

トメント、解説、アブストラクトテーブルを作成した。

当分科会メンバーは平成26年7月の日本腎臓学会総会などの機会を利用して複数回の会合を持ち、また適宜メール会議を開催し、CQ案の作成、システマティックレビューの方法論の確認、進捗状況の確認、ステートメントおよび解説内容の相互チェック、推奨度の決定を行い、総説を追加して当分科会の初回原稿を完成させた。その後、関連学会による査読で幾つか指摘を受け、適宜修正を加えて提出原稿とした。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

現在、平成27年3月の指針完成に向けて最終の編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払ったうえで取り扱いを行った。

C. 研究結果

CKDステージG3b以降の後期高齢患者の末期腎不全への進展抑制、心血管病の合併予防および生命予後の改善の観点から、血圧管理、たんぱく質制限、糖尿病における血糖管理の目標について検索を行った。

血圧管理については、後期高齢者においては、降圧療法によるCKDの進展抑制効果ならびに心血管病の合併予防効果が、収縮期血圧160～150mmHg未満で頭打ちになること、また120～110mmHg未満で全死亡が増加することから、それぞれを降圧目標および下限値とした。後期高齢者では合併疾患やフレイル、認知機能低下などから全身状態の個体差が大きく、降圧目標への降圧は緩徐に行い、必ずしも達成を目指さず個別対応すべきである。さらに降圧薬としては、虚血性腎症を基礎病変に有する患者が多く、腎血流を低下させるリスクの低いカルシウム拮抗薬を第一選択薬として推奨した。

たんぱく質制限についても、後期高齢者のCKDステージG3b～5を対象としたエビデンスは乏しく、透析導入群と比較して厳しいたんぱく質制限を行った群の方がQOLに優れていたという報告もあるが、わが国にはすぐわないサプリメントが併用されており、そのまま適応することはできない。一方、近年の大規模研究からは、重曹投与による代謝性アシドーシスの管理、およびリン吸着薬とカリウム吸着薬の併用により、たんぱく質制限食の腎機能低下抑制効果の有意性が減弱することが示された。さらにCKDのステージが進むと自然にたんぱく質摂取量が減ることから、後期高齢

者においてはそのことがフレイル増悪に関与している可能性もある。また厳しいたんぱく質制限は結果的に生命予後を悪化させる可能性も示されている。以上より、0.6～0.8g/kg体重/日程度を目安としたたんぱく質制限は指導するべきであるが、上述のような後期高齢者に特有の個体差に応じてその目標は柔軟に設定されるべきである。

同様に糖尿病の血糖管理目標についても検索を行った。糖尿病を合併するCKDステージG3b以降の段階で、厳格な血糖管理が末期腎不全への進行抑制や心血管病の合併を予防できるかは明らかではなく、特に後期高齢者では低血糖のリスクが高いことから、血糖管理には注意を要する。やはり上述のような後期高齢者に特有の個体差に応じた血糖管理を行うべきである。またこのステージになると血糖管理の指標となるHbA1c値は腎性貧血に対する造血刺激薬の使用により、またグリコアルブミン値はネフローゼ症候群による低アルブミン血症により低めになることから精度が落ちるため、具体的な数値目標を設定することが困難となる。

以上の結果より、当分科会のCQのステートメントおよびエビデンス（グレード）・推奨（レベル）の強さは以下の通りとした。

CQ1：高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b～5への降圧治療は、末期腎不全への進展・心血管病の合併を抑制し、生命予後を改善するか？

ステートメント：

高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b～5患者では、糖尿病合併の有無に関わらず、末期腎不全への進展を抑制し心血管病の合併を抑制するため、収縮期血圧を150mmHg未満に緩徐に降圧することを推奨する。グレードC、レベル2

高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b～5患者では他の合併症やフレイルにより全身状態における個体差が大きいため、降圧目標の上限値は目安として担当医の判断で柔軟に降圧治療を行うべきである。グレードD、レベル1

高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b～5患者では、降圧治療による過剰な血圧低下は生命予後を悪化させるため、収縮期血圧が110mmHg未満に低下する場合や、めまい、ふらつきなどの症状が出現する場合には、降圧薬の減量もしくは中止を考慮する。グレードC、レベル2

後期高齢者の脱水や虚血に対する脆弱性を考慮すると、降圧薬療法の第一選択として、

また他の降圧薬の効果不十分な場合の併用薬としては、RA系阻害薬や利尿薬に比較し腎血流を低下させるリスクが少ないことから、Ca拮抗薬が望ましい。グレードC、レベル1

CQ2：後期高齢者CKDステージG3b～5へのたんぱく質制限は、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？
ステートメント：グレードC、レベル2

後期高齢者CKDステージG3b～5患者に対して末期腎不全への進展抑制を目的として食事たんぱく質制限を実施するに際しては患者個々の、身体状況（体重変動、BMI、見た目の印象など）、栄養状態（上腕二頭筋周囲径、Geriatric Nutritional Risk Indexなど）、身体機能（筋力、運動機能など）、精神状態（うつ状態、認知機能など）、生活状況（独居、施設入居など）を総合的に勘案してその可否を判断する必要がある。

eGFRを中心とした腎機能評価に基づいて一律にたんぱく質制限を行うことは勧められない。

実施にあたっては0.6～0.8 g/kg体重/日が目標となるが、患者個々の状態を定期的に評価しつつ、必要に応じて重曹、リン吸着薬、カリウム吸着薬などを適切に使用し、アシドーシス、高リン血症、高カリウム血症の是正を心がける。

過剰なたんぱく質制限はサルコペニアなどを介して生活の質低下やさらには生命予後悪化にもつながる可能性があることに留意する必要がある。

CQ3：糖尿病を合併する後期高齢者CKDステージG3b～5における血糖コントロールは、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？

ステートメント：

糖尿病を合併する後期高齢者CKDステージG3b～5における、血糖コントロールの末期腎不全への進展あるいは生命予後に対する効果は不明であり、単一の血糖のコントロール目標値を提案することは困難である。グレードD、レベルなし

そこで血糖のコントロール目標値は、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して、個別に設定すべきである。グレードC、レベル1

ただしヘモグロビンA1cおよびグリコアルブミンは、糖尿病を合併するCKDステージG3b～5患者の血糖コントロール状態を正しく反映しえないため、参考程度に用いる。グレードA、レベルなし

CKDを伴う高齢糖尿病患者は低血糖のハイリスクであり、その発症を極力避けるべきである。また典型的な低血糖症状に乏しいため、糖尿病治療薬の選択には十分注意する必要があり、糖尿病専門医との連携が強く勧められる。グレードC、レベル1

各CQに解説とアブストラクトテーブルを付し、後期高齢者とそのCKDの特徴に関する総説を作成した。

D. 考察

今回の対象とした後期高齢者のCKDステージG3b～5は、今後のCKD診療の中心的な対象と想定され、その末期腎不全への進展抑制、心血管病の合併予防および生命予後の改善のための管理目標の設定はたいへん重要である。ただ現状ではエビデンスレベルの高い研究結果は限られており、今後の臨床研究成果の集積が待望される。

また今回のステートメントは現在のエビデンスと専門家のコンセンサスから導き出された、現状では最も妥当と考えられる管理目標であるが、今後、これらを遵守した後のアウトカムは慎重に検証される必要がある。

E. 結論

CKDステージG3b以降の後期高齢者における末期腎不全進展抑制、心血管病の合併予防および生命予後の改善の観点から、血圧管理、食事療法および糖尿病管理の目標をCQ形式で抽出し、ステートメントおよび解説を作成した。今後の臨床研究により集積するエビデンスを検討しつつ、本指針の普及・遵守によるアウトカム変化を評価し、より適切なものに改訂する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Kadoya H, Satoh M, Nagasu H, Sasaki T, Kashihara N. Deficiency of endothelial nitric oxide signaling pathway exacerbates peritoneal fibrosis in mice. Clin Exp Nephrol, 2015 in press
2. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, Shimada K, Ito S, Horiuchi M, Imaizumi T, Takishita S, Higaki J, Katayama S, Kimura G, Umemura S, Ura N, Hayashi K, Odawara M, Tanahashi N, Ishimitsu T, Kashihara N, Morita S, Teramukai S; Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a

- diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *COLM Investigators. J Hypertens.* 32(10):2054-2063, 2014
3. Ando K, Nitta K, Rakugi H, Nishizawa Y, Yokoyama H, Nakanishi T, Kashihara N, Tomita K, Nangaku M, Takahashi K, Isshiki M, Shimosawa T, Fujita T. Comparison of the antialbuminuric effects of benidipine and hydrochlorothiazide in Renin-Angiotensin System (RAS) inhibitor-treated hypertensive patients with albuminuria: the COSMO-CKD (COmbination Strategy on Renal Function of Benidipine or Diuretics TreatMent with RAS inhibitOrs in a Chronic Kidney Disease Hypertensive Population) study. *Int J Med Sci.* 11(9):897-904, 2014
 4. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res.* 37(4):253-387, 2014
 5. Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, Ihoriya C, Kadoya H, Sasaki T, Kashihara N. Hypertension promotes islet morphological changes with vascular injury on pre-diabetic status in SHRsp rats. *Clin Exp Hypertens.* 36(3):159-164, 2014
 6. T. Inoue, T. Kusano, K. Tomori, H. Nakamoto, H. Suzuki, and H. Okada. Effects of cell-type-specific expression of a pan-caspase inhibitor on renal fibrogenesis. *Clin Exp Nephrol* (in press)
 7. T. Inoue, A. Umezawa, T. Takenaka, H. Suzuki, and H. Okada. The contribution of epithelial-mesenchymal transition to renal fibrosis differs among kidney disease models. *Kidney Int* (in press)
 8. Y. Watanabe, Y. Ohno, T. Inoue, H. Takane, H. Okada, and H. Suzuki. Home hemodialysis and conventional in-center hemodialysis in Japan: a comparison of health-related quality of life. *Hemodial Int* 18 (Suppl 1):S32-S38, 2014
 9. H. Suzuki, H. Hoshi, T. Inoue, T. Kikuta, H. Takane, T. Takenaka, Y. Watanabe, H. Okada, and Y. Kimura. Long-term survival benefits of combined hemodialysis and peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 30:31-35, 2014
 10. Y. Watanabe, Y. Ohno, T. Inoue, H. Takane, H. Okada, and H. Suzuki. Blood glucose levels in peritoneal dialysis are better reflected by HbA1c than by glycated albumin. *Adv Perit Dial* 30:75-82, 2014
 11. 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 Dec; 18(6): 885-91
 12. Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N, Moriyama T, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
 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 Jun 5. doi: 10.1111/nep.12286. [Epub ahead of print]
 14. 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, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K. Underestimating chronic kidney

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

- disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. Clin Exp Nephrol. 2014 Aug 24. [Epub ahead of print]
15. 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 Jul 24. pii: gfu256. [Epub ahead of print] PMID: 25061123 [PubMed - as supplied by publisher]
 16. Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta 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 Jul 26. [Epub ahead of print]
 17. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta 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 Sep 4.
 18. Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. Am J Hypertens. 2015 Feb 11. pii: hpv003. [Epub ahead of print]
 19. Hanai K, Babazono T, Takemura S, Toyonaga A, Yoshida N, Uchigata Y. Comparative effects of statins on the kidney function in patients with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print]
 20. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya K, Honda K, Ichikawa K, Shide K. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. Clin Exp Nephrol 2015 Feb;19(1):1-5. doi: 10.1007/s10157-014-1057-z.
- 2) 学会発表
1. 伊藤 悠人, 菊田 知宏, 天野 博明, 岡山 美香, 内田 幸助, 井上 勉, 鈴木 洋通, 岡田 浩一. 高齢者腎生検施行症例の臨床的特徴 当院における100症例の検討. 第57回日本腎臓学会学術総会
- G. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
（H26-委託（腎）-一般-001）

腎不全保存期診療分科会

研究分担者： 氏 名 鶴岡 秀一
所属機関・職名 日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科 教授
氏 名 斎藤 知栄
所属機関・職名 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師
研究協力者： 氏 名 金子 朋広
所属機関・職名 日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科 講師

研究要旨

腎不全保存期診療分科会ではCKDステージG3b以降患者の総括的な治療目標、治療法の検討（高尿酸血症対策、貧血、尿毒症物質対策、食事療法、高カリウム血症その他）が到達目標となり、この中からカリウム、尿酸の腎機能の悪化抑制、腎予後、死亡リスク抑制の観点からの管理目標をクリニカルクエスト（CQ）として策定し、既存のガイドラインの検証ならびにMinds診療ガイドライン2014に沿ってシステムレビューを行い、CQとその推奨、解説を作成した。

CKDステージG3b以降の患者における保存期腎不全進展予防に関するエビデンスは少なく、今後はさらなる臨床研究によるエビデンスが必要と考える。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）のうち腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者を対象に、保存期腎不全の悪化因子を抽出し、人工透析への進展防止のための指針を作成する。

B. 研究方法

平成26年5月16日に第1回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定され、Minds診療ガイドライン2014に沿って指針を作成することとなった。

腎不全保存期診療分科会では、CKDステージG3b以降患者の総括的な治療目標、治療法の検討（高尿酸血症対策、貧血、尿毒症物質対策、食事療法、高カリウム血症その他）が到達目標として挙げられた。

当分科会内メンバーで、平成26年7月の日本腎臓学会総会会期中にミーティングを行い、更にメールで意見交換を行い、クリニカルクエスト（CQ）の候補を複数抽出した。

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案を行い、討議がなされた。平成26年8月26日第2回コアメンバー会議で最終的なCQが決定され、当分科会のCQとして以下の2つが策定された。

CQ1：CKDステージG3b以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウムの管理目標はどのくらいか？

CQ2：CKDステージG3b以降の患者における、

人工透析導入および死亡リスクの抑制のための尿酸の管理目標はどのくらいか？

以上のCQに対して、これまでに各関連学会で作成されたガイドライン（日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012、CKD診療ガイドライン2013、日本糖尿病学会の科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013、日本透析学会のCKD-MBD診療ガイドライン2012、血液透析導入ガイドライン2013、腹膜透析ガイドライン2009、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014、KDIGOの各診療ガイドライン、進行性腎障害分科会より発出されたCKD関連ガイドラインなど）を検証した。また平成2年から平成26年10月までに新たに発表されたエビデンスについてPubmed、医中誌をもとにシステムレビューを実施し、各分科会でシステムレビューのもとCQとその推奨、説明文を作成した。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、CQとその推奨、解説、説明文について発表を行い、討議、修正点の確認が行われた。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

平成27年3月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払った上で取り扱いを行った。

C. 研究結果

CKDステージG3b以降の腎機能の悪化抑制、腎予後、死亡リスクの観点から血清カリウムの管理目標について検索を行った。

高カリウム血症については、2型糖尿病へのRAS阻害薬の投与下では5.0mEq/L以上で腎機能低下のリスクとなり、RAS阻害薬の投与によらず糖尿病、心血管病、悪性疾患の合併下では5.5mEq/L以上で死亡のリスクであったことから、RAS阻害薬の調整や代謝性アシドーシスの補正、食事指導やカリウム吸着薬の処方を含む管理を行った上で、5.5mEq/L未満に管理することを推奨した。低カリウム血症については、対象をCKDステージG3b以降とした場合、総じて4.0mEq/L未満は死亡や末期腎不全のリスクとなっており、利尿薬の投与や摂食不良の状態の有無について評価を行った上で、4.0mEq/L以上を保つことを推奨した。

同様に尿酸についても管理目標についても検索を行った。

CKDステージG3b以降の患者において、高尿酸血症（男性 \leq 9.0mg/dL、女性 \leq 8.0mg/dL、かつアロプリノールを使用していない）が心血管イベントや全死亡リスクに影響を与えていた。またCKDステージG3b以降の患者において、尿酸値の達成目標を男女ともに6.0mg/dL以下と設定しフェブキソスタットを24週間投与したところ、血清尿酸値のより大幅な減少がeGFRの維持と相関した。以上より、CKDステージG3b以降の患者において、血清尿酸値が8.0mg/dL以上が薬物治療開始の目安と考えられ、血清尿酸値は6.0mg/dL以下を維持することとした。

以上の結果より、当分科会のCQの推奨およびエビデンス・推奨の強さは下記とした。

CQ1：CKDステージG3b以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウムの管理目標はどのくらいか？

推奨1：CKDステージG3b以降の腎機能の悪化抑制、腎予後、死亡リスクの観点から、血清カリウム値は4.0mEq/L以上、5.5mEq/L未満を維持することを推奨する。

エビデンスの強さ：C

推奨の強さ：1

CQ2：CKDステージG3b以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための尿酸の管理目標はどのくらいか？

推奨2：CKDステージG3b以降の患者の腎機能の悪化抑制、腎予後、死亡リスク抑制の観点から、血清尿酸値が8.0mg/dL以上から薬物治療を開始し、6.0mg/dL以下を維持することが望ましい。

エビデンスの強さ：C

推奨の強さ：2

各CQに解説を加えた。また分科会全体で慢性腎不全common pathwayの治療として概略と解説文を作成し追加した。

D. 考察

今回対象となるCKDステージG3b以降の患者における、血清カリウムと尿酸値の腎機能の悪化抑制、腎予後、死亡リスク抑制の観点からの管理目標に関するエビデンスは多くなく、エビデンスレベルはいずれもCにとどまっている。今後はCKDステージG3b以降の患者を対象とした臨床研究によるエビデンスが必要と考える。

また保存期慢性腎不全の治療においては、生活習慣、食事、など様々な項目に対する介入が必要ではあるが、その中で標準的な治療における優先順位づけが可能か否かを検討することも課題である。特にCKDステージG3ではMetsなどの治療が優先されることが多いが、G4以降など進行してくると貧血・尿酸・尿毒素などG3とは優先順位が異なってくる可能性がある。

E. 結論

CKDステージG3b以降の患者における腎機能の悪化抑制、腎予後、死亡リスク抑制の観点からの管理目標をCQ形式で抽出し、推奨および解説を作成した。CKDステージG3b以降の患者における保存期腎不全進展予防に関するエビデンスは少なく、今後はさらなる臨床研究によるエビデンスが必要と考える。

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. 2014;53(3):195-203
2. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sakai S, Tsuruoka S. Clinical benefit of the change of dialysate calcium concentration from 3.0 to 2.75 mEq/L. Ther Apher Dial. 2014 Apr;18(2):181-4.
3. 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. 2014 Mar;36(2):25-31
4. Higo S, Shimizu A, Masuda Y, Nagasaka S, Kajimoto Y, Kanzaki G, Fukui M, Nagahama K, Mii A, Kaneko T, Tsuruoka S. Acute graft

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

- versus-host disease of the kidney in allogeneic rat bone marrow transplantation. PLoS One. 2014 Dec 26;9(12)
5. Kondo M, Yamagata K, Hoshi S L, 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 Dec;18(6):885-91
 6. 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 Sep;19(9):574-80
 7. Nagai K, Saito C, Yamagata K. Birth weight and end-stage diabetic nephropathy in later life: a Japanese multicenter study. Ther Ap Her Dial. 2014 Feb;18(1):111-2.
- 2) 学会発表
1. Nagai K, Yamagata K, Saito C, Iseki K, Asahi K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Geographic Difference in the Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in Japan: Okinawa versus Ibaraki. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014
 2. Nagai K, Yamagata K, 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 of Cardiovascular Events Independent of Proteinuria. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014
- G. 知的所有権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
(H26-委託(腎)-一般-001)

CKD 腎外合併症対策分科会

研究分担者：	氏	名	深川 雅史
	所属機関・職名		東海大学腎内分泌代謝内科・教授
	氏	名	鶴屋 和彦
	所属機関・職名		九州大学包括的腎不全治療学・准教授
研究協力者：	氏	名	風間 順一郎
	所属機関・職名		新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部・准教授
	氏	名	常喜 信彦
	所属機関・職名		東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科・准教授
	氏	名	藤井 秀毅
	所属機関・職名		神戸大学腎臓内科・講師
	氏	名	濱野 高行
	所属機関・職名		大阪大学腎疾患統合医療学・助教

研究要旨

CKD 腎外合併症対策分科会では、CKD ステージ G3b 以降患者の骨、関節、心、血管合併症についての管理目標の設定と治療法・管理法の提言を到達目標とし、この中から心血管疾患対策における抗血小板薬の有用性と CKD-MBD 対策におけるリン吸着薬の有用性をクリニカルクエスチョン (CQ) として策定し、既存のガイドラインの検証ならびに Minds 診療ガイドライン 2014 に沿ってシステムレビューを行い、CQ とその推奨、解説を作成した。心血管疾患の予防における抗血小板薬の有用性については、CKD ステージ G3b 以降の患者における心血管疾患抑制効果は報告により結果が異なり、一方で出血性合併症のリスクは総じて高かったことより、明確な推奨はできないと結論した。CKD-MBD 対策におけるリン吸着薬の有効性については、高リン血症を呈する患者における血管石灰化の進展抑制や生命予後の改善に有用であることが示されているが、高リン血症のない患者では有用性が示されておらず、食事療法をおこなっても血清リン値が正常範囲を超える場合にリン吸着薬の投与を推奨すると結論した。

A. 研究目的

慢性腎臓病 (CKD) のうち腎機能障害の進展した CKD ステージ G3b 以降の患者を対象に、骨、関節、心、血管合併症の予防対策のための治療指針を作成する。

B. 研究方法

平成 26 年 5 月 16 日に第 1 回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定され、Minds 診療ガイドライン 2014 に沿って指針を作成することとなった。

CKD 腎外合併症対策分科会では、骨、関節、心、血管合併症についての管理目標の設定と治療法・管理法の提言を到達目標として以下の作業をおこなった。

まず、当分科会内メンバーでミーティングを行い、さらにメールで意見交換を行い、クリニカルクエスチョン (CQ) の候補を複数抽出した。

平成 26 年 8 月 9 日に第 2 回全体会議が開催され、CQ 候補の提案を行い、討議がおこなわれた。平成 26 年 8 月 26 日第 2 回コアメンバー会議で最終的な CQ が決定さ

れ、当分科会の CQ として以下の 2 つが策定された。

CQ1：CKD ステージ G3b～G5 の患者における抗血小板の使用は心血管イベントの発症予防に有用か？

CQ2：食事療法をおこなっても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b～G5 の患者にリン吸着薬を投与すべきか？

以上の CQ に対して、これまでに各関連学会で作成されたガイドライン（日本腎臓学会の CKD 診療ガイド 2012、CKD 診療ガイドライン 2013、日本糖尿病学会の科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013、日本透析医学会の CKD-MBD 診療ガイドライン 2012、血液透析導入ガイドライン 2013、腹膜透析ガイドライン 2009、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2014、KDIGO の各診療ガイドライン、進行性腎障害分科会より発出された CKD 関連ガイドラインなど）を検証した。また平成 2 年から平成 26 年 10 月までに新たに発表されたエビデンスについて PubMed、医中誌をもとにシステムレビューを実施し、CQ とその推奨、説明文を作成した。

平成 26 年 11 月 24 日に第 3 回全体会議が開催され、CQ とその推奨、解説、説明文について発表を行い、討議、修正点の確認が行われた。

平成 27 年 2 月 15 日に第 3 回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

平成 27 年 3 月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払った上で取り扱いを行った。

C. 研究結果

心血管疾患の予防における抗血小板薬の有用性については、CKD ステージ G3b 以降の患者を対象としたエビデンスが少なく、G3a 以降の患者を対象とした報告を参考に検討した。HOT 研究のサブ解析では、CKD ステージ G3b 以降でアスピリンの心血管抑制効果がより顕著にみられたが、全体の患者のわずか 2.9%しか占めていなかった。アスピリン内服群と非内服群を傾向スコアでマッチングさせ、各群 1,884 例で検討された韓国からの報告では、総死亡には差がなく、心血管イベントはアスピリン内服群で有意に多いという有益性が認められない結果であった。また、わが国の糖尿病患者を対象に、低用量アスピリンの動脈硬化性イベントの一次予防効果を検討した JPAD 研究のサブ解析では、CKD ステージ G3 以降の患者において有効性が認められていない。以上のように、有効性が明らかでない反面、抗血小板薬の副作用である出血性合併症のリスクに関しては、多くの報告で対照群（非内服群）と比較して有意に高かったことが報告されている。

CKD-MBD 対策におけるリン吸着薬の有効性については、高リン血症を呈する患者において血管石灰化の進展抑制や生命予後の改善に有用であるというエビデンスが認められたが、リン吸着薬別にみると、カルシウム含有リン吸着薬よりもカルシウム非含有リン吸着薬のほうが好ましいことを示唆するデータが認められた。ただし、これらの研究におけるカルシウム非含有リン吸着薬はセベラマーのみであった点に注意が必要で、わが国において現時点で保存期 CKD の高リン血症に対して保険適用されているリン吸着薬は炭酸カルシウム、炭酸ランタン、クエン酸第二鉄の 3 剤しかなく、塩酸セベラマーは透析患者に使用できるが、保存期 CKD 患者には保険が適用されていない。また、わが国では欧米に比較して食事からのカルシウム摂取量が明らかに少ないことを考慮すると、保存期 CKD 患者に対してカルシウム非含有リン吸着薬を推奨するエビデンスは不十分と考えられた。一方、高リ

ン血症のない患者におけるリン吸着薬の有用性は認められていない。

以上の結果より、当分科会の CQ の推奨およびエビデンス・推奨の強さは下記とした。

CQ1：CKD ステージ G3b～G5 の患者における抗血小板の使用は心血管イベントの発症予防に有用か？

推奨 1：CKD ステージ G3b～G5 の患者の心血管イベントの抑制にアスピリンの投与は有用かどうかわからない。一方で、アスピリンの投与により出血性合併症のリスクが高くなる可能性が否定できない。

エビデンスの強さ：D

推奨の強さ：なし

CQ2：食事療法をおこなっても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b～G5 の患者にリン吸着薬を投与すべきか？

推奨 2：

生命予後改善の観点から、食事療法をおこなっても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b～G5 の患者にリン吸着薬の投与を推奨する。

エビデンスの強さ：C

推奨の強さ：2

各 CQ に解説を加えた。心血管疾患と CKD-MBD の予防対策における概略と説明文を作成し追加した。

D. 考察

心血管疾患予防における抗血小板薬の有効性や CKD-MBD 対策におけるリン吸着薬の有効性に関する CKD ステージ G3b 以降の患者を対象としたエビデンスは限定的で、多くの報告で CKD ステージ G3a の患者が含まれていた。今後は CKD ステージ G3b 以降の患者を対象とした臨床研究によるエビデンスの構築が必要と思われた。

抗血小板薬の有効性が十分に示されなかった理由として、CKD が高度になると病理学的 atheroma が減少し、粥腫内の性状の変化から粥腫の破裂が起こりにくくなっていくことを示唆する報告があることから、健常人では常識的に心筋梗塞の予防薬として使用される抗血小板薬の効果が CKD ステージ G3b 以降の患者ではみられなかったのではないかと考えられた。一方、リン吸着薬の有用性については、高リン血症を呈する患者については一定の効果が期待できると考えられた。また、カルシウム含有リン吸着薬よりも非含有薬のほうが有用であったことから、リン負荷のみならずカルシウム負荷を控えることも重要であることが示唆された。今後は、保存期 CKD 患者にも保険適用されているカルシウム非含有リン吸着薬（炭酸ランタン、クエン酸第二鉄）に関するエビデンスの集積が期待される。

E. 結論

CKD ステージ G3b 以降の患者における CKD 腎外合併症対策に関し、心血管疾患と CKD-MBD の予防対策における抗血小板薬とリン吸着薬の有用性について CQ 形式で抽出し、推奨および解説を作成した。CKD ステージ G3b 以降の患者における CKD 腎外合併症対策のエビデンスは十分とはいえず、今後はさらなる臨床研究によるエビデンスの集積が必要と考えられた。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Fukagawa M, Kasuga H, Joseph D, Sawada H, Junge G, Moore A, Akiba T: Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium free, iron (III)-based phosphate binder, versus placebo in chronic kidney disease stage V Japanese patients on maintenance renal replacement therapy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 135-143.
2. Fujii H, Kono K, Nakai K, Goto S, Kitazawa R, Fukagawa M, Nishi S: Renin-angiotensin system inhibitors reduce serum asymmetric dimethylarginine levels and oxidative stress in normotensive patients with chronic kidney disease. *Nephron Extra* 2014; 4: 18-25.
3. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Block G: A randomized double blind placebo-controlled trial of JTT-751 (Ferric Cytrate Hydrate) on hyperphosphatemia in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3): 543-552.
4. Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, Sawada K, Tatsumi R, Kanai G, Suzuki H, Kakura T, Fukagawa M: Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): E652-E658.
5. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Kurita N, Akizawa T, Kurokawa K, Fukuhara S: Abnormal mineral metabolism associated with higher absolute mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 2014;

63(6): 979-987.

6. Fujisaki K, Tsuruya K, Nakano T, Taniguchi M, Higashi H, Katafuchi R, Kanai H, Nakayama M, Hirakata H, Kitazono T: Impact of combined losartan/hydrochlorothiazide on proteinuria in patients with chronic kidney disease and hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37: 993-998.
7. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis* 2014; 233: 260-267.
8. Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, Nagata M, Mizumasa T, Mitsuiki K, Yoshiura T, Hirakawa M, Kanai H, Horii K, Hirakata H, Kitazono T: Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD Stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(2): 312-321.
9. Tsuruya K, Eriguchi M: Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(2): 154-162.
10. Tsuruya K, Fukuma S, Wakita T, Ninomiya T, Nagata M, Yoshida H, Fujimi S, Kiyohara Y, Kitazono T, Uchida K, Shirota T, Akizawa T, Akiba T, Saito A, Fukuhara S: Dietary patterns and clinical outcomes in hemodialysis patients in Japan: a cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(1): e0116677.

2) 学会発表

1. Fukagawa M: Role of mineral metabolism on survival. 7th Congress of International Society of Hemodialysis, Okinawa, Japan, 2014 April. <Oral presentation>
2. Fukagawa M: CKD-MBD. APSN Continuing Medical Education, Yokohama, 2014 July. <Oral presentation>
3. Fukagawa M: Future concepts of CKD-MBD, 3rd Beijing friendship forum on CKD-MBD. 日中友好病院, 北京, 2014 August. <Oral presentation>
4. Fukagawa M: Luncheon Symposium: Current status and issues of CKD-MBD management in Japan. 103 年度台湾腎臓医学会, 台北, 2014 December. <Oral presentation>

5. Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T:
Increased aortic stiffness
evaluated by MRI-based pulse wave
velocity in patients with
peritoneal dialysis: a cross-
sectional and longitudinal study.
47th Annual Meeting of the
American Society of Nephrology,
Philadelphia, PA, USA, 2014
November. <Poster presentation>
 6. Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T:
Association of fronto-temporal
gray matter volume with executive
function in patients with non-
dialysis dependent chronic kidney
disease. 47th Annual Meeting of
the American Society of Nephrology,
Philadelphia, PA, USA, 2014
November. <Poster presentation>
 7. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 藤崎毅一郎, 北
園孝成: 腎疾患における臓器連関の機
序と病態発症における意義～脳: CKD
患者の脳萎縮・認知機能低下と脳内酸
化ストレス～第 57 回日本腎臓学会学
術総会, 横浜, 2014 年 7 月. <シンポ
ジウム>
 8. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成: 透析
患者の脳血管障害 Up-to-date 透析患
者の認知機能障害と脳萎縮. 第 59 回
日本透析医学会学術集会・総会, 神戸,
2014 年 6 月. <シンポジウム>
 9. 鶴屋和彦: 高齢者 CKD の管理と治療.
第 56 回日本老年医学会学術集会, 福
岡, 2014 年 6 月. <教育講演>
- G. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む.)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
（H26—委託（腎）—一般—001）

医療連携分科会

研究分担者： 氏 名 要 伸也
所属機関・職名 杏林大学医学部第一内科 教授
(腎臓・リウマチ膠原病内科)
氏 名 菅野 義彦
所属機関・職名 東京医科大学 腎臓内科学 教授
研究協力者： 該当なし

研究要旨

医療連携分科会ではCKDステージG3b以降の患者の医療連携の意義について、多職種間の連携（チーム医療）と腎臓専門医とかかりつけ医の連携（地域における病診連携）の2つの側面から、その有効性に対するクリニカルクエスチョン（CQ）を作成し、それぞれに関するエビデンスを検索・集積したうえで、Minds診療ガイドライン2014にしたがってシステマティックレビューを行い、推奨度を提示するとともに、解説を加えた。医療連携に関するエビデンスレベルの高い臨床研究はいまだ少なく、今後、さらなる研究の推進とチーム医療・病診連携のインセンティブの向上が求められる。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）のうち腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者を対象に、CKDの管理目標を達成するために必要な医療連携に関するエビデンスを抽出し、人工透析への進展防止のための指針を作成する。

B. 研究方法

平成26年5月16日に第1回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定された。Minds診療ガイドライン2014に沿って指針を作成することとなり、医療連携分科会では、まず、CKDステージG3b以降患者の医療連携に関し、実地診療における指針となるクリニカルクエスチョン（CQ）の候補を抽出することにした。その後、当分科会の2人のメンバーの間でメールないし研究会において意見交換を行い、クリニカルクエスチョン（CQ）の候補を複数抽出し、Mindsのガイドライン作成指針に則り、各CQについて文献検索とシステマティックレビューを行い、各CQについての推奨レベルとエビデンスレベルの決定を行うこととした。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払った上で取り扱いを行った。

C. 研究結果

、

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案を行い、討議がなされた。平成26年8月26日第2回コアメンバー会議で最終的なCQが決定され、当分科会のCQとして以下の2つの最終案が提示された。

CQ1：腎臓専門医とコメディカル（看護師、栄養士、薬剤師、MSW）の医療連携は、ステージ4以後のCKD患者の透析予防、生命予後改善およびQOL改善に有効か？

CQ2：ステージ4以後のCKD患者の診療において、腎臓専門医とかかりつけ医（非専門医）の医療連携はどのように場面に考慮するか？

以上のCQに対して、平成2年から平成26年10月までに新たに発表されたエビデンスについてPubmed、医中誌をもとにシステムレビューを実施し、システムレビューのもとCQとその推奨、説明文を作成した。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、CQとその推奨、解説、説明文について発表を行い、討議、修正点の確認が行われた。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

以上の結果より、最終的に以下のCQを採用することとし、当分科会のCQの推奨およびエビデンス・推奨の強さは下記の通りとした。

CQ1：腎臓専門医とコメディカルの連携による患者教育はCKDG4以降の患者においてスムーズな腎代替療法開始に有効か？

ステートメント：CKDG4, 5患者においても腎臓専門医からだけでなく、多職種によるチーム医療を活用した患者教育の実践を推奨する。

エビデンスの強さ：グレードC

推奨の強さ：レベル1

CQ2：CKD ステージG4以降の患者において、腎臓専門医とかかりつけ医の医療連携はどのような場面に考慮するか？

ステートメント：CKDステージG4, 5患者においても、腎臓専門医とかかりつけ医が適切な医療連携を行うことが望まれる。

エビデンスの強さ：グレードD

推奨の強さ：なし

CQ1では、エビデンスは少なくグレードは低いものの、チーム医療の重要性に鑑み、全体会議にて全員一致で強く推奨することとした。CQ2については、エビデンスはほとんどないが、現場では重要な問題であるため、これを考慮する場面についてオピニオンの形で解説した。

平成27年3月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

D. 考察

今回対象となるCKDステージG3b以降の患者においても、CKDの総合対策と管理目標達成のためには医療連携は極めて重要であり、各施設あるいは施設を超えた地域における多職種間のチーム医療が強く推奨される。さらに、CKD G3b以後のCKD患者の管理は主として腎臓専門医で行われるが、必要に応じてかかりつけ医との併診を考慮する。このような場合にもかかりつけ医と専門医の間の適切な連携が必要と考えられる。

しかしながら、このような医療連携が実際に患者の予後やQOLを改善するかどうかに関するエビデンスは少なく、今後はさらなる臨床研究によるエビデンス構築と、現場における医療連携の強化、およびそのためのインセンティブ向上が必要と考えられた。たとえば、CKD患者教育とチーム医療に精通した専門家の養成やCKDチーム医療に関する算定措置などの検討、などが課題として挙げられる。

E. 結論

CKDステージG3b以降の患者における医療連携の2つの側面、すなわちチーム医療と病診連携について、クリニカルクエスチョンを策定のうえ、システマティックレビューを行い、それぞれの推奨度と解説を加えた。CKDの総合対策と各管理目標達成のために医療連携は極めて重要である。しかし、いまだエビデンスは少なく、今後はさらなる臨床研究によるエビデンス構築と、現場における医療連携の強化、およびそのためのインセンティブ向上が必要と考えられた。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「進行性腎障害に関する調査研究」：急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン2014, p43-50, p60-65.
2. 要 伸也：杏林大学と医療連携：腎・透析センター. 杏林医学会雑誌第46巻, 2015 (in press)
3. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; for the EVALUATE Study Group: Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:944-953.
4. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:4-9.
5. Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome: Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:525-57.
6. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int.* 2014;56:1-5.
7. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya K, Honda K, Ichikawa K, Shide K.

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

- A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 20. [Epub ahead of print]
8. Wada T, Nakao T, Matsumoto H, Okada T, Nagaoka Y, Iwasawa H, Gondo A, Niwata A, Kanno Y. Relationship between dietary protein intake and the changes in creatinine clearance and glomerular cross-sectional area in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]
 9. 岸 昌代, 田村 真紀, 金胎 芳子, 竹内 恭子, 菅野 義彦. 宅配治療食利用者の現状に関するアンケート調査. 日本栄養士会雑誌 2014; 57:916-922
- 2) 学会発表
1. Fukuoka K, Kaname S, Arimura Y: Effectiveness of tolvaptan in chronic kidney disease patients complicated with systemic edema. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014.
 2. Endo A, Ikegaya I, Yamada A, Kaname S, Arimura Y: Fibrillary Glomerulonephritis Presenting As Rapidly Progressive Glomerulonephritis With Linear IgA Staining of the Glomerular Capillary Walls. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014.
 3. Sakamoto K, Kanno Y, Hiraoka M, Hayashi M, Watanabe S, Kontai Y, Kagawa Y. Nutritional status and RFLP analysis in patients receiving hemodialysis over 30 years. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014.
 4. Kanno Y, To N, Morita S, Sanada I, Ito H, Miki N. Water Permeable Nanoporous Membrane Device for Implantable Artificial Kidney. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014.
- G. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
（H26-委託（腎）-一般-001）

透析・移植・医療分科会

- 研究分担者： 氏 名 西 慎一
所属機関・職名 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・教授
氏 名 仲谷 達也
所属機関・職名 大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学・教授
氏 名 中山 昌明
所属機関・職名 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分・
泌代謝内科学講座・教授
氏 名 柴垣 有吾
所属機関・職名 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科・准教授
氏 名 齋藤 和英
所属機関・職名 新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野・病院准教授
- 研究協力者： 氏 名 長沼 俊秀
所属機関・職名 大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学・講師
氏 名 谷澤 雅彦
所属機関・職名 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科内・助教
氏 名 中井 健太郎
所属機関・職名 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・特定助教

研究要旨

慢性腎臓病（CKD）ステージ進行の過程において、腎代替療法である透析医療あるいは移植医療にスムーズに移行するための適切な情報提供や移行のための準備をどのCKDステージからどのように行うべきか検討した。その結果、ステージG4（GFR 15～30 mL / 分/ 1.73 m²）に至った時点で、公平かつ適切な透析療法および腎移植に関連する備のための情報提供を本人および家族に行うこと。CKD ステージG5（GFR 15分/mL/1.73 m² 未満）に至る前に専門医に紹介し、CKD ステージG5 では希望する腎療代替法を担当する透析または腎移植の専門医を中心に腎代替療法の準備を開始することが望ましいと判断された。しかし、今後はこの結論が科学的に妥当であるか前向き研究で検証することも必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究では、慢性腎臓病（CKD）ステージが進行する中で、腎代替療法である透析医療あるいは移植医療にスムーズに移行するための適切な情報提供や移行準備はどのような段階から、どのようにあるべきか指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

当分科会内メンバーで、平成26年6月の日本透析医学会総会会期中にミーティングを行い、更にメールで意見交換を行い、クリニカルクエスト（CQ）の候補を検討した。平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案を行い、討議がなされた。平成26年8月26日第2回コアメンバー会議で最終的なCQが決定され、当分科会のCQとして以下の2つを策定した。

CQ1. 透析および腎移植に関する情報提供はどのようなCKDステージで行うべきか。

CQ2. 腎代替療法の準備はどのようなCKD ステージで行うべきか。

CQに対するステートメントを作成するため、文献検索キーワードとしては、慢性腎臓病、透析医療、透析導入、移植医療、移植手術、連携システム、治療法選択、説明と同意などを選択し、PubMedあるいは日本医学中央雑誌から該当する論文を抽出した。検索期間は1990年から2014年10月までとした。また、既報のCKDに関する海外あるいは国内のガイドラインを参照とした。Minds診療ガイドライン作成マニュアル2014年に準じて、論文の研究方法を観察研究、コホート研究、横断研究、ランダム化比較研究に分類し、その目的、対象症例、アウトカム、結論を吟味し、システムマテックレビューを実施しエビデンス土台を作成した。作成委員による合議よりステートメントを作成し

た。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、CQとその推奨、解説、説明文について発表を行い、討議、修正点の確認が行われた。更に関連学会にオピニオンを求め、CQあるいはステートメントの修正を行った。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

平成27年3月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払ったうえで取り扱いを行った。

C. 研究結果

比較的研究レベルの高い約40論文を抽出し検討した。その結果、本人及び家族に情報提供を行うことは、透析医療開始時期の遅延、あるいは透析導入後の生命予後改善に有効であることが判明した。これらの多くの論文が、情報提供は透析開始時期の6～12カ月より前に行うことで有効性が得られると結論づけていた。このことより、通常のCKD進行速度から推測して、透析および腎移植に関する情報提供を行う時期としては、CKDステージG4(15～30 mL/分/1.73m²)に至った時点から行うことが妥当であると判断した。以上よりCQ1のステートメントを以下のように決定した。

CQ1. ステートメント. CKD 症例に対して、CKD ステージG4 (GFR 15 ～ 30 mL / 分/ 1.73 m²) に至った時点で、公平かつ適切な透析療法および腎移植に関する準備のための情報提供を本人および家族に行うことは、腎代替療法開始後の生命予後を改善するのでこれを推奨する。クレードC レベル1

腎代替療法である透析医療あるいは移植医療の準備として、バスキュラーアクセスやペリトネアルアクセスの作成、移植前検査を実施する必要がある。アクセス準備は少なくとも腎代替療法開始の3カ月前から実施することで、計画的導入が可能で透析医療開始後の生命予後も良好であることが判明した。マルコフモデルでの解析では、CKDステージ4Gからの早すぎるアクセス作成は、返って透析導入後の生命予後が悪いことも指摘している論文もあった。また、透析を経ずして移植を実施する先行的腎移植(PEKT)に対しては、CKDステージG4から開始してもG5から開始しても生命予後には有意差がなかったとする研究があり、移植前検査を実施する期間としてCKDステージG4～5Gに入ってからが妥当と判断した。以上よりCQ2のステートメントを以下のように決定した。

CQ2. ステートメント. CKD 症例に対して、CKD ステージG5 (GFR 15 mL / 分/1.73 m² 未満) に至る前に専門医に紹介し、CKD ステージG5 では希

望する腎代替療法を担当する透析または腎移植の専門医を中心に腎代替療法の準備を開始することが望ましい。ただし、eGFRの低下速度は症例により異なり、進行性の腎機能低下を示す症例では、CKD ステージG5 より早期の段階から腎代替療法の準備が必要となることもある。クレードC レベル2

D. 考察

後ろ向き研究、観察研究が主体であるが、今回収集した論文エビデンスによる解析では、腎代替療法開始前のある程度の期間を設けて説明介入、準備介入をすることが、腎代替療法開始遅延、あるいは腎代替療法開始後の予後改善につながるかということとは明らかになった。しかし、その説明あるいは準備開始時期が、CKDステージのどの段階に当たるのかやや明確には割り出すことはできなかった。

スムーズな腎代替療法への移行を行うためには、今後の研究課題として、CKDステージのどの段階から腎代替療法に関する説明介入、準備介入を行うことが有効か、前向き介入試験を行うことが必要と考えられる。

E. 結論

慢性腎臓病(CKD)ステージ進行の過程において、腎代替療法である透析医療あるいは移植医療にスムーズに移行するための適切な情報提供や移行の準備が必要である。CKDステージG4 (GFR 15 ～ 30 mL / 分/ 1.73 m²) に至った時点で、情報提供を本人および家族に行うこと。CKD ステージG5 (GFR 15 mL / 分/1.73 m² 未満) に至る前に専門医に紹介し、CKD ステージG5 では希望する腎代替療法を担当する透析または腎移植の専門医を中心に腎代替療法の準備を開始することが望ましいと考えられた。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Fujii H, Kono K, Nakai K, Goto S, Fukagawa M, Nishi S. Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors Reduces Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels and Oxidative Stress in Normotensive Patients with Chronic Kidney Disease. Nephron Extra. 2014;4(1):18-25
2. Goto S, Nakai K, Kono K, Yonekura Y, Ito J, Fujii H, Nishi S. Dietary phosphorus restriction by a standard low-protein diet decreased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients with early and advanced stage chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014;18(6):925-931
3. Kabei K, Uchida J, Iwai T,

- Yamasaki T, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Nakatani T. Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab and mycophenolate mofetil. *Transplant Immunology*. 2014;31(2):92-97
4. Uchida J, Machida Y, Iwai T, Kuwabara N, Kabei K, Naganuma T, Kumada N, Kawashima H, Nakatani T. Conversion of stable ABO-incompatible kidney transplant recipients from mycophenolate mofetil with standard exposure calcineurin inhibitors (CNIs) to everolimus with very low exposure CNIs—a short-term pilot study. *Clinical Transplantation*. 2014;28(1):80-87
5. Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 19(1):54-64, 2015
6. Kida K, Shibagaki Y, Tominaga N, Matsumoto N, Akashi YJ, Miyake F, Kimura K. Efficacy of Tolvaptan Added to Furosemide in Heart Failure Patients with Advanced Kidney Dysfunction: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study. *Clin Pharmacokinet*. 2014; in press
7. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014;37:919-925
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, Konta 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. Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M, Imai N, Ito Y, Narita I, Takahashi K. 20-year analysis of kidney transplantation: a single center in Japan. *Transplant Proc*. 2014;46(2):437-441
10. 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. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(7):1441-1446
11. Naganuma T, Takemoto Y, Maeda S, Maeda Y, Kuwabara N, Uchida J, Nakatani T. Investigation of urinary angiotensinogen in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(2):489-491
12. Naganuma T, Takemoto Y, Shoji T, Shima H, Ishimura E, Okamura M, Nakatani T. Cerebral white matter hyperintensity predicts cardiovascular events in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2013; 18(10):676-681
13. M Yazawa, R Kido, Y Shibagaki, T Yasuda, R Nakazawa, H Sasaki, Y Sato, T Chikaraishi, K Kimura. "Kidney function, albuminuria and cardiovascular risk factors in post-operative living kidney donors: a single-center, cross-sectional study" *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(4):514-521.
14. 谷澤雅彦, 柴垣有吾. 腎移植患者におけるメタボリック症候群のマネジメント. *今日の移植*. 2014;27(5):424-437
15. 谷澤雅彦, 柴垣有吾, 長谷川毅, 花房規男. 導入時高齢患者の予後. *日本透析医学会誌*. 2012;27(3):425-431.
- 2) 学会発表
1. 西慎一: 免疫抑制腎移植病理と最新 Banff 分類: 第 47 回日本臨床腎移植学会, 奈良, 2014
2. Kitamura K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Nishi S: Relationship between Left Ventricular Hypertrophy and Coronary Artery Calcification at the

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

- Beginning of Hemodialysis Therapy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, 2014
3. Yoshikawa M, Kitamura K, Kentaro N, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S: Pre-transplant desensitization and the outcome of kidney transplantation of IgA nephropathy. The 51th ERA-EDTA Congress, Amsterdam, 2014
 4. Yasumoto M, Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, Ichii M, Nakatani S, Mori K, Fukumoto S, Uchida J, Enomoto M, Nakatani T, Inaba M: Relationship between glomerular filtration rate and insulin resistance in healthy subjects. 51th ERA-EDTA, Amsterdam, 2014
 5. Iwai T, Uchida J, Kabei K, Kohyama Y, Okamura M, Nin Y, Iguchi K, Shimizu Y, Yukimatsu N, Yamasaki T, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Nakatani T: Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab. World Transplant Congress, San Francisco, 2014
 6. Kabei K, Kohyama Y, Kuwabara N, Yamasaki T, Machida Y, Naganuma T, Kumada N, Nakatani T: Uncontrolled home blood pressure in the morning is associated with increased urinary albumin excretion. Uchida J, Iwai T, World Transplant Congress, San Francisco, 2014
 7. Yatabe J, Yatabe MS, Takano K, Asahi K, Terawaki H, Nomaki K, Nakazawa K, Matsunaga S, Nakayama M, Watanabe T: Low-Potassium Lettuce Grown with Novel Technology Can Be Safely Enjoyed Fresh by Patients on Dialysis. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014
 8. 柴垣有吾:急性腎障害の温故知新: 日本内科学会生涯教育講演会, 大阪・横浜, 2014
 9. 柴垣有吾:透析患者における酸塩基平衡異常のマネジメント, 第59回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2014
 10. 柴垣有吾:超高齢社会における臨床研究で切実なアウトカムは何か? 日本腎臓学会総会, 横浜, 2014
 11. 齋藤和英: 卒後教育プログラム教育講演: 拒絶反応の診断と治療. 第102回日本泌尿器科学会総会, 神戸, 2014
 12. Saito K, Takahashi K: The role of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation in JAPAN. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014
 13. Saito K, Takahashi K: Present Status of ABO incompatible kidney transplantation in Japan. World Transplant Congress 2014, San Francisco, 2014
 14. 長沼俊秀: 腎移植後 CMV 感染に対する顆粒球吸着療法 of 臨床応用. 第 50 回日本移植学会総会 (シンポジウム), 東京, 2014
 15. 長沼俊秀: 腎移植後の CKD-MBD の共通性と特殊性. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会 (シンポジウム), 神戸, 2014
 16. 谷澤雅彦, 上原圭太, 小坂橋賢一郎, 松井勝臣, 山内淳司, 河原崎宏雄, 今井直彦, 柴垣有吾, 北島和樹, 中澤龍斗, 佐々木秀郎, 力石辰也, 櫻井裕子: 当院における腎臓内科医の腎移植医療への取り組み. シンポジウム. 第 48 回 日本臨床腎移植学会, 名古屋, 2015
 17. M Yazawa, R Kido, K Kimura, S Ohira, T Hasegawa, N Hanafusa, K Iseki, Y Tsubakihara, Y Shibagaki: "Early mortality was high and was highly associated with functional status in the incident Japanese hemodialysis patients, especially in the elderly 51th ERA-EDTA, Amsterdam, 2014
 18. 谷澤雅彦, 河原崎宏雄, 今井直彦, 柴垣有吾, 佐々木秀郎, 力石辰也, 木戸亮: 腎移植ドナーの長期管理 ワークショップ. 第47回日本臨床腎移植学会, 奈良, 2014
 19. 中井健太郎, 藤井秀毅, 北村謙, 河野圭志, 西慎一: 慢性腎臓病症例における血圧日内変動と腎予後の関連. 第37回日本高血圧学会, 横浜, 2014
- G. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

特になし

Ⅲ. 学会等発表実績