

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）

疫学分科会

研究分担者：横山 仁

金沢医科大学医学部腎臓内科学・教授

旭 浩一

福島県立医科大学医学部慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座・准教授

研究協力者：佐藤 博

東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野・教授

杉山 斉

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授

古市賢吾

金沢大学附属病院血液浄化療法部・准教授

研究要旨：

【目的】我が国におけるCKD保存期G4-5の実態とその予後について検討する。

【方法】1)一般住民を対象とした特定健康診査受診者(40-74歳,332,174例)および石川県定期検診(18-103歳,44,087例)の調査,2)診療実態について金沢医科大学病院腎臓内科(通院820例)長陵研究(登録2,692例)および日本慢性腎臓病コホート研究(登録3,087例)の解析,3)腎臓病総合レジストリー登録22,000例の疾患背景について調査を行った。

【成績】1)住民検診：特定健診と石川県検診では,それぞれG4は0.20%と0.17%,G5は0.07%と0.05%であり,一般住民の保存期G4-5は,約22-27万人程度と推測された。2)専門施設通院コホートにおける保存期G4-5は,全体の22.0~26.7%であり,基礎疾患は一次性腎疾患(糸球体腎炎)糖尿病性腎症(高血圧性)腎硬化症であった。3)腎臓病総合レジストリー登録19,133例中3,735例(19.5%)が保存期G4-5であり,その臨床診断は,急速進行性腎炎症候群885例(23.7%)慢性腎炎症候群722例(19.3%)ネフローゼ症候群576例(15.4%)糖尿病を含む代謝性疾患250例(6.7%)であった。また,登録例の37.1%がCGA分類の高リスクと判断された。

【総括】日本人のCKD保存期G4-5において,基礎疾患は,糖尿病性腎症,慢性腎炎,高血圧性疾患であり,ESKDの高リスクとなる。とくに高度蛋白尿(A3)併存例は腎機能低下速度が大となると考えられる。さらに,CKD保存期G4-5はCVD発症もしくは全死亡,CVDによる死亡のリスクであり,糖尿病性腎症および高血圧性疾患ではこのリスクがより大きいと考えられる。

A. 研究目的

透析や移植を必要とする末期腎臓病(end-stage kidney disease, ESKD)は,世界的に増加しており,1990年から2000年の10年間で,その患者数は43万人から106.5万人へと増加した。さらに,2010年には,200万人程度に増加していると推測されてきた。一方,日本の維持透析患者数は2013年末には31.4万人となり,人口100

万人当たりの患者数は2,470名となっている。血液透析に導入される疾病は,2013年では糖尿病性腎症43.8%,慢性糸球体腎炎18.8%,腎硬化症13.1%である。この増加し続けているESKDの背景には,その予備軍である慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)がある。わが国では2005年の推定患者数として1,330万人(成人人口13.3%)がCKDであり,国民病といえるほ

どに頻度が高いことが挙げられた。

ESKD へ進行するリスクとして CKD ステージ4(以下G4-5)が挙げられているが、我が国における CKD 保存期 G4-5 の実態に関してはいまだ不明な点が多い。本調査では、CKD保存期G4-5に注目し、その原疾患、患者数、予後について検討した。

B. 研究方法

一般住民は 2008年度特定健康診査受診者(40-74歳, 332,174例:平成20-22年度厚生労働省研究班「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」)および石川県 2005年度定期検診(18-103歳, 44,087例)を調査した。また、腎生検例を中心とした調査は、日本腎臓学会・腎臓病総合レジストリー登録22,000例からCKD・G4-5を抽出し、その疾患背景を検討した。さらに、診療現場における実態調査として、金沢医科大学病院腎臓内科通院820例および長陵研究(登録2,692例,宮城県の腎専門外来11施設への通院症例)ならびに日本慢性腎臓病コホート研究(CKD-JAC,登録3,087例,年齢20~75歳,ステージG3-5症例)に関して調査した。

(倫理面への配慮) 今回使用したデータは、疫学研究指針によ

り倫理審査を受けて実施された研究の二次調査および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、日本腎臓学会よりデータ使用の許可を受けた資料を基に実施した。

C. 研究結果

1. わが国における CKD 保存期 G4-5 の実態調査

1)住民検診:特定健診受診者コホートでは、G4は0.20%、G5は0.07%であることが示されている(表1)。同様に、石川県の2005年検診においても、G4は0.17%、G5は0.05%と類似し、多くは既に通院中の症例であった。この値から一般住民におけるCKD・G4-5保存期は、G4が約17-20万人、G5が約5-7万人程度と推測される。ただし、広く実施されている住民検診において、新たなCKD・G4-5が発見されることは少なく、

既に診療を受けている医療施設の調査が重要と考えられる。

表1:特定健診受診者におけるCKD重症度分類の頻度

eGFR (mL/分/1.73m ²)			蛋白尿 (試験紙法)				計
			-	±	1+	2+以上	
G1	正常または高値	90~	15.70%	1.30%	0.55%	0.19%	17.74%
G2	正常または軽度低下	60~89	59.40%	5.27%	2.28%	0.81%	67.76%
G3a	軽度から中等度低下	45~59	10.63%	1.18%	0.72%	0.40%	12.94%
G3b	中等度から高度低下	30~44	0.83%	0.14%	0.15%	0.18%	1.29%
G4	高度低下	15~29	0.06%	0.02%	0.04%	0.09%	0.20%
G5	末期腎不全	<15	0.03%	0.00%	0.01%	0.03%	0.07%
計			86.64%	7.92%	3.75%	1.70%	100%

2008年度特定健診受診者 (n=332,174)

2)腎臓病総合レジストリー:腎臓病総合レジストリーにおいて、腎移植後を含む解析19,133例中3,735例(19.5%)がCKD保存期G4-5であった。その臨床診断の主なものは、急速進行性腎炎症候群885例(23.7%)、慢性腎炎症候群722例(19.3%)、ネフローゼ症候群576例(15.4%)、糖尿病を含む代謝性疾患250例(6.7%)であった。さらに65歳以上の高齢者1,454例と非高齢者成人1,309例を比較すると高齢者の主な疾患は、急速進行性腎炎症候群518例(35.6%)とネフローゼ症候群315例(21.7%)で約6割を占めた(表2)

表2:腎臓病総合(腎生検)レジストリー登録:StageG4-5

性別	65歳未満 (1309例)		65歳以上 (1454例)		P値
	Mean	SD	Mean	SD	
年齢(年)	50.48	11.51	73.55	5.62	.224
身長(cm)	162.67	9.04	157.12	9.05	.000
体重(kg)	62.01	14.68	56.72	10.91	.000
BMI	23.51	4.56	22.90	3.79	.158
尿蛋白定量(g/日)	2.89	3.25	2.75	5.06	.396
尿蛋白/クレアチニン比(g/gCr)	3.78	4.12	4.11	5.06	.477
尿蛋白/アラブミン(g/gAlb)	4.13	4.41	3.55	2.57	.000
wCRP(mg/L/229F)	17.11	7.86	17.05	7.81	.752
尿酸値(μmol/L)	6.40	1.32	6.28	1.33	.001
血尿酸/クレアチニン(g/gCr)	3.26	0.83	2.99	0.82	.000
血尿酸/アラブミン(g/gAlb)	209.94	72.50	199.46	74.03	.000
尿糖陽性率(%)	139.85	24.95	139.65	22.47	.711
血圧陽性率(%)	61.93	16.85	74.90	12.94	.000
平均血圧(mmHg)	101.10	18.25	96.24	14.56	.000

一方、非高齢成人では、慢性腎炎症候群354例(27.0%)、急速進行性腎炎症候群270例(20.6%)とネフローゼ症候群221例(16.9%)であった(表2)。また、尿蛋白(一日定量もしくはg/gCr)の評価が可能であった17,911例中A3ステージは、12,386例と69.2%を占めている。さらに、両者を組み合わせたCGA分類から見た16,098例中5,970例(37.1%)がESKDの高リスクと判断された(表3)。

表3: 腎臓病総合レジストリー登録18歳以上 (CGA分類)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	459(2.9%)	659(4.1%)	1546(9.6%)	2664(16.5%)
G2	520(3.2%)	963(6.0%)	3500(21.7%)	4983(31.0%)
G3a	306(1.9%)	449(2.8%)	2129(13.2%)	2884(17.9%)
G3b	299(1.9%)	373(2.3%)	1773(11.0%)	2445(15.2%)
G4	109(0.7%)	260(1.6%)	1427(8.9%)	1796(11.2%)
G5	27(0.2%)	138(0.9%)	1161(7.2%)	1326(8.2%)
Subtotal	1720 (10.7%)	2842 (17.7%)	11536 (71.7%)	16098 (100.0%)

3) 通院コホートにおける CKD 保存期 G4-5: CKD 保存期 G3-5 を登録した CKD-JAC 研究 2,977 例中 G4 が 1,160 例 (39.0%), G5 が 476 例 (16.0%) であった。さらに, G1 からの通院患者全体を登録した良陵研究

2,692 例中 G4 が 361 例 (13.4%), G5 が 233 例 (8.7%) であり, 金沢医科大学腎臓内科への通院 820 例中 655 例が保存期例であり, うち G4 が 112 例 (16.8%), G5 が 66 例 (9.9%) であった。通院者コホート (CKD-JAC, 良陵研究) と自験例において, CKD 保存期 G4-5 は, G3-5 症例の約半数程度 (37.0~55.0%), CKD 保存期通院患者全体の 22.0~26.7% であり, これがわが国の専門施設における CKD 保存期 G4-5 の実態と考えられる (図)。また, その基礎疾患は, CKD-JAC 研究では 糸球体腎炎 38.4%, 糖尿病性腎症 20.6%, 腎硬化症 18.4%, 良陵研究では, 一次性腎疾患 48.5%, 高血圧性腎症 17.5%, 糖尿病性腎症 10.5% であり, 通院コホートにおいては, 一次性腎疾患 (糸球体腎炎) が主な疾患であった。

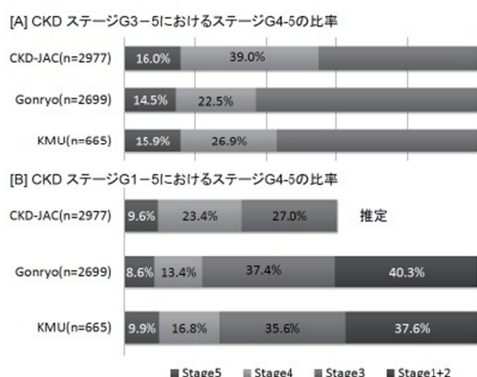


図: CKD ステージ G4-5 (保存期) の通院コホートにおける実態

2. CKD 保存期 G4-5 の予後調査 腎臓病総合レジストリー, CKD-JAC 研究

ならびに良陵研究における CKD・G4-5 の臨床的背景として, 男性の比率が 55~65% であり, その平均年齢は, 61.8~65.7 歳と高齢化している。さらに, 高血圧の合併あるいは降圧薬の使用が 75% 以上に認められる。加えて糖尿病の合併が 27.6~33.5% と CKD 保存期で高率である。また, 尿蛋白については, 特定検診でも CKD 保存期 G4-5 例の半数以上に陽性である (表 1)。一方, CKD-JAC 研究における腎機能 (G) と尿蛋白 (A) の関係では, A2 ステージ以上の尿蛋白が G4 の 92.2%, G5 の 98.8% に認められた。これは腎生検レジストリーにおける G4 (93.9%), G5 (98.0%) に一致している (表 3)。

良陵研究では, 透析療法を必要とする ESKD が平均 22.6 か月の観察期間中に CKD・G5 の 61.1% に, CKD・G4 の 11.4% に発症し, 基礎疾患 (一次性腎疾患, 高血圧性疾患, 糖尿病性腎症, その他) による差はないことが示されている。さらに CVD 発症もしくは全死亡のハザード比は CKD・G1+2 に対し, 単変量解析で CKD・G3 で 2.21 (95% 信頼区間 1.37-3.55), CKD・G4 で 4.39 (95% 信頼区間 2.62-7.36), CKD・G5 で 7.47 (95% 信頼区間 4.22-13.24), 多変量解析で CKD・G4 で 1.76 (95% 信頼区間 1.00-3.12), CKD・G5 で 2.29 (95% 信頼区間 1.17-4.49) と GFR 区別の進行とともに増大した。また, 基礎疾患別には一次性腎疾患に対し, eGFR を含む交絡因子で調整後も高血圧性疾患で 3.3 (95% 信頼区間, 1.82-6.09), 糖尿病性腎症で 5.93 (95% 信頼区間, 2.08-12.52) と高いことが示された。

D. 考察

今回の検討では, 腎生検実施例を主体とするレジストリーの約 4 割が将来の ESKD の予備軍と考えられる。このレジストリーは年間腎生検実施例 (約 2 万件) の 20-25% をカバーしており, これより類推すると糖尿病性腎症と腎硬化症を除く腎炎を主体とする CKD 保存期 G4-5 は約 4,000 例, ESKD ハイリスク例は約 7,500 例が年間発症していることが推測される。これは, 日本透析医学会の調査によるわが国における 2013 年の慢性維持透析導入患者数である慢性糸球体腎炎 6,884 例 (全体の 18.8%) と急

速進行性腎炎 513 例(全体の 1.4%)の合計 7,397 例に一致した数値であり,我が国の CKDの実態を反映するものであった。一方,血液透析に導入される糖尿病性腎症および腎硬化症の多くは非腎生検例である。また,腎生検レジストリーに登録された症例は,一般の糖尿病性腎症例より若年で尿蛋白が多く腎機能が低下している臨床病期がより重度の症例であることが示されており,その解釈に注意を要する。

一般住民健診では,新規に尿蛋白陽性となる受診者は 0.5%前後と低いが,そこで発見された蛋白尿陽性患者が透析に移行する可能性は 5~10%前後と高く,蛋白尿,血尿ともに陽性例(1+以上)では,10年間で約 3%が透析導入されている。さらに,試験紙法による蛋白尿の程度による透析導入をみると,17年間の累積発症率は,蛋白尿 3+以上で 16%,2+で約 7%であり,蛋白尿が多いほど ESKD の発生が多いことが示されており,今回の調査結果はこれを支持するものであった。

さらに,腎機能と蛋白尿による ESKD と CVD あるいは死亡の発生については,筑波大学附属病院通院 537 例の 3 年間の追跡でも,CKD・G5の 63.4%,CKD・G4の 20.8%が透析に至るとともに CVD もしくは死亡が CKD・G5の 21.1%,CKD・G4の 8.3%に認められている。さらに,年間 GFR の低下速度は,尿蛋白区分の進行に伴い増大傾向が明らかになり,CKD・G5A3で平均 -6.00 mL/分/1.73 m²/年と高いことが示されている。また,住民コホートによる調査でも CVD による死亡のリスクは,eGFR ≥ 60 ml/分/1.73 m² に対する eGFR < 60 ml/分/1.73 m² の CKD 全体では 1.20 (95%信頼区間 0.82-1.76)であったが,CKD・G1に対し CKD・G4で 5.52 (95%信頼区間 1.62-18.75),CKD・G5 で 9.12 (95%信頼区間 2.12-39.29)と GFR 区分の進行により有意に増加するとされている。この点に関しても一致した成績であった。

E . 結論

日本人の CKD 保存期 G4-5 は,約 22-27 万人程度と推測された。その基礎疾患は,糖尿病性腎症,慢性腎炎,高血圧性疾患であり,ESKD の高リスクとなる。とくに高度蛋白尿(A3)併存例は腎機能低下速度が大

となると考えられる。さらに,CKD 保存期 G4-5 は CVD 発症もしくは全死亡,CVD による死亡のリスクであり,糖尿病性腎症および高血圧性疾患ではこのリスクがより大きいと考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表(予定)

1) 横山仁,杉山斉,佐藤博,山縣邦弘:腎不全総合対策委員会報告「腎臓学会と透析医学会のレジストリー連携における課題」日本におけるネフローゼ症候群の現状。

第 60 回日本透析医学会学術集会総会(東京,2015.6)

2) 旭浩一:CKDG4~5 の現状把握と重症化予防に関する最近の動向。第 8 回宮城良陵 CKD 研究会(仙台,2014.11)

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

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)

アウトリーチ分科会

研究分担者： 氏 名 鈴木 祐介
所属機関・職名 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科 准教授
氏 名 安田 宜成
所属機関・職名 名古屋大学大学院医学研究科 CKD(慢性腎臓病)
先進診療システム学 准教授

研究要旨 アウトリーチ分科会ではCKDステージG3b以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化が到達目標である。本研究では、特に介入すべき医療機関未受診のCKDステージG4, 5の患者の規模を把握することを目的とし、その観点からクリニカルクエスチョン(CQ)を策定した。既存のガイドラインの検証ならびにシステムレビューを行い、医療機関未受診のCKDステージ4, 5の患者へのアウトリーチの必要性を議論したうえで、CQとその推奨、解説を作成した。現状では方法論的に正確数の把握は難しいが、CKDステージG4, 5の医療機関未受診者は相当数存在することが予想され介入により生命予後の改善や医療費削減につながることを示唆されるため今後も実態の把握を継続しながら未受診者への具体的対策を検討することが必要と考える。

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、医療機関未受診患者対策の具体化を目指し、その規模を推定し、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。アウトリーチ分科会では、患者、一般国民への腎疾患普及啓発や、保険診療・公費負担の方向性を検討し、CKDステージG3b以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化を目指すこと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として以下が策定された。

「CQ:アウトリーチすべきCKDステージG4, 5の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？」

この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や公的資料(日

本腎臓学会のCKD診療ガイド2012, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, 日本透析医学会CKD-MBD診療ガイドライン2012, 血液透析導入ガイドライン2013, f. 日本透析学会統計調査委員会「2013年図説我が国の慢性透析療法の現況」、厚生労働省「平成23年(2011)患者調査概況」、厚生労働省保健局医局課「平成24年度国民医療費の動向」、「高齢者透析に関する医療経済分析」21世紀政策研究所研究プロジェクト「持続可能な医療・介護システムの再構築」報告書、など)を用いCKDステージ4, 5の患者へのアウトリーチの必要性を検証し、特定健診データや関連公的研究などの資料(h. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業(腎疾患対策研究事業)CKD進展予防のための特定健診と特定保健書道のあり方に関する研究(研究代表者: 木村健次郎)「CKD進展予防のための保険指導教材」、i. 上越市の保健事業体制～生活習慣病対策に重点を置いた保健事業の展開～上越市健康福祉部生活習慣病予防対策室資料、n. 厚生労働省平成24年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況など)を用い介入すべき医療機関未受診のCKDステージG4, 5の患者の規模を推算した。また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

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

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

厚生労働省平成 24 年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況によると、対象者は約 5,281 万人、受診者数は約 2,400 万人であり、特定健診の実施率は 46.2%であった。平成 22 年度からの 3 年間の平均対象者数は約 5,251 万人、平均受診者数は約 2,347 万人で、平均特定健診実施率は 44.7%であった。保険者の種類による実施率は、市町村国保 33.7%、国保組合 42.6%、全国健康保険協会

39.9%、船員保険 38.9%、健康保険組合 70.

1%、共済組合 72.7%であった。平成 24 年度の東京都の特定健診受診者は約 327 万人(全国比率約 13.5%、男性 55.3%)で、メタボリック

シンドローム該当者は約 45 万人(男性受診者の約 20%、女性受診者の約 5.5%)で、その

うち高血圧、糖尿病、脂質異常に係る薬剤を内服していない者の数は、約 18 万人(メタボ

リックシンドローム該当者に占める男性比率約 43%、女性 26%)であった。全国ではメタ

ボリックシンドローム該当者は約 348 万人(男性受診者の約 21%、女性受診者の約 6.3%)で、

そのうち高血圧、糖尿病、脂質異常に係る薬剤を内服していない者の数は、約 135 万人(メ

タボリックシンドローム該当者に占める男性比率約 42%、女性 26%)であった。厚生労働

科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業(研究協力者、研究事務局)

(研究代表者 渡辺毅)「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」では、平

成 20 年度の全国 27 都道府県の特定健診受診者のうち、血清クレアチンを測定し eGFR が

算出可能な 554,155 名に対して、CKD ステージ G3b 以降の患者を対象に、医療機関未受診の推

定を行った。このうち、eGFR が 30 未満となる GFR 区分 G4+G5 は 1,445 名(0.

26%)であった。このうち問診票で高血圧、糖尿病、脂質異常症の服薬情報が明らかな 1,389 名

のうち、いずれの内服もない患者(「未受診」と定義する)は、239 名(17.2%)であり、G4

では 151 名、G5 では 88 名が未治療であった。さらに未受診の CKD ステージ G4、5 の 239 名中

で血圧と HbA1c が分かる 209 名において、特定健診時の血圧が収縮期血圧 140 mmHg 以上、

かつ/または拡張期血圧 90mm

Hg 以上となる高血圧患者は 67 名(32.1%)で

あり、そのうち収縮期血圧 160-179 mmHg かつ/または拡張期血圧 100-109 mmHg となる II

度高血圧が 14 名(20.9%)、収縮期血圧 180 mmHg 以上、かつ/または拡張期血圧 110mmHg 以上

となる III 度高血圧が 12 名(17.9%)であった。同様に HbA1c が 6.5%以上の糖尿病は 10 人

(4.8%)、このうち HbA1c 8.0%以上が 3 名(30%)

であった。これらの結果は、平成 20 年度単年のデータであり、CKD ステージ G4、5 の再現性

(継続性)や、透析患者がどれほど含まれているかについては不明であるが、特定健診受診

者全体に対する未受診者は 0.043%、つまり特定健診受診者のうち約 1 万人が未受診の CKD

ステージ G4、5 と予想された。

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。CQ :

アウトリーチすべき CKD ステージ G4、5 の医療機関未受診者は、どの程度存在するか? 既存

データ、エビデンスは存在しないため「グレード D」で、「レベルなし」となるが、

「アウトリーチすべき CKD ステージ G4、5 の医療機関未受診者は相当数存在することが予

想されるが、現状では方法論的に正確数の把握は難しい。」といったステートメントを付

記した。さらに CQ に解説を加えた。

D. 考察

CKD、特に CKD ステージ G3b 以降の要ケア患者を適切かつ早期に腎臓専門医への紹介に

つなげることは、深刻な合併症の進展予防に有用と考えられ、多くのガイドラインで推奨

されている。とりわけ、高齢者における CKD ステージ G3b 以降の腎不全患者の急性増悪など

による緊急入院・緊急透析導入は、予定入院に比し医療費は高騰し、医療経済上深刻な問

題となっている。また、緊急透析は医療費ばかりでなく、導入 1 年以内の死亡原因と密接

に関連し、CKD ステージ G3b~G5、特に進行した CKD ステージ G4、5 の患者群の専門医非

管理下・医療機関未受診者へのアウトリーチ活動による積極的介入による進行・重症化予

防と計画透析導入が必要であり、医療費高騰の抑制と生命予後の改善につながると考えら

れた。しかし、CKD は一般に自覚症状がなく病気に気づきにくいこと、緩徐進行性であり重

症化を見逃しやすいことから、特定健診などで血清クレアチンを積極的に測定するなど

し、健診機会を通じて、適切に CKD を診断し、受診勧奨を行うことが重要である。受診勧奨

すべき CKD ステージ G4、5 の患者群の専門医非管理下・医療機関未受診者の規模は、現状

では方法論的に難しいため正確に把握できない。しかし、今回の研究で特定健診のデータを用

いた解析では特定健診受診者のうち CKD ステージ G4、5 が 1 万人近

くいることが推定された。特定健診を受診する40~75歳の保険者の中にも相当数の医療機関未受診の保険者がいることを考えると、退職者や特定健診未受診の中にも同様な中高年者が多数いることが示唆される。今後推進される「データヘルス計画」などにより、CKDステージG3b以上の医療機関未受診者の実態・規模を把握したうえで、アウトリーチ活動による受診勧奨を図ることが重要である。

E. 結論CKDステージG3b以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化にむけ、介入すべき医療機関未受診のCKDステージG4, 5の患者の規模を把握することを目的としたクリニカルクエスチョンを解析した。方法論的に正確数の把握は難しいが、CKDステージG4, 5の医療機関未受診者は相当数存在することが予想された。今後も実態の把握を継続しながら、未受診者への具体的対策を検討することが必要と考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

鈴木祐介

1. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:770-7.
2. Suzuki Y, Nakata J, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. *PLOS ONE* 9(2):e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707. eCollection 2014.
3. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(3):481-486.
4. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of

progression to end-stage renal disease in the poor prognosis group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:475-80.

5. Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, Tomino Y. Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. *PLOS ONE*. 9(2):e90558. doi: 10.1371/journal.pone.0090558. eCollection 2014.
6. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, Pang H, Kihara M, Nakata J, Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y. Uncoupling of glomerular IgA deposition and disease progression in lymphoplasia mice with IgA nephropathy. *PLOS ONE*. 9(4):e95365. doi: 10.1371/journal.pone.0095365. eCollection 2014.
7. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLOS ONE*. 9(5):e98081. doi: 10.1371/journal.pone.0098081. eCollection 2014.
8. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahashi A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers. *Int J Nephrol and Renovasc Dis*. 2014;7:409-414.
9. Yamaji K, Suzuki Y, Suzuki H, Satake K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA. *PLOS ONE*. 2014;9(11):e113005. doi: 10.1371/journal.pone.0113005. eCollection 2014.
10. Honjo K, Kubagawa Y, Suzuki Y, Takagi M, Ohno H, Bucy RP, Izui S, Kubagawa H. Enhanced auto-antibody production and Mott cell formation in FcγR-deficient autoimmune mice. *Int Immunol*. 2014;26:659-672. doi: 10.1093/intimm/dxu070. Epub 2014 Jul 3.
11. Kawamura T, Suzuki Y, Tomino Y et al. The Special IgA Nephropat

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

- hy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014, 29(8):1
12. Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Horikoshi S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, Tomino Y Serum under-O-glycosylated IgA1 level is not correlated with glomerular IgA deposition based upon heterogeneity in the composition of immune complexes in IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014, 15:89.
 13. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy-optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015 (in press)
 14. Sonoda Y, Gohda T, Suzuki Y, Omote K, Ishizaka M, Matsuoka J, Tomino Y. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy. *PLoS ONE*. 2015 (in press)
 15. 鈴木祐介、富野康日己：特集「腎臓学 この一年の進歩 2013：腎炎・ネフローゼ症候群」 *日本腎臓学会誌*：56；14-21, 2014
 16. 鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己：「病因に基づくバイオマーカーを用いた IgA 腎症の早期発見・診断・治療の試み」 *Annual Review 腎臓 2015* (in press)
- 2) 学会発表
1. Suzuki Y, Suzuki H, Muto M, Okazaki O, Nakata J, Tomino Y: Pathological role of palatine tonsil in IgA nephropathy, The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014, Tokyo, 2014 (2014. 5. 14)
 2. Muto M, Suzuki Y, Suzuki H, Joh K, Izui S, Huard B, Tomino Y. The pathogenetic role of tonsillar B cell I producing APRIL in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014, Tokyo, 2014 (2014. 5. 14)
 3. Suzuki Y, Yasutake J, Suzuki H, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47th Annual Meeting American Society of Nephrology, Philadelphia, US A, 2014 (2014. 11. 15)
 4. 武藤正浩、鈴木祐介、鈴木仁、出井章三、Bertrand Huard、富野康日己. IgA 腎症の病因における口蓋扁桃の APRIL 産生 B 細胞の役割. 第 111 回 日本内科学会総会, 東京, 2014 (2014. 4. 11)
 5. 鈴木祐介. IgA 腎症惹起性 IgA および免疫複合体産生における口蓋扁桃の役割とその制御 ワークショップ 第 57 回日本腎臓学会学術総会 横浜, 2014 (2014. 7. 4)
 6. 眞野訓、大澤勲、鈴木仁、井尾浩章、鈴木祐介、富野康日己. 腎機能が正常にもかかわらず、血清クレアチニンの著名な高値を認めた 1 例. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京 (2014. 10. 24)
 7. 鈴木祐介. IgA 腎症～新規バイオマーカーを用いた診断・治療選択の可能性～ (よくわかるシリーズ) 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京 (2014. 10. 24)
- 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

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

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)

高血圧診療連携分科会

研究分担者：氏名 長田 太助
所属機関・職名 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門・教授
氏名 長谷部 直幸
所属機関・職名 旭川医科大学・内科学(循環器・呼吸器・脳神経 内科・腎臓)・教授
研究協力者：氏名 藤野 貴行
所属機関・職名 旭川医科大学・内科学(循環器・呼吸器・脳神経 内科・腎臓)・助教

研究要旨 高血圧診療連携分科会ではCKDステージG4以降患者の降圧治療の目標、効果的治療

法の策定を到達目標とした。降圧目標と蛋白尿の有無により治療目標は異なるのかをクリニカルクエスチョン(CQ)として採用し、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G4以降の患者における降圧治療に関するエビデンスは、ステージG3以前少なく、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、降圧療法を実施する上での留意点を抽出し、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。

高血圧診療分科会では、CKDステージG4以降患者への効果的な降圧療法の策定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6月の日本腎臓学会総会、および10月の日本高血圧学会総会の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、クリニカルクエスチョン(CQ)の候補を複数抽出し、さらにそれに対する解説の概略を検討した。

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つが策定された。CQ1:CKDステージG4,5の降圧目標値は?CQ2:CKDステージG4以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか?またCKDステージG4以降の降圧療法においても蛋白尿

の減少をめざすべきか?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など)とともに、平成2年から平成26年10月までに発表されたエビデンスについてPubMed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、十分注意を払ったうえで取り扱いを行った。

C. 研究結果

腎機能が低下しCKDステージG4,5であっても、ステージ3以前のCKD患者と推奨される降圧療法について基本的に大きく変わることはないことが明らかとな

った。糖尿病合併 CKD においては、蛋白尿・アルブミン尿の量によらず、すべての A 区分において、降圧目標は 130/80 mmHg 未満が推奨される。一方、糖尿病非合併 CKD においてはすべての A 区分で降圧目標は 140/90 mmHg 未満を維持するように推奨されるが、A2, A3 区分では糖尿病合併 CKD と同様より厳格に 130/80 mmHg 未満を目指すことが推奨される。高齢者の場合、特に CKD ステージ 4, 5 の場合には過降圧により急速に腎機能低下に陥ることがあるので臨床経過を慎重に追わなければならない。

また今までの報告からステージ 3 以前の CKD において蛋白尿・アルブミン尿の多寡は患者の予後を規定し、降圧治療の際の重要な指標であることが明らかにされてきたが、ステージ G4, 5 でもこれは同様であると考えてよいことが明らかになった。CKD ステージ G4, 5 であっても尿蛋白の合併により腎予後は悪化するので、尿蛋白はなるべく減らすように治療すべきである。

降圧療法の際、レニン・アンジオテンシン系阻害薬が贅用されるが、糸球体内圧の低下等により急激に腎機能が低下する例も散見されるので、高齢者や動脈硬化の進行例などには注意して使う必要がある。CQ1: CKD ステージ G4, 5 の降圧目標値は？糖尿病合併 CKD の降圧目標は、

【推奨グレード B1】すべての A 区分において、130/80 mmHg 未満を推奨する。糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、

【推奨グレード A1】すべての A 区分において、140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

【推奨グレード C1】ただし、A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満をめざすことを推奨する。

【推奨グレード C1】収縮期血圧 110 mmHg 未満の降圧には、重症動脈疾患の合併の有無を評価し、注意深くフォローする。

CQ2: CKD ステージ G4 以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか？また CKD ステージ G4 以降の降圧療法においても蛋白尿の減少をめざすべきか？

【推奨グレード C2】CKD ステージ G4, 5 の腎予後は蛋白尿の合併により悪化する。CKD ステージ G4, 5 例においても蛋白尿の減少をめざすことを推奨する。ただし RA 系阻害薬を用いる際には慎重に投与する必要がある。

各 CQ に解説を加えた。

D. 考察

今回対象となる CKD ステージ G4 以降の患者における、血圧管理目標や蛋白尿が治療の際にどの程度役に立つかに関する直接的エビデンスは少数であり、エビデンスレベ

ルはいずれも C にとどまっている。CKD ステージ 3b に広げても状況は基本的に同じであり、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集積が必要と考える。

患者の原疾患、年齢、血圧日内変動、季節性血圧変動に応じたテーラード降圧治療の重要性が指摘されているが、降圧治療に対する効果の不均一性や RA 系阻害薬の有害事象を予測するマーカーの検討なども今後必要であろう。

E. 結論

糖尿病合併 CKD における降圧目標は、CKD 進行抑制効果および脳卒中を中心とした CV D 抑制効果のバランスを重視し、A 区分にかかわらず 130/80 mmHg 未満を推奨グレード B とした。

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、すべての A 区分において、少なくとも 140/90 mmHg 未満を降圧目標とすることを強く推奨する。一方、糖尿病非合併 CKD でも蛋白尿を合併する場合 (A2, A3 区分) では、推奨グレード C1 ではあるが、より低値の 130/80 mmHg 未満の降圧をめざすことを推奨した。

また CKD ステージ G4, 5 の腎予後は蛋白尿の合併により悪化する。CKD ステージ G4, 5 例においても蛋白尿の減少をめざすことを推奨する。

F. 研究発表

1) 論文発表

- Iwazu Y, Komori S, Nagata D. Change of chylous ascites during low-density lipoprotein apheresis in a patient with idiopathic nephrotic syndrome. *Ther Apher Dial* 2015;19:97-8.
- Sato R, Joh K, Komatsuda A, et al. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. *Clin Exp Nephrol* 2014.
- Morishita Y, Numata A, Miki A, et al. Primary care physicians' own exercise habits influence exercise counseling for patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2014;15:48.

4. Morishita Y, Miki A, Okada M, et al. Exercise counseling of primary care physicians in metabolic syndrome and cardiovascular diseases is associated with their specialty and exercise habits. *Int J Gen Med* 2014;7:277-83.
 5. Morishita Y, Kusano E, Nagata D. Clinical Implication of the Renin-angiotensin-aldosterone Blockers in Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis. *Open Cardiovasc Med J* 2014; 8:6-11.
 6. Morishita Y, Kubo K, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, Nagata D. Positive association of vigorous and moderate physical activity volumes with skeletal muscle mass but not bone density or metabolism markers in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:6 33-9.
 7. Morishita Y, Kubo K, Haga Y, et al. Skeletal Muscle Loss Is Negatively Associated With Single-Pool Kt/V and Dialysis Duration in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2014.
 8. Ito C, Akimoto T, Miki T, Kusano E, Nagata D. Prevalence of colorectal carcinoma in CKD patients in pre-dialysis and during the dialysis introduction period. *Clin Exp Nephrol* 2014.
 9. Ito C, Akimoto T, Kusano E, Nagata D. Microscopic polyangiitis with unilateral adrenal hemorrhage. *Intern Med* 2014;53:2023-4.
 10. Ishikawa M, Nagata D, Nakano N, Kawabata N, Akimoto T, Ishimitsu T. Therapeutic Potency of Febuxostat for Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Pharmacol Clin Toxicol* 2014;2(3):1034-8.
 11. Akimoto T, Yamada T, Shinoda S, Asano Y, Nagata D. Spontaneous spinal epidural hematoma as a potentially important stroke mimic. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014;6:15-20.
 12. Akimoto T, Saito O, Kusano E, Nagata D. Hypoalbuminemia and technetium-99m-labeled human serum albumin scintigraphy. *Intern Med* 2014;53: 1723.
 13. Akimoto T, Otani N, Takeshima E, Saito O, Kusano E, Nagata D. Do we have to perform a renal biopsy? Clinical dilemmas in a case with nephrotic syndrome. *Clin Med Insights Case Rep* 2014;7:67-70.
 14. Akimoto T, Morishita Y, Ito C, et al. Febuxostat for hyperuricemia in patients with advanced chronic kidney disease. *Drug Target Insights* 2014;8 :39-43.
 15. Nakagawa N, Hasebe N et al. Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2014; 2014
 16. Saito T, Hasebe N et al. Cerebral Microbleeds and Asymptomatic Cerebral Infarctions in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Mar 27
- 2) 学会発表
1. 森下義幸, 三木敦史, 岡田麻里, 安藤康宏, 武藤重明, 長田太助, 草野英二: かかりつけ医師の運動習慣はCKD患者への運動指導に影響する. 第57回日本腎臓学会学術総会
 2. 長田太助: 腎臓と高血圧. 第57回日本腎臓学会学術総会
 3. 大谷尚子, 増田貴博, 秋元哲, 本間寿美子, 渡邊裕子, 椎崎和弘, 黒尾誠, 草野英二, 浅野泰, 長田太助: 透析患者の血中Klotho低値は生命予後悪化の危険因子である. 第57回日本腎臓学会学術総会
 4. 長谷部直幸: CKDと呼ばれる高血圧. 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
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

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)

糖尿病診療連携分科会

研究分担者： 氏 名 四方 賢一
所属機関・職名 岡山大学病院新医療研究開発センター
氏 名 和田 隆志
所属機関・職名 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
研究協力者： 氏 名 小寺 亮
所属機関・職名 岡山大学病院新医療研究開発センター
氏 名 原 章規
所属機関・職名 金沢大学医薬保健研究域医学系

研究要旨

糖尿病診療連携分科会では、慢性透析患者を除く糖尿病合併CKDステージG4,5の患者に対するRAS阻害薬および脂質管理の有効性・安全性について検討した。

ACE阻害薬とARBは腎機能低下を抑制するために有効であるが、血清カリウム値の上昇がみられるため、使用には注意が必要であることを示した。

脂質管理について、糖尿病合併CKDステージ時G4,5の患者におけるCVDの発症を抑制し、生命予後の改善が期待されるとともに蛋白尿を減少させるため、スタチンによる脂質管理を推奨することを示した。

糖尿病合併CKDステージG4,5のみを対象とした試験は少なく、今後、該当する患者層を対象にしたエビデンスの構築・集積が必要である。

A. 研究目的

慢性透析患者を除く糖尿病合併CKDステージG4,5の患者に対するRAS阻害薬および脂質管理の有効性・安全性について検討した。

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。

当分科会メンバーで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、討議した。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：糖尿病合併CKDステージG4,5の降圧療法では、RAS阻害薬は有用か？

・CQ2：糖尿病合併CKD4,5の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？

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, 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013などを検証した。また1990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などを利用して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を行った。

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

CQ1である「糖尿病合併CKDステージG4,5の降圧療法では、RAS阻害薬は有用か？」について、推奨を以下のように作成した；ACE阻害薬とARBは、糖尿病合併CKDステージG4,5の患者の腎機能低下を抑制するために有効である。しかしながら、ACE阻害薬およびARBの投与により、血清カリウム値の上昇がみられるため、使用には注意が必要である(グレードC、レベル2)。

CQ2である「糖尿病合併CKD4,5の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？」については、推奨を以下のように作成した；推奨1：糖尿病合併CKD4,5のCVD発症を抑制し、生命予後の改善が期待されるため、スタチンによる脂質管理を推奨する(グレードC、レベル1)。

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

推奨2:糖尿病合併CKD4,5において、スタチンによる脂質管理は蛋白尿を減少させるため推奨する(グレードC、レベル2)。CQ1および2それぞれについて、上記に推奨に関する解説を加えた。また、分科会全体で糖尿病合併CKDの治療や課題について冒頭に解説文を追記した。

D. 考察

糖尿病合併CKDステージD4,5の治療におけるRAS阻害薬と脂質管理の有用性について、2つのCQに対する推奨および解説を作成した。

CQ1について、糖尿病合併CKDステージG4,5のみを対象とした試験は少なく、多くが一部に含まれている試験デザインであった。そのため、CKDステージG4,5の患者を対象としたエビデンスは十分とは言えず、今後、該当する患者層を対象としたエビデンスの構築・集積が必要であると考えられた。

CQ2について、慢性透析患者を除くCKDにおけるスタチンの死亡およびCVD予防のエビデンスは確立されつつある。一方、糖尿病合併CKD、特にCKDステージG4,5における脂質管理の腎および生命予後に及ぼす影響についてはエビデンスに乏しい。今回示したエビデンスについても、糖尿病合併CKD患者に限定しない患者を対象とした大規模臨床試験のサブグループまたはpost hoc解析に基づくものである。CKDにおけるスタチンの長期的安全性についても同様である。このため、糖尿病合併CKDステージG4,5の患者を対象とした脂質管理に関するエビデンスの構築・集積が必要であると考えられた。

E. 結論

糖尿病合併CKDステージG4,5の患者に対するRAS阻害薬および脂質管理の有効性・安全性に関する検討を経て、その有用性について推奨および解説を作成した。糖尿病合併CKDステージG4,5のみを対象とした試験は少なく、今後、該当する患者層を対象としたエビデンスの構築・集積が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Kodera R, Hirota D, Wada J, Kataoka H, Ogawa D, Makino H. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama*. 2014;68(4):235-41.
2. Miyatake N, Shikata K, Makino H,

Numata T. Lifestyle modification is associated with improving estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria in Japanese with proteinuria. *Acta Med Okayama*. 2014;68(1):43-6.

3. Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, Oda K, Miyamoto S, Kajitani N, Hirota D, Ono T, Usui HK, Makino H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan 17;443(3):828-33.
4. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogasawa 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 3 from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol* in press
5. Nakade Y, Toyama T, Furuichi K, Kitajima S, Ohkura N, Sagara A, Shinozaki Y, Hara A, Kitagawa K, Shimizu M, Iwata Y, Oe H, Nagahara M, Horita H, Sakai Y, Kaneko S, Wada T. Impact of kidney function and urinary protein excretion on pulmonary function in Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18, 763-769, 2014
6. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki S, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18, 613-620, 2014
7. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 18, 305-312, 2014
8. Toyama T, Shimizu M, Furuichi 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

Kaneko S, Wada T. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 18, 201-205, 2014

9. 羽田 勝計, 宇都宮 一典, 古家 大祐, 馬場園 哲也, 守屋 達美, 榎 野博史, 木村 健二郎, 鈴木 芳樹, 和田 隆志, 小川 晋, 稲葉 雅章, 菅野 義彦, 重松 隆, 政金 生人, 土谷 健, 本田 佳子, 市川 和子, 幣 憲一郎, 糖尿病性腎症合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定(糖尿病性腎症病期分類改訂)について. 日本透析医学会雑誌 47 巻 7 号 Page415-419. 2014

治療 ~新たな展開~ 第3回くすりと糖尿病学会学術集会 教育講演1 2014年12月2日 アクロス福岡

3. 四方賢一. 糖尿病性腎症と炎症~新規治療薬開発への道~. 第57回日本腎臓学会学術総会 教育セッション2 糖尿病腎症. 2014年7月4日パシフィコ横浜
4. 小寺 亮. GLP-1 受容体作動薬の腎保護作用とその分子機構. 第1回日本慢性疾患重症化予防学会シンポジウム. 2015年2月15日 兵庫医科大学 平成記念会館

2) 学会発表

1. 四方賢一. 腎症に対する薬物療法, 日本糖尿病合併症学会第29回学術集会. シンポジウム3 糖尿病合併症から考える薬物療法. 2014年10月3日 日本都市センターホテル
2. 四方賢一. 糖尿病性腎症の診断と

G. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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

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)

高齢者診療分科会

研究分担者:	氏名	柏原 直樹
	所属機関・職名	川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 教授
	氏名	岡田 浩一
	所属機関・職名	埼玉医科大学 腎臓内科 教授
研究協力者:	氏名	守山 敏樹
	所属機関・職名	大阪大学 保健センター 教授
	氏名	馬場園 哲也
	所属機関・職名	東京女子医科大学糖尿病センター内科 准教授
	氏名	渡辺 裕輔
	所属機関・職名	埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部 講師

研究要旨

高齢者診療分科会では、CKDステージG3b以降の後期高齢患者に対する透析導入を回避するための管理方法の検討が到達目標となる。この中から血圧管理、食事療法、糖尿病管理の目標をクリニカルクエッション(CQ)として策定した。そして既存のガイドラインの検証およびMindS診療ガイドライン2014に沿ったシステムティックレビューを行い、CQに対するステートメントとその推奨度、および解説を作成した。CKDステージG3b以降の患者、特に後期高齢者に関する透析導入回避に関するエビデンスは少なく、今回の検討より浮かび上がったリサーチクエッションに関して、さらなる臨床研究と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、特に今後増加が想定される後期高齢者の患者を対象に、CKDの代表的な進展因子および治療法である高血圧、糖尿病、食事療法に関する透析導入回避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。

高齢者診療分科会では、まず高齢者として後期高齢者を対象とすることとした。これは2013年の新規透析導入患者のうち、男女ともに最も多かった年齢層に相当したからである。そしてCKDステージG3b以降患者の代表的な治療法である血圧管理、食事療法の内のたんぱく質制限、糖尿病における血糖管理の検討が到達目標として挙げられた。

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案と討議が行われ、同年8月26日のコアメンバー会議で最終的なCQが決定された。

当分科会のCQとして、以下の3つが策定された。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? 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? 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?

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CKD診療ガイドライン2013、日本糖尿病学会糖尿病診療ガイドライン2013、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2014、KDIGOの各診療ガイドラインなど)を検証した。また1990年から2014年10月まで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ティックレビューを実施し、ステートメント、解説、アブストラクトテーブルを作成した。

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

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に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、わが国にはそ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ことから、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

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

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要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0.6~0.8g/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る。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

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

- 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 (JSH2014). *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

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

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(CKQ)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、CKQ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(CKQ)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、CKQ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CKQが決定され、当分科会のCKQとして以下の2つが策定された。CKQ1: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? CKQ2: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CKQ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、進行性腎臓病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CKQ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、CKQ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 9.0mg/dL、女性 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の維持と関連した。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):225-31
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 Apher 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

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

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。

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

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解説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。

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

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、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, Hori 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>

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

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

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

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ム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ム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CKD4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?

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

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はなく、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、システム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

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

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準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、クリニカルクエスチョン(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

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

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事は明らかになった。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,

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

- 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. 今日の新移植. 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 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

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

- 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の臨床応用. 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, 小板橋賢一郎, 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 Ts ubakihara, 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-EDT A, 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