についても、いくつかの論文発表を行ってきた (論文発表 1-3)。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe M, Nakashima H, Mochizuki S, Abe Y, Ishimura A, Ito K, Fukushima T, Miyake K, Ogahara S, Saito T. Amelioration of diabetic nephropathy in OLETF rats by prostaglandin I₂ analog, beraprost sodium. *Am J Nephrol* 30(1):1-11, 2009
- 2) Ishimura A, Watanabe M, Nakashima H, Ito K, Miyake K, Mochizuki S, Ishigaki Y, Saito T. Lipoprotein glomerulopathy induced by ApoE-Sendai is different from glomerular lesions in aged apoE-deficient mice. *Clin Exp Nephrol* 13(5):430-437, 2009
- 3) Sasatomi Y, Kaneoka H, Abe Y, Ishimura A, Ogahara S, Murata T, Uesugi N, Takebayashi S, Iwasaki H. Anemia and hypertension are risk factors for both renal prognosis and survival in patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Nephrol*. 13(5): 473-479, 2009

2. 学会発表

- 1) 齊藤喬雄、渡辺真穂、小河原悟、首藤英樹、片岡泰文. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のプレドニゾンとシクロスポリン併用療法における血中濃度測定の意義. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 (一般演題 03-15-01、横浜、2009 年 (日腎会誌 51(3):296, 2008)
- 2) 小河原悟、山本伊久美、上野雅代、須藤英樹、家入一郎、片岡泰文、齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群における母集団薬物動態解析を用いたシクロスポリンの至適投与法. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 (一般演題 03-15-03、横浜、2009 年 (日腎会誌 51(3):297, 2008)
- 3) Saito T, Watanabe M, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y. Refractory Nephrotic Syndrome Project Team of Japan. Significance of blood concentration of cyclosporine at 2 hours after administration for the treatment of idiopathic membranous nephropathy with

- steroid resistant nephritic syndrome. Poster session Sa285, The World Congress of Nephrology 2009, Milan 2009.
- 4) Saito T, Watanabe M, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Refractory Nephrotic Syndrome Project Team of Japan. Benefits of once-a-day preprandial administration and C2 monitoring for the cyclosporine (CyA) treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN) with steroid resistant nephritic syndrome (SRNS). Poster session SA-PO2293, The 42nd American Society of Nephrology Meeting, San Diego, 2009. (J Am Soc Nephrol 20: 634A, 2009)
- 5) Ogahara S, Saito T, Ueno M, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y, Sasaki T, Ieiri I, Higuchi S. Population pharmacokinetics and dose adjustment strategy of cyclosporine in steroid-resistant nephritic syndrome. Poster session P231, The 11th Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, Montreal, 2009. (Ther Drug Monit 31:604-667, 2009).
- 6) 武曾恵理、今井圓裕、松尾清一、
 斉藤喬雄、腎と脂質研究会・POLARIS 調査班。難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシス療法の治療エビデンス。ワークショップ 2, 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会、札幌、2009 (日本アフェレシス学会雑誌 28 Suppl 108, 2009).
- 7) Muso E, Saito T and POLARIS Study Group. Clinical evidence of LDL-apheresis therapy for drug resistant nephritic syndrome based on interim results of POLARIS study. Poster session SA-PO2770, The 42nd American Society of Nephrology Meeting, San Diego, 2009. (J Am Soc Nephrol 20:744A, 2009)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
 なし

表1 多施設共同研究実施組織

研究総括医師 齊藤喬雄	有効性及び安全性に対する 評価委員 富野康日己 小山哲夫 上田志朗
研究計画書検討委員 佐藤 博 西 慎一 御手洗哲也 松本紘一 吉村吾志夫 横山 仁 岩野正之 頼岡徳在 齊藤喬雄	統計解析責任者 片岡泰博

表2 成人難治性ネフローゼ症候群におけるプレドニゾンとシクロスポリンの併用療法に関する多施設共同研究

- ・プレドニゾン(PSL)40mgによる治療4~8週間治療後、完全寛解または不完全寛解I型に至らなかった膜性腎症、巣状糸球体硬化症の症例に対して、PSLを4週ごとに5mgずつ減量し10~15mgを維持量とする。これに対して、シクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤(CyA)を3mg/kg体重を連日6ヶ月間経口投与する。投与方法は無作為割付により、朝1回の一括と朝夕2回の分割投与を比較検討する。
- ・末梢血液像、生化学所見、尿蛋白・沈渣はCyA投与開始時から4週ごとに48週まで、Ccrは投与開始時、4、12、24、36、48週後に測定する。
- ・血中シクロスポリン濃度に関しては、投与中原則として月1回トラフ値(C0)および服用後2時間値(C2)を測定するほか、投与開始2週間後および投与終了直前にC1~C4の測定を行い、AUC(0~4)をもとめる。
- ・目標症例数: 膜性腎症 各群100例、巣状糸球体硬化症 各群50例
- ・登録期間: 2004年4月~2007年12月
- ・UMIN試験登録: ID C000000369 登録日 2006年3月27日

表3 PSL+CyA試験 症例登録医療機関

旭川赤十字病院	三重大学医学部
福島県立医科大学	大阪大学大学院医学系研究科
埼玉医科大学総合医療センター	奈良県立医科大学
日本大学医学部	財)田附興風会医学研究所北野病院
昭和大学藤が丘病院	新潟大学医学部
順天堂大学医学部	金沢大学医学部
東京慈恵会医科大学	厚生連高岡病院
東京女子医科大学	岡山大学医学部
東京女子医科大学付属第2病院	広島大学医学部
東京慈恵会医科大学付属柏病院	川崎医科大学
東邦大学医学部	福岡大学 医学部
帝京大学 医学部	宮崎大学医学部
浜松医科大学	久留米大学 医学部
藤田保健衛生大学	九州大学医学部
市立四日市病院	

表4 難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症におけるプレドニゾンとミゾリピンの併用療法に関する多施設共同研究

- ・プレドニゾン(PSL)40mgによる治療4~8週間治療後、完全寛解または不完全寛解I型に至らなかった膜性腎症の症例に対して、PSLに併用しミゾリピン150mg/日を投与する。投与方法は、朝1回の一括または毎食後3回の分割投与とし、群間の比較を行う。
- ・末梢血液像、生化学所見、Ccr、尿蛋白・沈渣等はミゾリピン投与開始時、1、3、6、12、18、24ヶ月後に測定する。
- ・血中ミゾリピン濃度に関しては、原則として投与後1月以内に、AUC(0~4)を測定する。
- ・目標症例数: 膜性腎症 各群50例
- ・登録期間: 2004年4月~2007年12月
- ・UMIN試験登録: ID C000000368 登録日 2006年3月27日

表5 PSL+MZR試験 症例登録医療機関

埼玉医科大学総合医療センター	藤田保健衛生大学
日本大学医学部	奈良県立医科大学
昭和大学藤が丘病院	財)田附興風会医学研究所北野病院
東京慈恵会医科大学	金沢大学医学部
東京女子医科大学	岡山大学医学部
聖マリアンナ医科大学	広島大学医学部
獨協医科大学	島根大学医学部
東京慈恵会医科大学第3病院	福岡大学医学部
東邦大学医学部	久留米大学 医学部
東京医科大学八王子病院	

表6 PSL+CyA試験: CyA併用開始時の臨床背景

	分1群	分2群	p値
症例数	23	25	
性別 %) ^{a)}			
男性	16 (70)	17 (68)	0.91
女性	7 (30)	8 (32)	
年齢 ^{b)}	56 (19-70)	57 (39-70)	0.48
尿蛋白 (g/day) ^{b)}	3.5 (1.8-10)	3.8 (1-6.5)	0.63
BUN (mg/dL) ^{b)}	14 (7.9-24)	15 (9.9-33)	0.54
血清クレアチニン (mg/dL) ^{b)}	0.8 (0.5-1.2)	0.8 (0.6-1.6)	0.84
血清総蛋白 (g/dL) ^{b)}	4.7 (3.9-6.2)	4.7 (3.6-5.6)	0.15
血清アルブミン (g/dL) ^{b)}	2.7 (2.2-3.5)	2.6 (1.5-3.3)	0.09
血清総コレステロール (mg/dL) ^{b)}	314 (229-617)	298 (213-653)	0.52

データは平均値(範囲)を示す。
a) χ^2 -test b) Mann-Whitney's U test

表7 PSL+MZR試験:MZR併用開始時の臨床背景

	分1群	分2群	p値
症例	19	18	
性別(%) ^{a)}			0.93
男性	15(79)	14(78)	
女性	4(21)	4(22)	
年齢(歳) ^{b)}	60(35-73)	60(43-74)	0.75
尿蛋白(g/day) ^{b)}	3.7(1.0-7.5)	3.3(1.3-7.1)	0.80
BUN(mg/dL) ^{b)}	14.5(7.0-23.7)	15.1(7.0-29)	0.81
血清Cr(mg/dL) ^{b)}	0.8(0.5-1.3)	0.9(0.6-1.4)	0.37
血清総蛋白(g/dL) ^{b)}	4.7(3.9-5.5)	4.7(3.3-6.2)	0.89
血清アルブミン(g/dL) ^{b)}	2.5(1.8-3.4)	2.6(1.0-3.9)	0.59
血清総コレステロール(mg/dL) ^{b)}	351(188-769)	300(187-390)	0.17

データは平均値(範囲)を示す

a) χ^2 -test, b) Mann-Whitney's U test



PSL: プレドニゾン. CyA: シクロスポリン・エムルジョン製剤
 トラフ値の目安: 寛解まで80~100ng/mlを、その後80ng/ml以下
 AUC0-4の目安: 寛解まで1500~2000ng·hr/ml

図1 プレドニゾンとシクロスポリン併用療法プロトコール

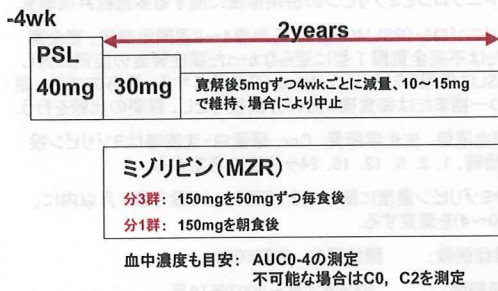


図2 プレドニゾンとミゾリビン併用療法プロトコール

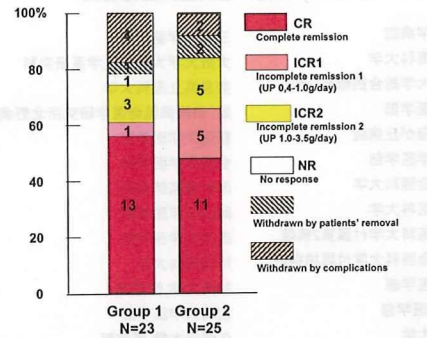
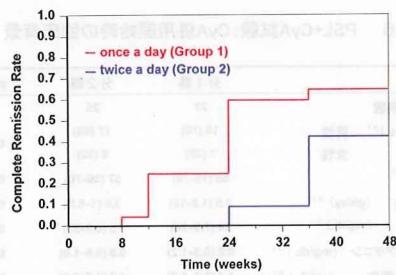


図3 PSL+CyA試験: 分1、分2群の治療効果(48週)



	0	8	16	24	32	40	48
once a day (Group 1)	0	0	1	5	12	13	15
twice a day (Group 2)	0	0	0	0	2	9	12

Wilcoxon test p=0.0064 Log-rank test p=0.0282
 図4 Kaplan-Meier法による累積完全寛解率: 分1、分2群の比較

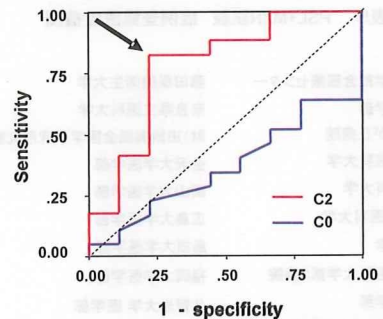
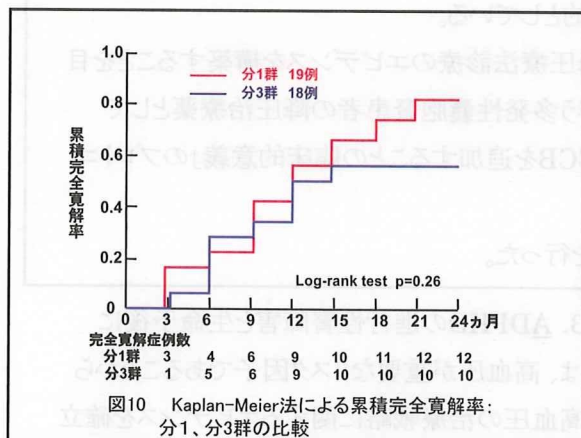
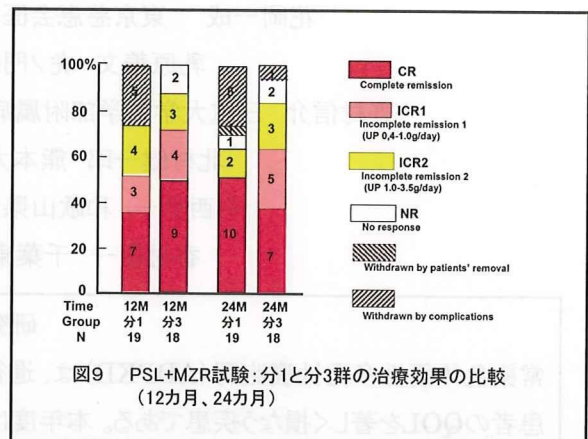
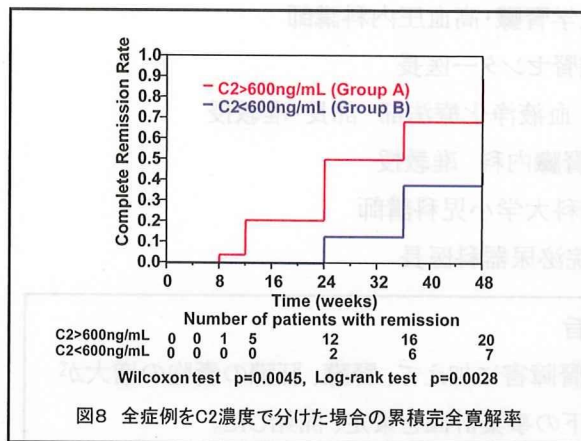
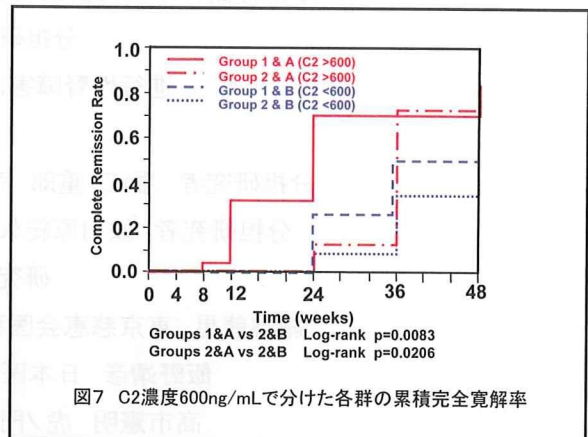
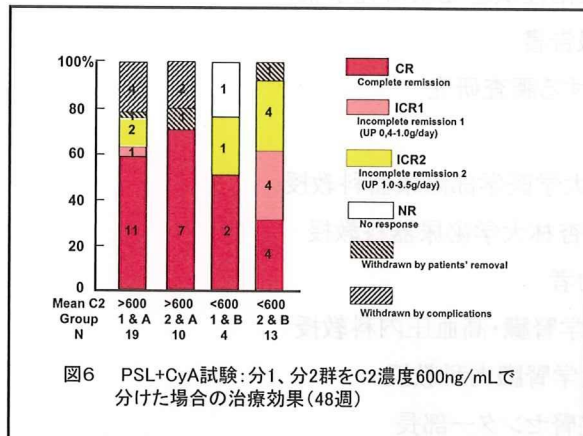


図5 完全寛解に対するC0、C2のROC曲線

矢印のポイントから、C2のカットオフ値は614.5ng/mLと決定。



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

進行性腎障害に関する調査研究

分担研究者 堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科教授

分担研究者 奴田原紀久雄 杏林大学泌尿器科教授

研究協力者

細谷龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授

飯野靖彦 日本医科大学腎臓内科教授

高市憲明 虎ノ門病院腎センター部長

成田 一衛 新潟大学第2内科 教授

土谷 健 東京女子医科大学腎臓内科講師

望月俊雄 北海道大学第2内科講師

花岡一成 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科講師

乳原善文 虎ノ門病院腎センター医長

野村信介 三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部 部長・准教授

北村健一郎 熊本大学腎臓内科 准教授

中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

香村衡一 千葉東病院泌尿器科医長

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)は、進行性腎障害に加えて、腎臓、肝臓の嚢胞の増大が患者のQOLを著しく損なう疾患である。本年度は以下の事業計画を策定、開始した。

1. 遺伝性疾患の診療において予防医学的視点から適切な医療介入のコンセンサスを得ることを目的に前向きな臨床データベースJ-PKDをJ-KDRのサブドメインに作成した。
2. ADPKDの診療指針の改訂第3版の作成を開始した。疾患についての知識と適切な初療計画を家庭医、総合医、研修医が得られる内容を目的としている。
3. CKDモデルのひとつであるADPKDについて降圧療法診療のエビデンスを構築することを目的に、無作為割付多施設臨床試験「高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者の降圧治療薬としてARBで十分な降圧効果が得られない場合に、CCBを追加することの臨床的意義」のプロトコールを作成し、臨床試験を開始した。
4. ADPKDの進行性腎障害の後ろ向き調査研究を行った。

A. 研究目的

1. 診療データ登録による、多発性嚢胞腎の病態の解析を行う。
2. PKDの診療指針を作成する。

3. ADPKDの進行性腎障害と生命予後には、高血圧が重要なリスク因子であることから高血圧の治療戦略に関するエビデンスを確立するために介入試験を行う。

4. ADPKDの進行性腎障害の後ろ向き調査研究を行った。

B. 研究方法

1. 多発性嚢胞腎研究データベース構築

予後・アウトカム、背景因子、用いられている治療法、などを経時的に把握し、病態の解析と患者のするために多発性嚢胞腎の臨床データベースを作成する。既に日本腎臓学会が運用を開始している慢性腎臓病総合レジストリーでのJ-KDR上で前向き登録J-PKDを作成、日本腎臓学会倫理委員会での承認を受け、登録を開始する。

倫理面での配慮: 分担研究者・研究協力者での施設倫理委員会での申請を行う。

2. 高血圧の治療戦略を確立するための介入試験

高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者の降圧治療薬として、ARBであるcardesartanにより降圧目標(120/80mmHg)が得られない場合にカルシウムチャンネルブロッカーであるcilnidipineを追加する群(A)、およびACE阻害薬であるimidaprilを追加する群(B)に無作為割付し、A群をExperimental armとし、B群をReference armとして、腎機能、腎臓容積、透析・中枢神経血管障害発症率を比較評価する。cilnidipine は5~10mgから開始し、診察室血圧120/80 mmHg以下を目標に20mgまで増量可とする。imidapril は2.5~5mgから開始し、診察室血圧120/80 mmHg以下を目標に10mgまで増量可とする。両群とも4~8週間で用量は固定する。目標血圧130/80 mmHgに8週後に到達しない場合は脱落とする。

倫理面での配慮: 分担研究者・研究協力者での施設倫理委員会での申請を行った。

3. PKD診療指針の作成

多発性嚢胞腎は頻度が最も高い遺伝性腎疾患であり、疾患についての知識と適切な初療計画を家庭医、総合医、研修医が得られる診療ガイドラインが必要とされている。これまでの本研究班でADPKDについては診療ガイドライン第1版、第2版が作成されていることから、これを改訂し、あらたにARPKDについての指針を加える。

4. ADPKDの進行性腎障害の後ろ向き調査研究を行った。

ADPKD患者帝京大学病院115例、杏林大学病院132例 北海道大学病院27例、計274例について、腎機能と腎容積を後ろ向きに調査した。

C. 研究結果

1. 多発性嚢胞腎研究データベース構築
多発性嚢胞腎の臨床データベースJ-PKDを作成した。

2. PKD診療指針の作成

ADPKDについての項目は以下のとおり

1. これまでの指針から改定したポイント
2. 疾患概念と定義
 - (ア) 常染色体優性遺伝とは
 - (イ) 発症機序
3. 診断基準
 - (ア) 一般的な診断方法
 - (イ) 除外診断を要する場合
 - (ウ) 遺伝子診断
 - (エ) 2版の診断基準: ラビンの診断基準との違い
 - (オ) 最近の genotype と診断の文献から、年齢別の除外診断基準の可能性について示す

4. 疫学

- (ア) 日本の調査
- (イ) 海外との比較
- 5. 臨床的特徴、病理など
 - (ア) 遺伝について
 - (イ) 遺伝子変異と発症
 - ① 発症年齢
 - ② 同一家系内での臨床症状の違い
 - (ウ) 腎症状
 - ① 自覚症状
 - ② 尿異常
 - ③ 腎機能障害
- 6. 治療
 - (ア) 根本的治療
 - (イ) 進行を抑制する治療
 - ① 降圧療法
 - ② 飲水の励行
 - ③ その他:カフェイン、大豆などは?
 - (ウ) 合併症に対する特殊治療
 - ① 肝・腎動脈塞栓療法
 - ② 肝切除術
 - ③ 肝移植
 - ④ 腎移植
- 7. 合併症とその対策
 - ① 高血圧
 - ② 肝嚢胞
 - ③ 脳動脈瘤、くも膜下出血
 - ④ 嚢胞感染
 - ⑤ 尿路結石
 - ⑥ その他
 - 1. 肝・腎以外の嚢胞
 - 2. 僧帽弁逸脱症
 - 3. 大腸憩室
 - 4. 鼠径ヘルニア
 - 5. その他
 - ⑦ 妊娠
- 8. 予後、予後判定基準、など

- (ア) 予後
- (イ) 予後判定基準:腎容積と腎機能
- 9. 遺伝相談
- 10. 文献
- 11. 研究課題提起 (Research Proposals)
- 3. 高血圧の治療戦略を確立するための介入試験

臨床試験プロトコールを作成し、倫理委員会で承認され、試験を開始した。試験内容を臨床試験データベースであるclinical trial.govに登録した。
- 4. 腎機能と腎容積の後ろ向き調査

多発性嚢胞腎患者において腎容積と eGFR は有意な逆相関を示し(図1)、腎容積と年齢は有意な相関を示した(図 2)。腎容積変化率と eGFR 変化率は有意な相関を示さなかった。腎容積増大速度が遅い症例でも eGFR が急激に低下する症例が存在する。(図 3)またベースの eGFR に関わらず eGFR は1年で平均 3ml/min ずつ減少した。(図 4)

D. 考察

ADPKD患者では、The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort (CRISP研究)により、腎容積の増加が、腎障害に先行する surrogateであると報告され、薬剤の治験においても、腎容積の増大の抑制が評価項目にあげられている。CRISP研究はGFR>70mlの腎機能良好は患者を対象としているため、CKDが進行した患者群での研究はこれまでなされていない。今回われわれは、腎障害が進行している患者でも、腎容積とeGFRとは相関関係があり、かつ腎障害の速度は腎容積に比して急速なものと、そうでないものの2群に分かれることがわかった。またベースのeGFRが低いものほど、急

速に腎障害を来たしやす。

この研究から、腎容積の変化は必ずしも腎障害のsurrogateとはならないことが明らかになった。

E. 結論

本年度は診療データベースの作成、ADPKDの診療ガイドライン改訂に着手し、臨床試験を開始した。またADPKDの進行性腎障害について後ろ向き調査を行った。

G. 研究発表

1. 学会発表
1. 奴田原紀久雄、東原英二、多発性嚢胞腎におけるMDRD簡易式を用いたeGFRと腎容積の関係。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月4日
2. 花岡一成、丸山之雄、倉重眞大、小坂直之、長谷川俊男、白井 泉、小池健太郎、細谷龍男。多発性嚢胞腎における「日本人のGFR推定式」と「シスタチンC」を用いたeGFRの相関についての検討。第52回日本腎臓学会学術総会。横浜。2009年6月4日
3. 戸川寛子、中西浩一、島 友子、佐古まゆみ、宮嶋正康、西井一宏、長尾枝澄香、高橋久英、吉川徳茂。ARPKDと相同遺伝子変異を有するPCKラットにおける嚢胞形成。第52回日本腎臓学会学術総会。横浜。2009年6月4日
4. 梶原健吾、中村享道、城 嘉孝、佐藤俊秀、北村健一郎、富田公夫。重症急性腎障害の腎生存予後をAPACHE IIスコアは予測する。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月4日
5. 江端真一、西尾妙織、石川康暢、柴崎跡也、望月俊雄、小池隆夫。薬剤誘導型Pkd1コンディショナルノックアウトマウスに対するmTOR阻害薬の効果。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月4日
6. 橋本整司、眞岡知央、河田哲也、望月俊雄、小池隆夫。Insulin Receptor Substrates (IRS) ノックアウトマウスにおける血行動態解析。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月4日
7. 眞岡知央、橋本整司、河田哲也、望月俊雄、小池隆夫。胆汁うっ滞性肝障害モデルラットにおける腎血行動態異常の解析。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月4日
8. 西尾 妙織、望月俊雄、三戸部倫大、小池隆夫。Sec63コンディショナルノックアウトマウスの解析。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月3-5日
9. 種村好晃、の村信介、松尾浩司、田之上明子、村田智博、石川英二、伊藤 正明。慢性腎不全患者の安静時エネルギー代謝量の検討 -携帯用簡易型測定器を利用して-。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月3-5日
10. 松尾浩司、田之上明子、村田智博、石川英二、の村信介、伊藤正明。腎機能障害(eGFR<60ml/min)を有するIgA腎症患者21例に対する扁桃摘出・ステロイドパルス療法の検討。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月3-5日
11. 内藤一郎、瀬戸山葵、斉藤健司、片山 鑑、の村信介。Alport症候群国内患者数の文献的検討。第52回日本腎臓学会総会。横浜。2009年6月3-5日
12. の村信介、片山 鑑、村田智博、石川英二、伊藤正明、福島達夫、内藤一郎、千

- 原純一. 常染色体遺伝型Alport症候群の臨床遺伝学・免疫組織学的検討. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
13. の村信介, 種村好晃, 松尾浩司, 田之上明子, 村田智博, 石川英二, 伊藤正明. 蓄尿しない時代の腎臓学: 組成計を用いたクリアチニンクリアランス推定とSpot尿からの一日尿蛋白量の推定. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
14. の村信介, 松尾浩司, 田之上明子, 片山鑑, 石川英二, 伊藤正明, 林辰也, 鈴木宏治. プロテインCインヒビターはAlport症候群モデルマウスの生存期間を延長させた. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
15. 斉藤恵介, 知名俊幸, 磯谷周治, 上山裕, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎. 進行性腎細胞癌に対する分子標的薬(sorafenib)の使用経験. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
16. 知名俊幸, 斉藤恵介, 常盤紫野, 西尾浩二郎, 磯谷周治, 上山裕, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎. 帝京大学泌尿器科における腎細胞癌症例の臨床的検討. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
17. 小関達郎, 吉井隆, 磯谷周治, 知名俊幸, 熊本友香, 上山裕, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎. 当科における経尿道的尿路結石砕石術(TUL)の治療成績の検討. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
18. 武藤 智, 知名俊幸, 常盤紫野, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 磯谷周治, 上山裕, 井手久満, 堀江重郎. 多発性嚢胞腎におけるアポリポ蛋白と腎機能および血管内皮機能. 第52回日本腎臓学会総会. 横浜. 2009年6月3-5日.
19. 日高悠葵, 乳原善文, 他. 嚢胞感染の原因機序としてbacterial translocationが考えられたADPKDの一例. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日.
20. 山口徹雄, 乳原善文. 多発性嚢胞腎患者に発生した右腎被膜下出血に対しコイル塞栓術が有効であった1例. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日.
21. 工藤立史, 佐々木洋彰, 末海美穂, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 眞岡知央, 伊藤政典, 江端真一, 西尾妙織, 望月俊雄, 小池隆夫. 自己免疫疾患を背景に発症したIgA腎症の一例. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日.
22. 末海美穂, 工藤立史, 佐々木洋彰, 中垣祐, 中沢大悟, 石川康暢, 眞岡知央, 伊藤政典, 江端真一, 西尾妙織, 望月俊雄, 小池隆夫. 脾腫, 汎血球減少を認めた本態性クリオグロブリン血症による膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の一例. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日.
23. 望月俊雄. 多発性嚢胞腎. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日.
24. 武藤 智, 永榮美香, 知名俊幸, 熊本友香, 小関達郎, 常盤紫野, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井隆, 磯谷周治, 上山裕, 井手久満, 堀江重郎. 多発性嚢胞腎に対するバソプレシンV2受容体拮抗薬O

- PC41061長期投与の経験. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日
25. 齊藤恵介、知名俊幸、武藤 智、堀江重郎. 進行性腎細胞癌に対する分子標的薬使用経験と高血圧対策の検討. 第39回日本腎臓学会東部学術大会, 2009年10月2-3日
26. 奴田原紀久雄、東原英二. ワークショップ 2. 内科に関連する泌尿器科疾患. 常染色体優性多発性嚢胞腎の治療. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
27. 中西浩一. CAKUT. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
28. 坂梨 綾、井上秀樹、水本輝彦、上野千尋、實吉 拓、北村健一郎、江田幸政、富田公夫. 肝移植後に腎障害を認めた4症例に対する組織学的検討. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
29. 中西昌平、乳原善文. 多発性嚢胞腎に脱分化型脂肪肉腫を合併した一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
30. 松尾浩司、石川英二、伊藤貴康、平本拓也、藤本美香、田之上明子、村田智博、の村信介、伊藤 正明. 膠原病に続発した血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy; TMA) を呈した3症例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
31. 伊藤貴康、松尾浩司、平本拓也、村田智博、石川英二、の村信介、伊藤 正明、中嶋 寛、坂井正孝. 腎、腸管壁、大動脈の、無症候性石灰化の一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
32. 北嶋貴仁、伊藤貴康、平本拓也、松尾浩司、藤本美香、田之上明子、村田智博、石川英二、の村信介、伊藤 正明. 開腹所見にて診断を確定し得たコレステロール塞栓症の一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
33. 平本拓也、伊藤貴康、松尾浩司、藤本美香、田之上明子、村田智博、石川英二、の村信介、伊藤 正明. 高齢発症の急性糸球体腎炎の一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
34. 村田智博、伊藤貴康、平本拓也、松尾浩司、藤本美香、田之上明子、石川英二、の村信介、伊藤 正明. シェーグレン症候群による尿細管性アシドーシスの一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
35. 石川英二、伊藤貴康、平本拓也、松尾浩司、藤本美香、田之上明子、村田智博、の村信介、伊藤 正明. 6年のInterferonβ-1b治療後に蛋白尿を生じた多発性硬化症の一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
36. 田之上明子、石川英二、伊藤貴康、平本拓也、松尾浩司、藤本美香、村田智博、の村信介、伊藤 正明. 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を合併した肥満関連腎症 (ORG) の一例. 第39回日本腎臓学会西部学術大会. 和歌山. 2009年10月17日
37. 戸川寛子、中西浩一、島友子、佐古まゆみ、宮嶋正康、野津寛大、飯島一誠、吉

- 原大輔、長尾枝澄香、吉川徳茂. ARPKD相同遺伝子ラットモデルの尿細管上皮細胞における上皮間葉移行(EMT). 第43回日本小児腎臓病学会学術集会. 東京. 2009年6月26-27日
38. 平松美佐子、北村健一郎. 腎性糖尿を合併した腎性低尿酸血症の8歳男児例. 第43回日本小児腎臓病学会学術集会. 東京. 2009年6月26-27日
39. 安西尚彦、市田公美、木村 徹、北村健一郎、久留一郎、遠藤 仁、櫻井裕之. 新規尿酸トランスポーターURATv1(SLC2A9)遺伝子変異と腎性低尿酸血症. 第42回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京. 2009年
40. 田尻景子、白石直樹、植田美紀、北村健一郎、江田幸政、梶原一亨、中嶋泰治、尹 浩信、富田公夫. 紅斑性天疱瘡を伴うループス腎炎に対し免疫吸着療法を施行した一例. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
41. 植田美紀、白石直樹、上野千尋、田尻景子、實吉 拓、北村健一郎、江田幸政、中嶋泰治、尹 浩信、富田公夫. コレステロール塞栓症に高圧酸素療法、LDL吸着療法が著効した一例. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
42. 梶原健吾、中村享道、羽田 明、田尻宗誠、平山英雄、北村健一郎、富田公夫. ホモシステイン(Hcy)、ビタミンB12(VitB12)や葉酸(FA)代謝と貧血に対するメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子多型の影響. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
43. 諏訪部達也、乳原善文、他. ADPKDに伴う嚢胞感染症の画像診断. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
44. 山内真之、乳原善文、諏訪部達也、星野純一、中西昌平、早見典子、村岡文男、鵜沼智、長谷川詠子、住田圭一、平松里佳子、澤 直樹、竹本文美、高市憲明、丸井祐二、中村道郎、富川伸二. 多発性嚢胞腎患者に対する動脈塞栓術後の予後. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
45. 伊豫田誠子、戸田浩喜、柴田奈美、田中雅之、乳原善文、諏訪部達也、高市憲明. 多発性嚢胞腎における体成分分析の検討. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
46. 池ノ上辰義、橋本整司、眞岡知央、石川康暢、河田 聡、小松本正志、望月俊雄、小笠原篤夫、小池隆夫. 亜鉛・銅の腎性貧血への影響. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
47. 石川康暢、佐々木洋彰、工藤立史、眞岡知央、伊藤政典、江端真一、西尾妙織、橋本整司、望月俊雄、小池隆夫. 血漿交換が有用であった移植関連血栓性微小血管障害の一例. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
48. の村信介. わかりやすい講座 ダイアライザーの種類と選択方法(内部濾過推進型を含む). 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2009年6月5-7日
49. 石川英二、の村信介、松尾浩司、藤本美香、田之上明子、村田智博、伊藤正明. 血液透析患者のリン値は便秘の改善によ