

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))

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

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山縣 邦弘

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業）による委託業務として、山縣 邦弘が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I . 委託業務成果報告 (総括)	
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 -----	1
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学・教授	
II . 委託業務成果報告 (業務項目)	
1 . 疫学分科会 -----	10
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	
2 . アウトリーチ分科会 -----	20
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科・准教授	
安田 宜成 名古屋大学大学院医学研究科CKD先進診療システム学・准教授	
3 . 高血圧診療連携分科会 -----	30
長田 太助 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門・教授	
長谷部直幸 旭川医科大学・内科学(循環器・呼吸器・脳神経内科・腎臓)・教授	
4 . 糖尿病診療連携分科会 -----	40
四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター・教授	
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・教授	
5 . 高齢者診療分科会 -----	50
柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 教授	
岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科 教授	
6 . 腎不全保存期診療分科会 -----	60
鶴岡 秀一 日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科 教授	
斎藤 知栄 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師	
7 . CKD腎外合併症対策分科会 -----	70
深川 雅史 東海大学腎内分泌代謝内科・教授	
鶴屋 和彦 九州大学包括的腎不全治療学・准教授	
8 . 医療連携分科会 -----	80
要 伸也 杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 教授	
菅野 義彦 東京医科大学 腎臓内科学 教授	
9 . 透析・移植・医療分科会 -----	90
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・教授	
仲谷 達也 大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学・教授	
中山 昌明 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	
柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科・准教授	
齋藤 和英 新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野・病院准教授	
III . 学会等発表実績 -----	100
IV . 研究成果の刊行物・別刷 -----	120

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）

総括報告

研究代表者：	所属機関	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
	氏名	山縣 邦弘
研究分担者：	所属機関	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 循環医科学専攻血液情報統御学研究分野
	氏名	和田 隆志
	所属機関	旭川医科大学・内科学 （循環器・呼吸器・脳神経内科・腎臓）
	氏名	長谷部 直幸
	所属機関	自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門
	氏名	長田 太助
	所属機関	岡山大学病院新医療研究開発センター
	氏名	四方 賢一
	所属機関	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
	氏名	柏原 直樹
	所属機関	埼玉医科大学医学部腎臓内科
	氏名	岡田 浩一
	所属機関	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
	氏名	中山 昌明
	所属機関	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科
	氏名	西 慎一
	所属機関	聖マリアンナ医科大学腎臓内科学
	氏名	柴垣 有吾
	所属機関	大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教室
	氏名	仲谷 達也
	所属機関	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野
	氏名	齋藤 和英
	所属機関	東海大学腎内分泌代謝内科
	氏名	深川 雅史
	所属機関	九州大学包括的腎不全治療学
	氏名	鶴屋 和彦
	所属機関	日本医科大学・腎臓内科
	氏名	鶴岡 秀一
	所属機関	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
	氏名	斎藤 知栄
	所属機関	杏林大学・第一内科学（腎臓・リウマチ膠原病内科）
	氏名	要 伸也
	所属機関	東京医科大学・腎臓内科学分野
	氏名	菅野 義彦
	所属機関	金沢医科大学医学部腎臓内科学
	氏名	横山 仁
	所属機関	福島県立医科大学医学部慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座
	氏名	旭 浩一
	所属機関	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学
	氏名	鈴木 祐介
	所属機関	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓・糖尿病(CKD)先進診療システム学寄附講座
	氏名	安田 宜成

研究要旨

本研究では、慢性腎臓病（CKD）の中でも腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降、腎代替療法導入までの患者を対象として、これまでのCKDに関するガイドラインとは一線を画した、より明確かつ具体的な透析導入進展予防ならびに適切な腎代替療法の選択に関する診療ガイドラインの作成を行った。日本腎臓学会をはじめとして、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本臨床腎移植学会、日本透析医学会との連携のもと、多角的な見地から人工透析への進展防止、適切な腎代替療法選択のための指針をまとめた。

これまでのガイドラインの検証やシステムティックレビューを行うことにより、エビデンスレベルの低い項目が大半であることが判明した。今後は新たな臨床研究・介入方法を、適切なデザインにより実施することで、良質なエビデンスの創生を図ることが求められている。今後ガイドラインの医療の質の検証や新たなエビデンスの集積を行うことで、さらにガイドラインの改訂をはかることが次の目標である。

A. 研究目的

本研究では、慢性腎臓病（CKD）の中でも腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者を対象とした、原疾患、悪化因子についての多角的な見地から、日本腎臓学会および、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本臨床腎移植学会、日本透析医学会との連携のもと、人工透析への進展防止、適切な腎代替療法選択のための指針を作成することを目的とする。

B. 研究方法

- ・全ての研究総括者、研究分担者、研究協力者に、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに関する講習を受講できるよう平成26年8月9日、講師に聖路加国際病院の福井次矢先生、平成26年10月3日と10月24日に、講師に京都大学中山健夫先生を招聘し開催した。
- ・平成26年4月より診療ガイドライン作成のための体制を構築した。このため研究期間内に体制毎の会議を複数回開催し、研究の方針の確認、進捗状況の確認および討議を行った。
- ・平成26年5月にCKDステージG3b以降の患者を対象とした診療の到達目標を各テーマ別に設定した。
- ・平成26年秋までに、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2014に準じてそれぞれクリニカルクエスチョン（CQ）、文献検索とシステミックレビューを実施し、推奨、説明を作成し、平成27年1月までにガイドラインとしてまとめ上げ編集を行った。
- ・平成27年1月に、本研究への関連学会の協力を要請し、作成したガイドラインへの意見をいただき、ガイドラインへ反映させた。
- ・平成27年3月までに作成したガイドラインを公表、出版する。

（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

平成26年5月16日に第1回全体会議を開催し、研究総括者及び研究分担者、研究協力者が集まり、本年度の研究事業の業務計画と今後の進め方について説明を行った。

研究総括者により各分科会の具体的到達目標（Scope）（表1）が呈示され、研究分担者、研究協力者はそれぞれ分科会に分かれ、各分科会でその到達法が議論された。また研究実施体制が承諾された（図1）

平成26年7月5日第1回コアメンバー会議においてMinds診療ガイドライン作成マニュアル2014に準じて、診療ガイドライン作成担当組織と編集方針の確認を行った。

さらに関連学会理事会から図1の如く担当者が推薦された。

8月9日のMinds講習会後に、第2回全体会議を開催し、各分科会のテーマから人工透析への進展防止、適切な腎代替療法選択のためのクリニカルクエスチョン（CQ）をそれぞれ複数題あげていただき、全体会議で各CQに対して討議が行われた。その後メール等で意見交換を行い、平成26年8月29日に第2回コアメンバー会が開かれ、討議の結果最終的に表2の如くCQが決定した。

以上のCQについて、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、また平成26年10月までに新たに発表されたエビデンスについて検索を実施し、各分科会でシステムレビューのもとCQとその推奨、説明文の作成を行った。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、各分科会で作成されたCQとその推奨、解説、説明文について発表があり、討議、修正点の確認が行われた。

平成26年12月末までにここで作成された原稿の校正が行われた。

平成27年1月に関連学会の担当者へ原稿査読をいただきコメントをいただいた。同年1月31日の第3回コアメンバー会議、2月15日に第4回全体会議を開催し、最終版として診療ガイドラインを完成させた。成果物は3月末までに公表、出版する。

D. 考察

本研究では、慢性腎臓病（CKD）の中でも腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降、腎代替療法導入までの患者を対象とした診療ガイドラインを作成することで、これまでのCKDに関するガイドラインとは一線を画した、より明確かつ具体的な透析導入進展予防ならびに適切な腎代替療法の選択に関する診療ガイドラインが作成された。

CKDの原因は原発性腎疾患にとどまらず、糖尿病、高血圧、動脈硬化による二次性腎疾患が多く、末期慢性腎不全に到達後の腎代替療法の選択においても、血液透析、腹膜透析、腎移植とそれぞれ異なり、さらに近年はCKD患者の高齢化も問題となっている。このように慢性腎臓病の診療には、腎臓学会にとどまらず、各関連学会が関与し、学会横断的な体制作りにより、適切なガイドラインを作成することが医療従事者のため、さらには患者のためにも必須である。また今回のガイドライン作成工程において、これまでのガイドラインの検証やシステムティックレビューを行うことにより、エビデンスレベルの低い項目が大半であることが判明した。これらは新たな臨床研究・介入方法を、適切なデザインにより実施することで、良質なエビデンスの創生を図ることが求められている。このような中で、今後5年後、10年後のCKD重症化予防の進歩につながる調査・研究として継続、今回のような他領域横断的な診療ガイドラインの更新作業を継続実施することで国民の健康やQOL保持ならびに医療費抑制効果が実現されることが期待される。

以下に今回の研究の自己評価を記載する。

1) 達成度について

平成27年1月の時点で、診療の到達目標を示し、各テーマ別に分科会を設立して、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2014に準じてそれぞれクリニカルクエスチョン（CQ）、推奨、説明を各分科会で作成し、ガイドラインとしてまとめ上げ編集まで到達

できた。

現在は各学会理事会への提出、修正を受け、平成27年3月までにガイドラインの出版に向けて準備を進めており、診療ガイドラインの公表が可能な状況である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

CKDの進行例の診療においては原疾患、悪化因子が多岐にわたり、進行した場合の腎代替療法も多岐にわたっており、内科系、外科系、泌尿器兼の診療科の関与があり、従来の学会単位でのガイドラインでは網羅しきれず、スムーズな連携も困難となる場合が見受けられる。本研究では多くの診療科と協同し、国内の各関連学会とも連携し、これまでにない横断的なCKDのガイドラインが作成された。対象をCKDステージG3b以降に限定したことで、これまでのCKDに関するガイドラインとは一線を画した、より明確かつ具体的な透析導入進展予防ならびに適切な腎代替療法の選択に関する管理目標の設定と治療方法の確立が可能となった。

CKDステージG3b以降に対する診療システムが透析導入進展予防に与える効果は国際的にも注目され、今後に向けて、この日本でのCKDステージG3b以降に対する診療システムを海外の診療システムと、医療経済面や患者QOLなどの点から比較検討を行うことにより、日本の診療システムの質の評価を国際的な見地から行うことが可能となる。

3) 今後の展望について

今回作成したガイドラインに対して、実際の診療現場でどのくらい実践され、診療に向上しているか、医療の質を評価するQuality Indicator(QI)指標をもとにその実施率の評価を行う。

さらに新たなエビデンスの集積に向けて疫学的見地、医療経済面から検証を実施し、新たな臨床研究、介入方法の提案を行っていく。

4) 研究内容の効率性について

今回の診療ガイドライン作成にあたり、多くの診療科の専門医ならびに関連学会が円滑に連携して臨むことが出来たため、各科横断的なガイドラインの検証が可能となった。

一方、実質数ヶ月という短い研究期間で、診療ガイドライン作成の体制構築から、診療ガイドラインを完成させるのは困難をきわめた。そのため新たなエビデンスの集積が不十分で、システムティックレビューも十分ではなかった。

治療目標についても、学会間の調整に十分な時間を費やすことが不可能であり、具体性、エビデンスとも十分に満足のいくも

のとは言えないものであった。

今回の研究期間内では、CKDステージG3b以降の診療において、良質なエビデンスによる研究成果による項目が非常に少ないことが明らかとなった。具体的には高度腎機能障害例や高齢者の降圧目標が不明確であり、収縮期血圧110mmHg未満までの降圧目標の安全性についてのエビデンス、CKD G3b以降のRAS阻害薬による抗蛋白尿効果が腎予後に与える影響、糖尿病でCKD G3b以降の血糖コントロール目標が無いこと、腎予後ならびに生命予後を改善する血糖管理目標がないこと。高齢者のCKD G3b以降患者においては、降圧管理目標が明らかでないこと、後期高齢者や超高齢者における透析の導入・非導入に関する国内のコンセンサスがいないこと、など多くの問題点が明らかとなった。

以上より、今後のガイドラインの改訂や新たなエビデンスの集積に向けた方向性が明確となった。

E. 結論

腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者を対象とした、多角的な見地から各関連学会と連携した横断的な診療ガイドラインの策定を行った。

今回の研究をふまえて、今後ガイドラインの医療の質の検証や新たなエビデンスの集積を行うことで、さらにガイドラインの改訂をはかることが次の目標である。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Nagai K, Yamagata K. Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method. Clin Exp Nephrol. 2014 in press
2. 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. 2014 May 13
3. Kondo M, Yamagata K, Hoshi S, 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
4. Ebihara I, Hirayama K, Nagai M, Koda M, Gunji M, Okubo Y, Katayama T, Sato C, Usui J, Yamagata K, Kobayashi M. Soluble vascular endothelial-cadherin levels

- in patients with sepsis treated with direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column. Ther Apher Dial. 2014 Jun;18(3):272-8
5. 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
 6. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol. 2014;39(5):449-58.
 7. Morito N, Yoh K, Ojima M, Okamura M, Nakamura M, Hamada M, Shimohata H, Moriguchi T, Yamagata K, Takahashi S. Overexpression of Mafk in Podocytes Protects against Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2014, Nov;25(11):2546-57
 8. Narimatsu Y, Kuno A, Ito H, Kajihira H, Kaneko S, Usui J, Yamagata K, Narimatsu H. IgA nephropathy caused by unusual polymerization of IgA1 with aberrant N-glycosylation in a patient with monoclonal immunoglobulin deposition disease. PLoS One. 2014 Mar 20;9(3):e91079.
 9. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric Castleman's Disease and End-Stage Renal Disease. Ther Apher Dial. 2014 Apr;18(2):210-1.
 10. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurohashi 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. Mar;233(1):260-7.
 11. Nagai K, Saito C, Yamagata K. Birth weight and end-stage diabet

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

- icnephropathy in later life: a Japanese multicenter study. *The Jpn Apher Dial.* 2014 Feb;18(1):111-2.
12. 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 3 from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol* in press
 13. Kitajima S, Furuichi K, Sakai N, Sagara A, Shinozaki Y, Toyama T, Iwata Y, Shimizu M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Relapse and its remission in Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol* in press
 14. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Oghara S, Yorioka N, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol* in press
 15. Fujimi A, Kamihara Y, Kanisawa Y, Hashimoto A, Nakajima C, Hayasaka N, Uemura N, Okuda T, Minami S, Iyama S, Takada K, Sato T, Hara A, Iwata Y, Furuichi K, Wada T, Kato J. Anti-erythropoietin receptor antibody-associated pure red cell aplasia accompanied by Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia in a patient with T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma. *Int J Hematol* in press
 16. 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
 17. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, 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
 18. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Research & Therapy* 16, R156, 2014
 19. 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
 20. Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 18, 201-205, 2014
 21. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 16, R101, 2014
 22. Iwata Y, Furuichi K, Hashimoto S, Yokota K, Yasuda H, Sakai N, Kitajima S, Toyama T, Shinozaki Y, Sagara A, Matsushima K, Kaneko S, Wada T. Pro-inflammatory/Th1 gene expression shift in high glucose stimulated mesangial cells and tubular epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 443, 969-974, 2014

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

23. Takahashi F, Hasebe N et al: Monitoring with serum SP-A, SP-D and KL-6 in a patient with interstitial pneumonia complicated with ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol Case Rep* 3:5-9, 2014.
24. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2013. *Clin Exp Nephrol* 18: 339-431, 2014.
25. Izawa K, Hasebe N et al. Impaired Glutathione Redox System Paradoxically Suppresses Angiotensin II-Induced Vascular Remodeling. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9:e108115
26. Kabara M, Hasebe N et al. Immortalized multipotent pericytes derived from the vasa vasorum in the injured vasculature. A cellular tool for studies of vascular remodeling and regeneration. *Lab Invest*. 2014 Oct 20. [Epub ahead of print]
27. 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 Sep 4. [Epub ahead of print]
28. Kawabe J, Hasebe N. Role of the vasa vasorum and vascular resident stem cells in atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2014. [Epub 2014 Mar 5]
29. Shimamoto K, Hasebe N et al. 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*. 2014; 37(4):253-387
30. Saito T, Hasebe N et al. Cerebral Microbleeds and Asymptomatic Cerebral Infarctions in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Mar 27 [Epub ahead of print]
31. Maruyama K, Hasebe N et al. Successful percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of renovascular hypertension with an atrophic kidney. *Heart Vessels*. 2014 Jan 3. [Epub ahead of print]
32. Asanom, Hasebe N et al. Nerve growth factor stimulates regeneration of perivascular nerve, and induces the maturation of microvessels around the injured artery. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 443(1):150-5.
33. Akimoto T, Saito O, Kusano E, Nagata D. Hypoalbuminemia and technetium-99m-labeled human serum albumin scintigraphy. *Intern Med* 2014;53: 1723.
34. 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.
35. 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* 2014.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Komada T, Usui F, Shirasuna K,

- et al. ASC in renal collecting duct epithelial cells contributes to inflammation and injury after unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol* 2014;184:1287-98.
43. 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;46:633-9.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Morishita Y, Yoshizawa H, Watanabe M, et al. siRNAs targeted to Smad4 prevent renal fibrosis in vivo. *Sci Rep* 2014;4:6424.
48. Onishi A, Akimoto T, Morishita Y, et al. Peritoneal fibrosis induced by intraperitoneal methylglyoxal injection: the role of concurrent renal dysfunction. *Am J Nephrol* 2014;40:381-90.
49. Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Koderia 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.
50. 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.
51. Nakamura A, Shikata K, Nakatou T, Kitamura T, Kajitani N, Ogawa D, Makino H. Combination therapy with an angiotensin-converting-enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist ameliorates microinflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2013 Mar 18;4(2):195-201
52. 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*, 2014 in press
53. 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. Japanese Journal of Hypertension*. 32(10):2054-2063,2014
54. Ando K, Nitta K, Rakugi H, Nishizawa Y, Yokoyama H, Nakanishi T, Kashihara N, Tomita K, Nangu M, Takahashi K, Isshiki M, Shimomura 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
55. 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, Shimomura T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuc

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

- hihashi 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
56. Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, Ioriya 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
57. 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)
58. 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)
59. 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
60. H. Suzuki, H. Hoshi, T. Inoue, T. Kikuta, H. Takane, T. Takenaka, Y. Watanabe, H. Okada, and Y. Kimura. *Adv Perit Dial* 30:31-35, 2014
61. 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 glycosylated albumin. *Adv Perit Dial* 30:75-82, 2014
62. Yugo Shibagaki, Iwao Ohno, Tatsuho Hosoya, Kenjiro Kimura. Safety, efficacy, and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertension Research Advance online publication*,2014
63. Nozawa M, Ohzeki T, Tamada S, Hongo F, Anai S, Fujimoto K, Mikai T, Nakatani T, Fukasawa S, Uemura H. Differences in adverse event profiles between everolimus and temsirolimus and the risk factors for non-infectious pneumonitis in advanced renal cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology* 2014 10(25) in press
64. 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 92-97
65. Uchida J, Iwai T, Kabei K, Machida Y, Kuwabara N, Naganuma T, Kimada N, Nakatani T. Effects of conversion from a twice-daily tacrolimus to a once-daily tacrolimus on glucose metabolism in stable kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2014 46 532-536.
66. Ishikawa S, Tasaki M, Imai N, Ikeda M, Kasahara T, Sekijima M, Tomita Y, Nakagawa Y, Saito K, Nishiyama T, Takahashi K. Laparoscopic fenestration for a symptomatic lymphocele in renal graft after living-donor kidney transplantation. *Nihon Hinyokikagaku Gakkai Zasshi.* 2014 Jul;105(3):139-43.
67. 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):437-41. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.10.052.
68. 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 Jul;46(7):1441-6. doi: 10.1007/s11255-014-0655-8. Epub 2014 Feb 13.
69. 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 pat

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

- ients on maintenance renal replacement therapy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 135-143.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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 confoundings. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(6): 979-987.
74. 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* 37: 993-998, 2014
75. 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 triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis* 233: 260-267, 2014
76. 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*, 2014 [Epub ahead of print]
77. 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
78. 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.
79. 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
80. Higo S, Shimizu A, Masuda Y, Nagasaka S, Kajimoto Y, Kanzaki G, Fukui M, Nagahama K, Mii A, Kaneko T, Tsuruoka S. Acute graft-versus-host disease of the kidney in allogeneic rat bone marrow transplantation. *PLoS One*. 2014 Dec 26;9(12)
81. 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.
82. 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 m

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

- anagement and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:525-57.
83. 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.
84. 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.
85. 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]
86. Wada T, Hirayama T, Hibino Y, Fukuhara Y, Kanno Y. Malnutrition as cause of hypomagnesemia. *Kidney Int*. 2014;86(4):856
87. Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
88. Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Dec 13. [Epub ahead of print]
89. Yonekura Y, Goto S, Sugiyama H, Kitamura H, Yokoyama H, Nishi S. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. *Clin Exp Nephrol* 2014 Jun 11. [Epub ahead of print]
90. Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
91. Yamada Y, Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamazaki M, Honda R, Yokoyama H, Kakuma T. Different association of cigarette smoking with GFR estimated from serum creatinine and that from serum cystatin C in the general population. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Nov 19. [Epub ahead of print]
92. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Yokoyama H, Makino H, Matsuo S. Effects of serum albumin and glycated albumin levels on performance of the Japanese GFR equation based on serum cystatin C. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Oct 4. [Epub ahead of print]
93. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Yokoyama H, Makino H, Matsuo S. Serum albumin, but not glycated albumin was a potent factor affecting the performance of GFR equation based on serum creatinine. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Jun 7. [Epub ahead of print]
94. Kitajima S, Furuichi K, Sakai N, Sagara A, Shinozaki Y, Toyama T, Iwata Y, Shimizu M, Yokoyama H, Kaneko S, Wada T. Relapse and its remission in Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Jun 24. [Epub ahead of print]
95. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T. Immediate t

- herapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Jun 17. [Epub ahead of print]
96. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(5):784-94.
97. 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*. 2014; 18:305-12.
98. Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Kurose N, Kojima K, Toga H, Yokoyama H. A case of IgG4-related kidney disease complicated by eosinophilic lung disease. *CEN Case Rep* DOI 10.1007/s13730-014-0160-z
99. Ando K, Nitta K, Rakugi H, Nishizawa Y, Yokoyama H, Nakanishi T, Kashiwara N, Tomita K, Nangaku M, Takahashi K, Isshiki M, Shimomura 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*. 2014; 11:897-904.
100. Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int*. 2014; 85:641-8.
101. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. *Clin Exp Nephrol* (in press)
102. 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 Aug 24 [Epub ahead of print]
103. 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]
104. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014
105. 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 in press)

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

106. 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 in press)
107. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: A Population-based cross-sectional study. *PLoS One* 9: e108718, 2014
108. Kamei K, Konta T, Hirayama S, 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* 29: 2286-2292, 2014
109. 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.
110. Suzuki Y, Nakata J, Hitoshi Suzuki, Daisuke Sato, Tatsuya Kanou, Hiroyuki Yanagawa, Keiichi Matsuzaki, Satoshi Horikoshi, Jan Novak, Yasuhiko Tomino. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. (1st and 2nd authors equally contributed to this paper.) *PLoS ONE* 9(2): e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707. eCollection 2014.
111. 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.
112. 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 alymphoplasia mice with IgA nephropathy. *PLoS ONE.* 9(4):e95365. doi: 10.1371/journal.pone.0095365. eCollection 2014.
113. 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.
114. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata 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 30;7:409-414.
115. 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 19;9(11):e113005. doi: 10.1371/journal.pone.0113005. eCollection 2014.
116. 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* 2014 (in press)
117. 澤田潤、長谷部直幸 他: 当院の脳血管障害と悪性腫瘍の合併症例に関する検討。 *脳卒中* 36(5):327-332, 2014
118. 坂本央、長谷部直幸 他: 心臓突然死予知への挑戦 非虚血性心筋症におけるMRI遅延造影域と12誘導ホルター心電図解析によるTWAの局在との関連 *心電図* 34(Suppl.2):S-2-34, 2014
119. 平井俊浩、長谷部直幸 他: Bare metal stentと超遅発性ステント血栓症 *心臓* 46(8):1136-1142, 2014

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

120. 柏原直樹、桑原篤憲、藤本壮八：ガイドラインにみる腎と高血圧 JNC8 腎と透析. 77(4):512-517,2014
121. 柏原直樹：CKDでの血管病変進展機序：(1)RA系と高血圧 血管医学. 15(3):243-251,2014
122. 藤本壮八、桑原篤憲、柏原直樹：保存期腎不全の血圧管理腎・高血圧の最新治療. 3(3):135-142,2014
123. 柏原直樹、藤本壮八：CKDにおける高血圧治療法：エビデンスに基づく降圧目標設定 血圧. 21(6):502-506,2014
124. 柏原直樹、佐藤稔：慢性腎臓病の基盤病態としての腎内微小血行動態異常-in vivo imaging技術を用いた解析- Medical Science Digest. 40(4):170-173,2014
125. 岡田浩一：臓器の線維化とその治療. 腎臓の線維化とその治療. 日内会誌 103:2176-2182, 2014
126. 深川雅史：日本のガイドラインと世界のガイドライン(6):CKD-MBD, 医学のあゆみ [第5土曜特集] 腎臓病のすべて. 2014; 249(9): 830-834.
127. 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.
128. 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
129. 鈴木 芳樹, 木村 健二郎, 古家 大祐, 湯澤 由紀夫, 鶴屋 和彦, 菅野 義彦, 石倉 健司, 猪股 茂樹, 中尾 俊之, 加藤 明彦, 水野 文夫, 石川 祐一, 堀江 重郎, 守山 敏樹, 小尾 佳嗣, 濱田 陸, 貝藤 裕史, 石塚 喜世伸, 小椋 雅夫, 上村 治, 津下一代, 若井 建志, 日本腎臓学会, 慢性腎臓病に対する食事療法基準作成委員会, 慢性腎臓病に対する食事療法基準作成委員会/小児ワーキンググループ, 適正体重に関する検討ワーキンググループ. 慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版. 日本腎臓学会誌56巻5号 Page553-599. 2014
130. 中尾 俊之, 菅野 義彦, 長澤 康行, 金澤 良枝, 秋葉 隆, 佐中 孜, 渡 邊 有三, 政金 生人, 友 雅司, 平 方 秀樹, 秋澤 忠男, 水口 潤, 日本透析医学会学術委員会ガイドライン作成小委員会栄養問題検討ワーキンググループ. 慢性透析患者の食事療法基準. 日本透析医学会雑誌47巻5号 Page287-291.2014
131. 坂本 香織, 神田 英一郎, 平山 智也, 松本 芳博, 中島 啓, 宗雪 年孝, 渡邊 早苗, 菅野 義彦. 健常若年女性におけるたんぱく質摂取量を推定する根拠としての蓄尿と随時尿の比較. 日本臨床栄養学会雑誌36巻1号 Page34-39.2014
132. 佐藤博, 杉山 斉, 横山 仁：日本におけるネフローゼ症候群の疫学. 日本腎臓学会誌56(4):464-470, 2014.
133. 横山 仁：日本における腎臓病の疫学. 医学のあゆみ249(9):751-756,2014.
134. 横山 仁, 杉山 斉, 佐藤博：ネフローゼ症候群の疫学・予後：成人. 腎と透析76(6):781-785, 2014.

学会発表

1. T. Kusano, T. Inoue, K. Sugiyama, H. Okada. Multigenerational Adaptation of the Renal Fibrogenic Response in Mice. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2014
2. T. Inoue, T. Kusano, H. Amano, K. Sugiyama, H. Suzuki, H. Okada. A Module IV-Defective CCN2 Mutant and Module IV-Derived Decoy Peptides Attenuate Renal Fibrogenesis. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2014
3. 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.. 51st European Dialysis and Transplant Association Congress. 2014.06.01 Amsterdam, Netherland
4. Kuratsukuri K, Naganuma T, Nakatani T. Chronic kidney disease(CKD) and erectile dysfunction(ED). The 9th Japan-ASEAN Conference on Men's Health and Aging. 2014. 05.31 Ulaanbaatar, Mongolia
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

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

- ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab. World Transplant Congress 2014. 2014.07.27 San Francisco, USA
6. Uchida J, Iwai T, 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. World Transplant Congress 2014. 2014.07.28 San Francisco, USA
 7. Kazuhide Saito, Atsushi Aikawa, Shi Takahara, Kota Takahashi, et al. Present status of ABO incompatible kidney transplantation in Japan-Lessons From More than 2,400 cases to Date- World Transplant Congress (WTC) 2014 San Francisco, CA. 7/31/2014
 8. Kazuhide Saito, Kota Takahashi. The role of Rituximab in ABO incompatible Kidney Transplantation in Japan. ASN Kidney Week 2014 Philadelphia, PA. 11/14/2014
 9. 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>
 10. 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>
 11. 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
 12. Yatabe J, Yatabe MS, Takano K, Asahi K, Terawaki H, Nomaki K, Nakazawa K, Nakayama M, Watanabe T: Potassium Restriction and Dietary Satisfaction Are Associated with Quality of Life in Patients on Dialysis. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014
 13. 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
 14. 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
 15. Hirayama A, Sato H, Kamei K, Ichikawa K, Konta T, Fujimoto S, Moriyama T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Blood Pressure and Change of Renal Function in a Community-Based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. ASN Kidney Week 2014, Philadelphia, 2014
 16. Yusuke Suzuki, Hitoshi Suzuki, Masahiro Muto, Keiko Okazaki, Junichiro Nakata and Yasuhiko Tomino. "Pathological role of palatine tonsil in IgA nephropathy." in IgAN basic symposium Asian Pacific Congress of Nephrology 2014, May 15, 2014
 17. 大谷尚子、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 2014
 18. 伊藤千春、長田太助. 当院導入CKD患者の悪性腫瘍合併についての検討. 第57回日本腎臓学会学術総会 2014
 19. 森下義幸、長田太助. 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 2014
 20. 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
 21. 四方賢一. 糖尿病性腎症の診断と治療 ~新たな展開~ 第3回くすりと

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

- 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
22. 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
23. 草野 武，井上 勉，中元 秀友，鈴木洋通，岡田 浩一．マウスUUOモデルを用いた腎線維化に対する遺伝的適応．第57回日本腎臓学会学術総会
24. 天野 博明，伊藤 悠人，岡山 美香，内田 幸助，菊田 知宏，井上 勉，鈴木 洋道，岡田 浩一．CKD患者におけるバソプレシン2型受容体拮抗薬トルバプタンの利尿効果の指標 当院における9症例の検討．第57回日本腎臓学会学術総会
25. 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
26. 井上 勉，Luo Yankun，草野 武，杉山 圭，大野 洋一，鈴木 洋通，岡田 浩一．IgA腎症における2種類の全節性糸球体硬化像に関する検討．第57回日本腎臓学会学術総会
27. 岡田 浩一，井上 勉，小澤 栄人．機能的イメージングの腎疾患病態解明、臨床への応用 Functional-MRIを用いた腎線維化と虚血の非侵襲的評価．第57回日本腎臓学会学術総会
28. 齋藤和英：日本泌尿器科学会総会 卒後教育プログラム 講演．第11章 腎不全・腎移植：拒絶反応の診断と治療．II．拒絶反応の病理診断：移植腎生検手技と病理所見について．2014年4月．神戸市
29. 齋藤和英：先行的腎移植の実際と今後の展望．日本透析医学会 学会・委員会企画5．腎不全総合対策委員会報告(GI-05-3)2014年6月．神戸市
30. 酒井謙、齋藤和英：「コンセンサスカンファレンス：すべてのCKD患者に向けた腎性貧血ガイドラインの改訂」日本透析医学会 学会・委員会企画7．学術委員会ガイドライン作成委員会(GI-07-6)腎移植における腎性貧血治療 2014年6月神戸市
31. 中川由紀、齋藤和英、池田正博、田崎正行、高橋公太：わが国における献腎移植ドナーの基準と限界点の検討．日本移植学会 臓器横断的シンポジウム6 マージナルドナーの基準と限界点．2014年9月東京都
32. 中川由紀、池田正博、田崎正行、齋藤和英、相川厚、菊池雅美、高橋公太：献腎移植におけるドナー年齢・レシピエント年齢による予後の検討～東日本支部症例～ 日本移植学会 ワークショップ2 高齢者の腎移植の限界と挑戦．2014年9月東京都
33. 齋藤和英：免疫抑制療法におけるエベロリムスの最適化を目指した試み．腎移植におけるエベロリムス/テララーメイド免疫抑制療法．日本移植学会 ランチョンセミナー8．2014年9月東京都
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 要 伸也：メタボリックシンドロームと腎．日本腎臓学会東部学術集会 よくわかるシリーズ16、東京、2014.10.25.
38. 岡田 知也，菅野 義彦．慢性腎臓病(CKD)患者における家庭血圧の1機会2回測定の実際．第37回日本高血圧学会総会．横浜．2014
39. 恩田 理恵，坂本 香織，伊澤 由香，香野 日高，榎藤 麻子，菅野 義彦，中川 健．腎移植患者の移植前後の身体状況および食生活状況に関する検討．第36回日本臨床栄養学会総会．東京．2014
40. 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回宮城長岡CKD研究会，仙台，2014年11月
41. 旭浩一：CKDに関わる生活習慣(病)：わが国の疫学・臨床研究から(1)健診コホート 特定健診データ解析．第57回日本腎臓学会学術総会 サテライトシンポジウム「生活習慣と腎疾患」，福島，2014年7月
42. 旭浩一：一般住民の血圧とCKDリスク．STOP HYPERTENSION Forum in 福島，福島，2014年7月
43. 渡辺毅、旭浩一：特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的なCKD地域医療連携システムの制度設計：第57回日本腎臓学会学術総会，横浜，

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

2014年7月

44. 旭浩一、渡辺毅：特定健診データから見たCKD発症・進展の要因. 第57回日本腎臓学会学術総会，横浜，2014年7月

（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

G . 知的所有権の出願・登録状況

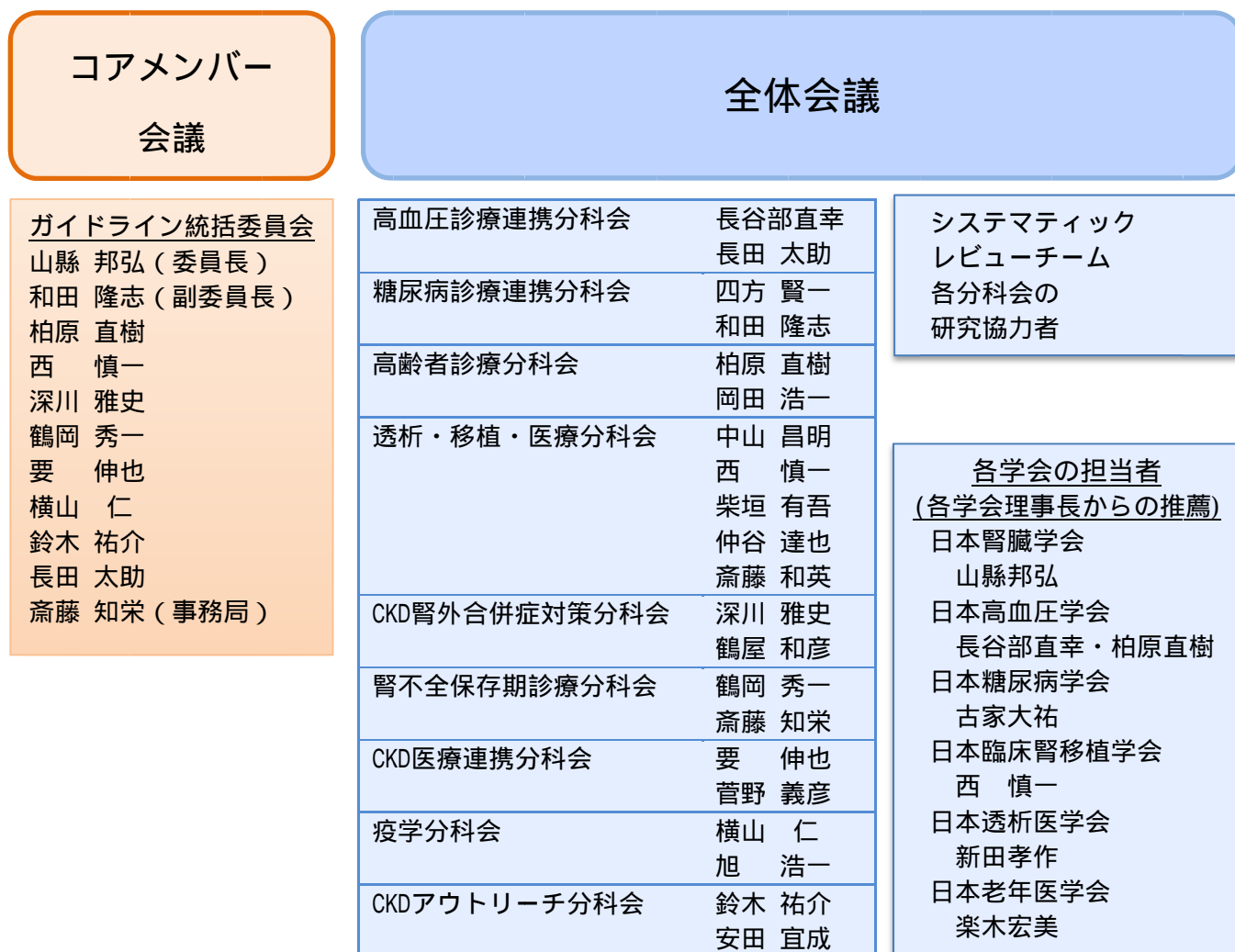
厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

表1 各分科会の到達目標（Scope）

高血圧診療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の降圧目標値、血圧測定法、降圧薬選択法
糖尿病診療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の血糖・血圧管理目標値、血糖降下薬の選択法、糖尿病による合併症の管理法
高齢者診療分科会	老化・高齢化 CKD ステージ G3b 以降患者の治療目標、治療方法の設定、高齢化社会を反映した腎疾患診療システムの構築を呈示
透析・移植・医療分科会	腎、透析、移植専門医間の連携システムの構築と、CKD ステージ G3b 以降患者の治療選択法、説明～開始時期、指導時期の提言
CKD腎外合併症対策分科会	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
腎不全保存期診療分科会	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）
CKD医療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者への治療におけるコメディカル（管理栄養士、看護師、薬剤師、その他）の役割の明確化、管理目標の具体策の設定、非腎臓専門医、かかりつけ医の役割の明確化
疫学分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の原疾患、患者数、予後の検討
CKDアウトリーチ分科会	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

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

図1 ガイドライン作成のプロセスと体制



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

表2 各分科会のクリニカルクエスチョン

高血圧診療連携分科会	CQ1: CKDステージG3b以降の降圧目標値は？
	CQ2: CKDステージG3b以降の降圧療法でタンパク尿の有無を重視すべきか？
糖尿病診療連携分科会	CQ1: 糖尿病合併CKDステージG3b以降ではRAAS阻害薬は有用か？
	CQ2: 糖尿病合併CKDステージG3b以降の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？
高齢者診療分科会	CQ1: 高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b以降への降圧療法は、末期腎不全への進展、心血管合併症を抑制し、生命予後を改善するか？
	CQ2: 後期高齢者CKDステージG3b以降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以降におけるHbA1c < 8%への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？
透析・移植・医療分科会	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。
CKD腎外合併症対策分科会	CQ1: CKDステージG3b以降患者における抗血小板薬の使用は、心血管イベントの発症予防に有用か？
	CQ2: CKDステージG3b以降患者の高リン血症に対してリン吸着薬を使うべきか？
腎不全保存期診療分科会	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？
CKD医療連携分科会	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: CKDステージG3b以降の診療において、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？
疫学分科会	CQ1: 我が国におけるCKDステージG3b以降患者の高齢者と若年・中年における基礎疾患は何か？
	CQ2: 我が国におけるCKDステージG3b以降患者における予後：CVDによる死亡は増加するのか？
CKDアウトリーチ分科会	CQ1: アウトリーチすべきCKDステージG3b以降の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？

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
BUN	25.51	4.56	22.90	3.75	.108
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
wBC (/mm ³ /1.73m ²)	17.11	7.86	17.05	7.81	.752
血球凝縮値(Hct)	4.40	1.30	4.28	1.13	.001
血尿酸値(μmol/L)	3.26	0.83	2.99	0.82	.000
血尿酸/クレアチニン比(μmol/gCr)	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 (%)	61.91	16.81	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。

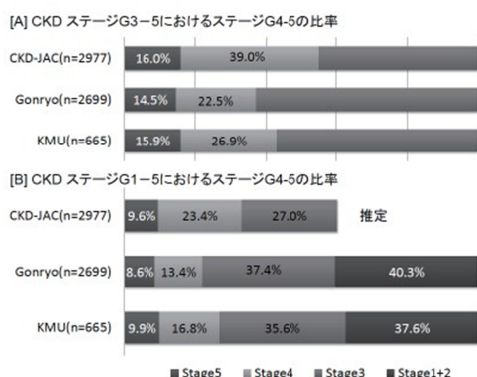


図: CKD ステージ G4-5 (保存期) の通院コホートにおける実態

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 区分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

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 alymphoplasia 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, USA, 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、システム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 以降では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こ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,

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

学会等発表実績

様式第 19

委託業務題目「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」

機関名 筑波大学 山縣 邦弘

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
ESRD：わが国の現状と課題・口演	横山仁，杉山斉，佐藤博，山縣邦弘	東京（日本透析医学会）	2015.06. 予定	国内
CKDG4～5の現状把握と重症化予防に関する最近の動向・口演	旭浩一	仙台（第8回宮城県CKD研究会）	2014.11.	国内
Pathological role of palatine tonsil in IgA nephropathy	Suzuki Y, Suzuki H, Muto M, Okazaki O, Tomino Y	The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014	2014/5/14	国内
The pathogenetic role of tonsillar B cell producing APRIL in IgA nephropathy	Muto M, Suzuki H, Joh K, Izui S, Huard B, Tomino Y	2014 Asian Pacific Congress of Nephrology 2014	2014/5/14	国内
Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients.	Suzuki Y, Yasutake J, Suzuki H, Tomino Y	47th Annual Meeting Society of Nephrology, Philadelphia, USA	2014/11/15	国外
IgA腎症の病因における口蓋扁桃のAPRIL産生B細胞の割合.	武藤正浩、鈴木祐介、鈴木仁、出井章三、Bertrand Huard、富野康日己	第111回日本内科学会総会、東京	2014. 4.11	国内
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	鈴木祐介	ワークショップ第57回日本腎臓学会学術総会	2014. 7.4	国内
腎機能が正常にもかかわらず、血清クレアチニンの著高値を認めた1例	眞野訓、大澤勲、鈴木仁、井尾浩章、鈴木祐介、富野康日己.	第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京	2014. 10. 24	国内
IgA腎症～新規バイオマーカーを用いた診断・治療選択可能性～	鈴木祐介	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	国内
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、口頭	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	第57回日本腎臓学会学術総会	2014.07	国内
腎臓と高血圧	長田太助	第44回日本腎臓学会東部学術大会	2014.10.	国内
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	大谷尚子，増田貴博，秋元 哲，間寿美子，渡邊裕子，椎崎和弘，黒尾 誠，草野英二，浅野 泰，田太助	第57回日本腎臓学会学術総会	2014.07.	国内
CKDと呼ばれる高血圧	長谷部直幸	第57回日本腎臓学会学術総会	2014.07.	国内

腎症に対する薬物療法、口頭	四方賢一	日本都市センターホテル（日本糖尿病合併症学会第29回学術集会）	2014.10.	国内
糖尿病性腎症の診断と治療～新たな展開～、口頭	四方賢一	アクロス福岡（第3回くすりとうり病学会学術集会）	2014.12.	国内
糖尿病性腎症と炎症～新規治療薬開発への道～、口頭	四方賢一	パシフィコ横浜（第57回日本腎臓学会学術総会）	2014.07	国内
GLP-1受容体作動薬の腎保護作用とその分子機構、口頭	小寺 亮	兵庫医科大学平成記念会館（第1回日本慢性疾患重症化予防学会）	2015.02.	国内
Establishment and impacts of Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study (JDNCS). ポスター	Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Wada T and The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health Labour	伊ベルガモ（ISN NEXUS SYMPOSIUM 2014）	2014.04.	国外
Impact of anemia and renal lesions on the long-term outcomes of type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy、ポスター	Kamikawa Y, Shimizu M, Toyama T, Furuichi K, Wada T	東京（The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, 2014）	2014.05.	国内
Impact of Blood Pressure and Renal Lesions on the Long-Term Outcomes of Type 2 Diabetic Patients with Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy、ポスター	Funamoto T, Shimizu M, Furuichi K, Wada T	米国フィラデルフィア（ASN Kidney Week	2014.11.	国外
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(ポスター)	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 達彦, 岡田	第57回日本腎臓学会学術総会	2014.07.	国内
Geographic Difference in the Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in Japan: Okinawa versus Ibaraki.	Nagai K, Yamagata K, Saito C, Iseki K, Asahi K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Keeto T, Kondo	ASN Kidney Week 2014, Philadelphia	2014.11.	国外
Annual Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate Is a Risk of Cardiovascular Events Independent of Proteinuria.	Nagai K, Yamagata K, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Keeto T, Kondo	ASN Kidney Week 2014, Philadelphia	2014.11	国外
高齢者CKDの管理と治療。(口頭, 教育講演)	鶴屋 和彦	第56回日本老年医学会学術集会	2014.06.	国内
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,(口頭, シンポジウム)	鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成	第59回日本透析医学会学術集会・総会	2014.06.	国内
透析患者の血圧管理を考える体液量管理の実際～適切なドライウェイトの設定・管理の重要性～,(口頭, ワーク ショップ)	鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成	第59回日本透析医学会学術集会・総会	2014.06.	国内

すべてのCKD患者に向けた腎性貧血治療ガイドラインの改訂：血液透析。(口頭，コンセンサスカンファレンス)	鶴屋 和彦，山本裕康	第 59 回日本透析医学会学術集会・総会	2014.06.	国内
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～。(口頭，シンポジウム)	鶴屋和彦，吉田寿子，藤崎毅一郎，北園孝成	第 57 回日本腎臓学会学術総会	2014.07.	国内
酸塩基平衡，(口頭，よくわかるシリーズ)	鶴屋 和彦	第 57 回日本腎臓学会学術総会	2014.07.	国内
Increased aortic stiffness evaluated by MRI-based pulse wave velocity in patients with peritoneal dialysis: a cross-sectional and longitudinal study.(Poster presentation)	Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T	47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, PA, USA	2014.11.	国外
Association of fronto-temporal gray matter volume with executive function in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease.(Poster presentation)	Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T	47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, PA, USA	2014/11/15	国外
メタボリックシンドロームと腎. よくわかるシリーズ 16 (口演)	要 伸也	日本腎臓学会東部学術集会、東京	2014.10.25.	国内
糖尿病腎症 4 期 透析維持期までの栄養管理 透析患者における糖質栄養管理 (口演)	菅野義彦	日本病態栄養学会、京都	2014/1/12	国内
免疫抑制腎移植病理と最新 Banff 分類：口頭	西慎一	第 47 回日本臨床腎移植学会	2014	国内
Relationship between Left Ventricular Hypertrophy and Coronary Artery Calcification at the Beginning of Hemodialysis Therapy . 口頭	Kitamura K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Nishi S	The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology	2014	国内
Pre-transplant desensitization and the outcome of kidney transplantation of IgA nephropathy . ポスター	Yoshikawa M , Kitamura K , Kentaro N , Fujii H , Ishimura T , Fujisawa M , Nishi S	The 51th ERA-EDTA Congress	2014	国外
Relationship between glomerular filtration rate and insulin resistance in healthy subjects.ポスター	Yasumoto M Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, Ichii M, Nakatani S, Mori K, Fukumoto S, Uchida J, Enomoto M, Nakatani T	51st European Dialysis and Transplant Association Congress	2014	国外
Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab.	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,	World Transplant Congress 2014	2014	国外

Uncontrolled home blood pressure in the morning is associated with increased urinary albumin excretion.	Kabei K, Kohyama Y, Kuwabara N, Yamasaki T, Machida Y, Naganuma T, Kumada N, Nakatani T	World Transplant Congress 2014	2014	国外
Low-Potassium Lettuce Grown with Novel Technology Can Be Safely Enjoyed Fresh by Patients on Dialysis . ポスター	Yatabe J, Yatabe MS, Takano K, Asahi K, Terawaki H, Nomaki K, Nakazawa K, Matsunaga S, Nakayama M,	Kidney Week 2014 , American Society of Nephrology	2014.11.	国外
急性腎障害の温故知新. 口頭	柴垣有吾	日本内科学会生涯教育講演会	2014	国内
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?. 口頭	柴垣有吾	第 57 回日本腎臓学会総会	2014	国内
透析患者における酸塩基平衡異常のマネジメント. 口頭	柴垣有吾	第 59 回日本透析医学会学術集会・総会 (シンポジウム)	2014	国内
卒後教育プログラム教育講演：拒絶反応の診断と治療. 口頭	齋藤和英	第 102 回日本泌尿器科学会総会	2014	国内
The role of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation in JAPAN.ポスター	Saito K, Takahashi K.	Kidney Week 2014 , American Society of	2014.11.	国外
Present Status of ABO incompatible kidney transplantation in Japan : 口頭	Saito K, Takahashi K.	World Transplant Congress 2014	2014	国外
腎移植後 CMV 感染に対する顆粒球吸着療法の臨床応用. 口頭	長沼俊秀	第 50 回日本移植学会総会 (シンポジウム)	2014	国内
腎移植後の CKD-MBD の共通性と特殊性. 口頭	長沼俊秀	第 59 回日本透析医学会学術集会・総会 (シンポジウム)	2014	国内
当院における腎臓内科医の腎移植医療への取り組み 口頭発表 シンポジウム	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	第 48 回 日本臨床腎移植学会	2015	国内
Early mortality was high and was highly associated with functional status in the incident Japanese hemodialysis patients, especially in the elderly 口頭	M Yazawa, R Kido, K Kimura, S Ohira, T Hasegawa, N Hanafusa, K Inaki, Y	第 51th ERA-EDTA	2014	国外
腎移植ドナーの長期管理 口頭、ワークショップ	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、本戸亮	第 47 回 日本臨床腎移植学会	2014	国内
慢性腎臓病症例における血圧日内変動と腎予後の関連. 口頭	中井健太郎、藤井秀毅、北村謙、河 野圭志、西慎	第 37 回日本高血圧学会	2014	国内

2.学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy.	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.	Clin Exp Nephrol	2014; 18:770-7	国外
Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy.	Suzuki Y, Nakata J, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	PLOS ONE	9(2):e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707	国外
Proposal of remission criteria for IgA nephropathy.	Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S	Clin Exp Nephrol	2014; 18(3):481-486	国外
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.	Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furuhashi A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino	Clin Exp Nephrol	2014; 18:475-80	国外
Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy.	Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, Tomino Y.	PLOS ONE	9(2):e90558. doi: 10.1371/journal.pone.0090558	国外
Uncoupling of glomerular IgA deposition and disease progression in alymphoplasia mice with IgA nephropathy.	Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, Pang H, Kihara M, Nakata J, Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y.	PLOS ONE	9(4):e95365. doi: 10.1371/journal.pone.0095365	国外
A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases.	Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y.	PLOS ONE	9(5):e98081. doi: 10.1371/journal.pone.0098081	国外

Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers.	Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino	Int J Nephrol and Renovasc Dis.	2014; 30(7):409-414.	国外
The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA.	Yamaji K, Suzuki Y, Suzuki H, Satake K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	PLOS ONE	9(11):e113005 .doi: 10.1371/journal.pone.011300	国外
Enhanced auto-antibody production and Mott cell formation in FcγR-deficient autoimmune mice.	Honjo K, Kubagawa Y, Suzuki Y, Takagi M, Ohno H, Bucy RP, Izui S, Kubagawa H.	Int Immunol.	2014; 26:659-672.	国外
The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy.	Kawamura T, Suzuki Y, Tomino Y et al.	Nephrol Dial Transplant.	2014; 29(8):1	国外
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.	Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Horikoshi S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, Tomino Y	BMC Nephrol.	2014;15:89.	国外
Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy-optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting.	Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y.	Expert Opinion on Biological Therapy	2015 in press	国外
Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy.	Sonoda Y, Gohda T, Suzuki Y, Omote K, Ishizaka M, Matsuoka J, Tomino	PLOS ONE	2015 in press	国外
特集 腎臓学この一年の進歩：腎炎・ネフローゼ症候群 J	鈴木祐介、富野康日己	日本腎臓学会誌	2014; 56:14-21, 2014	国内
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	鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己	Annual Review 腎臓	2015 in press	国内
Change of chylous ascites during low-density lipoprotein apheresis in a patient with idiopathic nephrotic syndrome	Iwazu Y, Komori S, Nagata D	Ther Apher Dial	2015;19:97-8	国外
Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort	Sato R, Joh K, Komatsuda A, Ohtani H, Okuyama S, Togashi M, Omokawa A, Nara M, Nagata D, Kusano	Clin Exp Nephrol	2014.07.	国外
Primary care physicians' own exercise habits influence exercise counseling for patients with chronic kidney disease	Morishita Y, Numata A, Miki A, Okada M, Ishibashi K, Takemoto F, Ando Y, Muto S, Nagata D, Kusano E.	BMC Nephrol	2014;15:48	国外
Exercise counseling of primary care physicians in metabolic syndrome and cardiovascular diseases is associated with their specialty and exercise habits	Morishita Y, Miki A, Okada M, Tsuboi S, Ishibashi K, Ando Y, Nagata D,	Int J Gen Med	2014;7:277-83	国外

Positive association of vigorous and moderate physical activity volumes with skeletal muscle mass but not bone density or metabolism markers in hemodialysis	Morishita Y, Kubo K, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, Nagata D	Int Urol Nephrol	2014;46:633-9	国外
Skeletal Muscle Loss Is Negatively Associated With Single-Pool Kt/V and Dialysis Duration in Hemodialysis Patients	Morishita Y, Kubo K, Haga Y, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, Nagata D.	Ther Apher Dial	2014;18(6):612-7	国外
Prevalence of colorectal carcinoma in CKD patients in pre-dialysis and during the dialysis introduction period.	Ito C, Akimoto T, Miki T, Kusano E, Nagata D.	Clin Exp Nephrol	2015;19:148-9	国外
Microscopic polyangiitis with unilateral adrenal hemorrhage	Ito C, Akimoto T, Kusano E, Nagata	Intern Med	2014.09.	国外
Therapeutic Potency of Febuxostat for Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease	Ishikawa M, Nagata D, Nakano N, Kawabata N, Akimoto T, Ishimitsu	J Pharmacol Clin Toxicol	2014;2(3):1034-8	国外
Spontaneous spinal epidural hematoma as a potentially important stroke mimic.	Akimoto T, Yamada T, Shinoda S, Asano Y, Nagata D	J Cent Nerv Syst Dis	2014;6:15-20	国外
Hypoalbuminemia and technetium-99m-labeled human serum	Akimoto T, Saito O, Kusano E,	Intern Med	2014;53:1723	国外
Do we have to perform a renal biopsy? Clinical dilemmas in a case with nephrotic syndrome.	Akimoto T, Otani N, Takeshima E, Saito O, Kusano E, Nagata	Clin Med Insights Case Rep	2014;7:67-70	国外
Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis.	Nakagawa N, Matsuki M, Yao N, Hirayama T, Ishida H, Kikuchi K, Hasebe N.	Ther Apher Dial	2015;19(1):30-9	国外
Cerebral Microbleeds and Asymptomatic Cerebral Infarctions in Patients with Atrial Fibrillation	Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y, Asanome A, Takahashi K, Sawada J, Katayama T, Sato N, Aizawa H,	Stroke	2014;23(6):1616-22	国外
Febuxostat for Hyperuricemia in Patients with chronic kidney disease.	Tetsu Akimoto, Yoshiyuki Morishita, Chiharu Ito, Osamu Jimura, Sadao Tsunematsu, Yuko Watanabe, Riji Kusano, Daisuke	Drug Target Omsoghts	2014; 8:39-43	国外
Clinical Implication of the Renin-angiotensin-aldosterone Blockers in Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis	Yoshiyuki Morishita, Eiji Kusono, Daisuke Nagata	The Open Cardiovascular Medicine Journal	2014; 8:6-11	国外
Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus.	Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Koder R, Hirota D, Wada J, Kataoka H, Ogawa D, Makino	Acta Med Okayama	2014; 68(4):235-41.	国外
Lifestyle modification is associated with improving estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria in Japanese with proteinuria	Miyatake N, Shikata K, Makino H, Numata T	Acta Med Okayama	2014; 68(1):43-6	国外
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes.	Koder R, Shikata K, Takatsuka T, Oda K, Miyamoto S, Kajitani N, Hirota D, Ono T, Usui HK, Makino H.	Biochem Biophys Res Commun	2014; 443(3):828-33	国外

A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy	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	Clin Exp Nephrol	2015;19 (1):1-5	国外
Impact of kidney function and urinary protein excretion on pulmonary function in Japanese patients with chronic kidney disease	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	Clin Exp Nephrol	2014; 18 (5): 763-9	国外
Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes.	Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, 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,	Clin Exp Nephrol	2014;18 (4): 613-620	国外
Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency.	Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S,	Clin Exp Nephrol	2014;18 (2): 305-312	国外
Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy	Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, Kaneko S, Wada T	Clin Exp Nephrol	2014;18 (2):201-205	国外
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	羽田 勝計, 宇都宮 一典, 古家 大祐, 馬場園 哲也, 守屋 達美, 横野 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	日本透析医学会雑誌	2014; 47(7):415-419	国内
Deficiency of endothelial nitric oxide signaling pathway exacerbates peritoneal fibrosis in mice.	Kadoya H, Satoh M, Nagasu H, Sasaki T,	Clin Exp Nephrol	in press	国外

Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial.	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	J Hypertens	2014;32(10):2054-63	国外
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.	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.	Int J Med Sci	2014;11(9):897-904	国外
The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014)	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, 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,	Hypertens Res.	2014.04.	国外
Hypertension promotes islet morphological changes with vascular injury on pre-diabetic status in SHRsp rats	Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, Ihoriya C, Kadoya H, Sasaki T,	Clin Exp Hypertens	2014.03.	国外
Effects of cell-type-specific expression of a pan-caspase inhibitor on renal fibrogenesis	T. Inoue, T. Kusano, K. Tomori, H. Nakamoto, H. Suzuki, and	Clin Exp Nephrol	in press	国外
The contribution of epithelial-mesenchymal transition to renal fibrosis differs among kidney disease models.	T. Inoue, A. Umezawa, T. Takenaka, H. Suzuki, and H. Okada	Kidney Int	in press	国外
Home hemodialysis and conventional in-center hemodialysis in Japan: a comparison of health-related quality of life.	Y. Watanabe, Y. Ohno, T. Inoue, H. Takane,	Hemodial Int	2014	国外

Long-term survival benefits of combined hemodialysis and peritoneal dialysis.	H. Suzuki, H. Hoshi, T. Inoue, T. Kikuta, H. Takane, T. Takenaka, Y. Watanabe, H.	Adv Perit Dial	2014	国外
Blood glucose levels in peritoneal dialysis are better reflected by HbA1c than by glycated albumin.	Y. Watanabe, Y. Ohno, T. Inoue, H. Takane,	Adv Perit Dial	2014	国外
Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan.	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.	Clin Exp Nephrol	2014; 18(6):885-91	国外
ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy.	Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N, Moriyama T, Yamauchi A,	J Renin Angiotensin Aldosterone Syst	2015; 0(0):1-9	国外
Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria.	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.	Nephrology (Carlton).	2014; 19(9):574-80	国外
Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population.	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	Clin Exp Nephrol	2014; in press	国外
A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population.	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,	Nephrol Dial Transplant.	in press	国外
Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation.	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,	Clin Exp Nephrol	2014	国外

New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population.	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	J Hypertens.	in press	国外
Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community- Based Population	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	Am J Hypertens	in press	国外
Comparative effects of statins on the kidney function in patients with type 2 diabetes.	Hanai K, Babazono T, Takemura S, Toyonaga A, Yoshida N, Uchigata Y.	J Atheroscler Thromb.	2014.11.3 published online	国外
A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy.	Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriyama T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya	Clin Exp Nephrol	2014.12.20 published online	国外
Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes.	Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, Sumi Y, Otsuka Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T,	Intern Med.	2014; 53(3):195-203	国外
Clinical benefit of the change of dialysate calcium concentration from 3.0 to 2.75 mEq/L.	Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sakai S, Tsuruoka	Ther Apher Dial. 18(2):181-4	2014; 18(2):181-4	国外
Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease.	Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka	Ren Fail. 36(2):225-31	2014; 36(2):225-31	国外
Acute graft-versus-host disease of the kidney in allogeneic rat bone marrow transplantation.	Higo S, Shimizu A, Masuda Y, Nagasaka S, Kajimoto Y, Kanzaki G, Fukui M, Nagahama K, Mii A, Kaneko T, Tsuruoka	PLoS One. 26;9(12)	2014; 26(9):12	国外
Birth weight and end-stage diabetic nephropathy in later life: a Japanese multicenter study.	Nagai K, Saito C, Yamagata K.	Ther Apher Dial. 18(1):111-2	2014; 18(1):111-2	国外
Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population	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	Atherosclerosis	2014; 233:260-267	国外

Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol	Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, Toyonaga J, Noguchi H, Nakano T, Taniguchi M, Tokumoto M, Hirakata H, Kitazono T	Nephrol Dial Transplant	2014; 29:529 – 538	国外
Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease	Yoshitomi R, Fukui A, Nakayama M, Ura Y, Ikeda H, Oniki H, Tsuchihashi T, Tsuruya K, Kitazono T	Hypertens Res	2014; 37:246 – 252	国外
Protocol biopsy findings in living donor kidney transplant patients treated with once – daily or twice – daily tacrolimus formulation	Masutani K, Tsuchimoto A, Haruyama N, Kitada H, Okabe Y, Noguchi H, Tanaka M, Tsuruya K, Kitazono	Transplant Proc	2014; 46:395 – 399	国外
Early disappearance of urinary decoy cells in unsuccessfully treated polyomavirus BK nephropathy.	Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Okabe Y, Kitada H, Noguchi H, Tanaka M, Tsuruya K,	Transplant Proc	2014; 46:560 – 563	国外
Serum 1,25 – dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study	Izumaru K, Ninomiya T, Nagata M, Usui T, Yoshida D, Yonemoto K, Fukuhara M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y	Circ J	2014; 78:732 – 737	国外
Subclinical nephrosclerosis is linked to left ventricular hypertrophy independent of classical atherogenic factors.	Haruyama N, Tsuchimoto A, Masutani K, Nagata M, Kitada H, Tanaka M, Tsuruya K,	Hypertens Res	2014; 37:472 – 477	国外
Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia	Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Taniguchi M, Noguchi H, Nakano T, Masutani K, Ooboshi H, Tsuruya K,	Am J Physiol Renal Physiol	2014; 306:F1418 – F1428	国外
Improvement in spatial memory dysfunction by telmisartan through reduction of brain angiotensin II and oxidative stress in experimental uremic mice	Haruyama N, Fujisaki K, Yamato M, Eriguchi M, Noguchi H, Torisu K, Tsuruya K, Kitazono T	Life Sci	2014; 15:55 – 59	国外
Impact of combined losartan/hydrochlorothiazide on proteinuria in patients with chronic kidney disease and hypertension	Fujisaki K, Tsuruya K (E, C), Nakano T, Taniguchi M, Higashi H, Katafuchi R, Kanai H, Nakayama M, Hirakata H, Kitazono T	Hypertens Res	2014; 37:993 – 998	国外
Ankle – brachial blood pressure index predicts cardiovascular events and mortality in Japanese patients with chronic kidney disease not on dialysis.	Yoshitomi R, Nakayama M, Ura Y, Kuma K, Nishimoto H, Fukui A, Ikeda H, Tsuchihashi T, Tsuruya K, Kitazono T	Hypertens Res	2014; 37:1050 – 1055	国外

Relationship between residual renal function and serum fibroblast growth factor 23 in patients on peritoneal dialysis	Yamada S, Tsuruya K, Taniguchi M, Yoshida H, Tokumoto M, Hasegawa S, Tanaka S, Eriguchi M, Nakano	Ther ApherDial	2014; 18:383-390	国外
Effects of sleepiness on survival in Japanese hemodialysis patients: J-DOPPS Study	Iseki K, Tsuruya K, Kanda E, Nomura T, Hirakata H	Nephron ClinPract	2014; 128:333-340	国外
Renal denervation has blood pressure-independent protective effects on kidney and heart in a rat model of chronic kidney disease	Eriguchi M, Tsuruya K, Haruyama N, Yamada S, Tanaka S, Suehiro T, Noguchi H,	Kidney Int	2015; 87:116-127	国外
Fibroblast growth factor 23, but not parathyroid hormone, is associated with urinary phosphate regulation in patients on peritoneal dialysis	Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, Yoshida H, Hasegawa S, Tanaka S, Eriguchi M, Nakano T, Masutani K, Ooboshi H,	Ther ApherDial	2015; 19:73-80	国外
Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD Stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study	Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, Nagata M, Mizumasa T, Mitsuiki K, Yoshiura T, Hirakawa M, Kanai H, Hori K, Hirakata H, Kitazono	Am J KidneyDis	2015; 65: 312-321	国外
Dietary patterns and clinical outcomes in hemodialysis patients in Japan: A cohort study.	Tsuruya K, Wakita T, Ninomiya T, Nagata M, Yoshida H, Fujimi S, Fukuma S, Kiyohara Y, Kitazono T, Uchida K, Shirota T, Akizawa T, Akiba T, Saito A, Fukuhara	PLoS One	2015; 10: e0116677, 2015	国外
Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease	Tsuruya K, Eriguchi M	Curr Opin Nephrol Hyperten	2015; 24:154-162	国外
Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study	Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, Hirakata H, Fujimi S, Tsuruya K, Kitazono	J Nephrol,	2015; 2014.7.31[Epub ahead of print]	国外
Phosphate binders prevent phosphate-induced cellular senescence of vascular smooth muscle cells and vascular calcification in a modified, adenine-based	Yamada S, Tatsumoto N, Tokumoto M, Noguchi H, Ooboshi H,	Calcif Tissue Int	2015; 2014[Epub ahead of print]	国外
Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism Enhances the Effect of Hypercholesterolemia on the Risk of Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study	Kondo H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Arima H, Nagata M, Tsuruya K, Kitazono T,	J Atheroscler Thromb	2015; 2014[Epub ahead of print]	国外
Prognostic impact of serum bilirubin level on long-term renal survival in IgA nephropathy.	Tanaka S, Ninomiya T, Masutani K, Nagata M, Tsuchimoto A, Tsuruya K, Kitazono T	Clin Exp Nephrol	2015; 2015[Epub ahead of print]	国外
Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.	Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; for the EVALUATE Study Group:	Lancet Diabetes Endocrinol	2014; 2:944-953,	国外

Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society.	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	Clin Exp Nephrol	2014; 18:4-9	国外
Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome.	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	Clin Exp Nephrol	2014; 18:525-557	国外
Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society.	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	Pediatr Int	2014; 56:1-5	国外
Relationship between dietary protein intake and the changes in creatinine clearance and glomerular cross-sectional area in patients with IgA nephropathy.	Wada T, Nakao T, Matsumoto H, Okada T, Nagaoka Y, Iwasawa H, Gondo A, Niwata A, Kanno Y.	Clin Exp Nephrol	2014.12.20	国外
A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy.	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	Clin Exp Nephrol	2014.11.16	国外
宅配治療食利用者の現状に関するアンケート調査	岸 昌代, 田村 真紀, 金 胎 芳子, 竹内 恭子, 菅野 義彦.	日本栄養士会雑誌	2014; 57:916-922	国内
Renin-Angiotensin System Inhibitors Reduces Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels and Oxidative Stress in Normotensive Patients with Chronic Kidney Disease.	Fujii H, Kono K, Nakai K, Goto S, Fukagawa M, Nishi S.	Nephro nExtra.	2014; 4(1):18-25	国外
Dietary phosphorus restriction by a standard low-protein diet decreased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients with early and advanced stage chronic	Goto S, Nakai K, Kono K, Yonekura Y, Ito J, Fujii H, Nishi S.	Clin Exp Nephrol.	2014; 18(6):925-931	国外
Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab and mycophenolate mofetil.	Kabei K, Uchida J, Iwai T, Yamasaki T, Kuwabara N, Naganuma T, Kumada N, Nakatani T	Transplant Immunology. 31(2):92-97, 2014.	2014; 31(2):92-97	国外

Conversion of stable ABO-incompatible kidneytransplant recipients from mycophenolate mofetil with standard exposure calcineurin inhibitors (CNIs) to everolimus with very low exposure CNIs-a	Uchida J, Machida Y, Iwai T, Kuwabara N, Kabei K, NaganumaT, Kumada N,	Clinical Transplantatio n	2014; 28(1):80-87	国外
Prevalence andincidence of chronic kidneydisease stage G5 in Japan.	Yamagata K, YagisawaT, Nakai S,Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K,	Clin Exp Nephrol .	2015; 19(1):54-64	国外
Efficacy of Tolvaptan Added to Furosemide inHeart Failure Patients with Advanced KidneyDysfunction: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study.	Kida K, Shibagaki Y, Tominaga N, Matsumoto N, Akashi YJ, Miyake F, Kimura	Clin Pharmacokine t	2014; in press	国外
Safety, efficacy and renal effect of febuxostat inpatients with moderate-to-severe kidney dysfunction.	Shibagaki Y, Ohno I,Hosoya T, Kimura K.	Hypertens Res	2014; 37:919-925	国外
20-year analysis of kidney transplantation: asingle center in Japan.	Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M,Imai N, Ito Y, Narita I,Takahashi K	Transplan tProc.	2014; 46(2):437-441	国外
Effect of donor-recipient age difference onlong-term graft survival in living kidney transplantation.	Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, Ikeda M,Imai N, Narita I, Takahashi K.	Int Urol Nephrol .	2014; 46(7):1441-1446	国外
Investigation of urinary angiotensinogen in renaltransplant recipients.	Naganuma T, TakemotoY, Maeda S, Maeda Y, Kuwabara N, Uchida J, Nakatani	Transplan tProc.	2014; 46(2):489-491	国外
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	谷津雅彦、柴垣有吾	今日移植	2014; 27(5):424-437	国内

