

The Japanese Journal of Nephrology

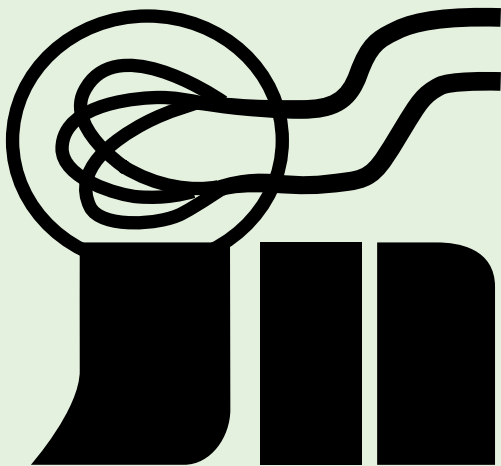
日本腎臓学会誌

Online ISSN:1884-0728
Print ISSN:0385-2385

日腎会誌 Jpn J Nephrol

The 63rd Annual Meeting Japanese Society of Nephrology

Vol.62 No.4 (177-420), 2020



第63回(令和2年度)日本腎臓学会学術総会

総会長 柏原 直樹 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 教授

プログラム委員長 深川 雅史

東海大学医学部腎内内分泌代謝内科 教授

会 場 パシフィコ横浜 アネックスホール, ノース

会 期 8月19日(水)~8月21日(金)

第 63 回日本腎臓学会学術総会案内

総会長：川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

教授 柏原 直樹

プログラム委員長：東海大学医学部腎内分泌代謝内科

教授 深川 雅史

会場：パシフィコ横浜 アネックスホール, ノース

〒 220-0012 横浜市西区みなとみらい 1-1-1

<http://www.pacifico.co.jp/>

受付

8月19日(水)～8月21日(金) パシフィコ横浜 アネックスホール 2階 フォワイエ

PC データ受付

8月19日(水)～8月21日(金) パシフィコ横浜 アネックスホール 2階 フォワイエ
パシフィコ横浜 ノース 3階 エレベーターホール前

第1会場	アネックスホール 2階 F201～F204
第2会場	ノース 3階 G303+G304
第3会場	ノース 3階 G314+G315
第4会場	ノース 3階 G316+G317
第5会場	ノース 3階 G318+G319
第6会場	ノース 4階 G412+G413
第7会場	ノース 4階 G414+G415
第8会場	ノース 4階 G416+G417
第9会場	ノース 4階 G418+G419
第10会場	ノース 3階 G301+G302
第11会場	ノース 4階 G401+G402
第12会場	ノース 4階 G403+G404
機器展示・休憩	アネックスホール 2階 F205+F206

会期中の学術総会事務局：ノース 3階 G311

jsn63@umin.ac.jp

学術総会参加者へのお知らせとお願い

本学術総会は、8月19(水)～21日(金)のパシフィコ横浜での現地開催と、後日オンデマンド配信のハイブリット形式で開催いたします。

なお、特別演題と優秀演題(口演)は口演発表を行います。一般演題(口演/ポスター)は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染リスクを避けるため、すべて抄録の掲載のみとさせていただきます。実際の発表はございません。何卒ご理解を賜りますようお願い申し上げます。

1. 参加受付

現地開催(8月19(水)～21日(金))の参加受付およびオンデマンド配信視聴の受付は、オンラインで受け付けいたします。学術総会ホームページよりご登録ください。

【受付期間:7月8日(水)～8月5日(水)】

※事前参加登録でもオンデマンド視聴権が得られます。

※共催セミナー(ランチョンセミナー、イブニングセミナー、モーニングセミナー)、共催シンポジウムは現地開催のみとなります。オンデマンド配信はいたしませんのでご注意ください。また、共催セミナーは事前登録制となります。学術総会ホームページ事前参加登録より、お申込みください。なお、共催セミナーのみの受付はできません。

※当日会場でも受付可能ですが、新型コロナウイルス(COVID-19)感染予防のため、なるべく事前参加登録をご利用ください。なお会場での受付は現金のみの取り扱いとなります。クレジットカードは使用できません。また、当日受付された場合でもオンデマンド視聴権が得られます。

当日参加にあたってのお願い

ご参加の皆さまには、感染予防対策にご協力をお願いいたします。

- ・会場入口、講演会場前に手指消毒液がございますので、ご使用ください。
- ・個人にて感染予防策(手洗い、マスクの着用等)の実施をお願いいたします。マスクは会場でもご用意しておりますので必要な方は受付にお声がけください。
- ・風邪の症状や微熱が続いている方、強い倦怠感や軽度でも呼吸困難がある方は、参加をご遠慮ください。
- ・ご来場、お帰りの際の感染予防対策にもご協力をお願いいたします。なお、今回は感染予防の観点から会員懇親会は行いません。
- ・受付や講演会場内はソーシャルディスタンスを確保したレイアウトになります。ご不便をおかけすることもございますがご了承ください。
- ・8月半ばの開催となりますため熱中症対策にご留意ください。また、スタッフは一部クールビズ(ノーネクタイ、ノージャケット)を実施いたします。ご了承ください。

参加受付場所

アネックスホール2階フォワイエ

【1日目】8月19日(水)8:00～17:00

【2日目】8月20日(木)7:00～17:30

【3日目】8月21日(金) 7:30~14:30

学術総会参加費

- 1) 会 員 (医師・研究者・企業) : 15,000 円 (不課税)
- 2) 非会員 (医師・研究者・企業) : 16,500 円 (税込)
- 3) 会 員 (医師以外のその他医療従事者) : 8,000 円 (不課税)
- 4) 非会員 (医師以外のその他医療従事者) : 8,800 円 (税込)

※3), 4) については, 身分を証明する書類, または所属長の証明書が必要です。証明書は学術総会ホームページよりダウンロードできます。

- 5) 学部学生(医療系, その他関連領域の全科履修生(科目履修生, 選科履修生は除きます)), 大学院生および初期研修医: 無料

※身分を証明する書類(学生証など), または所属長の証明書が必要です。

■参加費にはオンデマンドの視聴権を含みます。

■会期中の会場への入場の際は, 必ず学会参加証を着用してください。参加証をつけない方の入場はお断りいたします。

会員懇親会

新型コロナウイルス(COVID-19)感染予防の観点から, 開催いたしません。

2. 日本腎臓学会腎臓専門医の単位取得

本学術総会に参加することにより, 日本腎臓学会腎臓専門医資格更新のための単位が取得できます。

※腎臓専門医取得前の方は, 単位登録の必要はありません。

【学術総会出席 10 単位, 教育講演などへの出席 5 単位, 合計 15 単位】

受 付: 日本腎臓学会事務局カウンター (アネックスホール 2 階フォワイエ)

日 時: 8月19日(水)・20日(木) 9:00~16:00

8月21日(金) 9:00~14:00

※オンデマンド配信の視聴でも単位の取得は可能です。学会事務局にて聴講記録(指定セッションはありません)を確認した上で付与いたします。希望者はオンデマンド参加登録受付の際に申請してください。

3. 年会費・新入会受付

受 付: 日本腎臓学会事務局カウンター (アネックスホール 2 階フォワイエ)

日 時: 8月19日(水)・20日(木) 9:00~16:00

8月21日(金) 9:00~12:00

4. 抄録集

日本腎臓学会誌の冊子体廃止に伴い, 本年より PDF 形式で日本腎臓学会サイトに掲載いたします。

5. プログラム集 (ポケットプログラム)

当日, 参加受付時にお渡しいたします。別途, 会期中に販売いたしますが, 部数に限りがあります (プログラム集一部 1,000 円)。

6. 総会

第 63 回日本腎臓学会学術総会では, 総会はいりません。

7. 会場内呼び出し

原則として呼び出しは行いません。受付付近の連絡板をご利用ください。

8. クローク

※新型コロナウイルス (COVID-19) 感染予防のため、なるべく手荷物は自己管理をお願いいたします。

アネックスホール 2 階にて下記の時間に行います。

8月19日 (水) 8:00~18:30

8月20日 (木) 7:00~18:30

8月21日 (金) 7:30~16:15

9. 書籍展示

展示会場 (アネックスホール 2 階 F205+F206) にて下記の時間に行います。

8月19日 (水) 9:00~17:00

8月20日 (木) 9:00~17:00

8月21日 (金) 9:00~14:30

10. 併設展示

展示会場 (アネックスホール 2 階 F205+F206) にて下記の時間に行います。

8月19日 (水) 9:00~17:00

8月20日 (木) 9:00~17:00

8月21日 (金) 9:00~14:30

11. 男女共同参画委員会相談コーナー (日本腎臓学会男女共同参画委員会企画)

新型コロナウイルス (COVID-19) 感染予防の観点から、ご用意いたしません。

12. インターネット利用について

会議センター内で Wi-Fi (無料) が利用可能です。

*SSID: FREE-PACIFICO (パスワードはありません)

13. コピー・プリントアウト等について

展示ホール 2 階「キンコーズ」をご利用ください。

14. 撮影・録音について

会場内での撮影・録音は原則禁止といたします。撮影・録音を希望される方は事前に申請が必要となります。申請が許可された場合は、受付で手続きをお済ませの上、腕章を受け取りになり、撮影・録音を行ってください。(音声ラインの提供はできません)

15. 託児所

会期中に会議センター内にて準備をしております。(子ども 1 名につき、1 日 1,000 円) 詳細は学術総会ホームページをご覧ください。

委託先: (株) アルファ・コーポレーション (公益社団法人全国保育サービス ACSA 協会正会員)

託児室の利用には事前の予約が必要です。学術総会ホームページよりお申込ください。

16. 優秀演題賞

一般演題抄録の採点の結果、優秀な演題に対して優秀演題賞を選定いたしました。今回は口演演題のみ発表セッションを設けました。ポスター演題は誌上発表のみとさせていただきます。

す。

優秀演題賞セッション

日 時：8月21日（金）9：00～12：00

会 場：第4会場（パシフィコ横浜 ノース 3階 G316+G317）

17. 共催セミナーについて

ランチョンセミナー、イブニングセミナー、モーニングセミナーは、新型コロナウイルス（COVID-19）感染予防の観点から事前登録制とさせていただきます。

事前参加登録期間（7月6日～8月5日予定）に、ご登録をお済ませください。

事前参加登録をなさった方が申し込むことができます。共催セミナーのみに事前登録はできません。

18. 他学会単位について

シンポジウム18「移植腎長期生着に対する方策：腎臓内科医は腎移植にどう関わるか？」（8月21日（金）9：00～11：00）の受講者は日本臨床腎移植学会の腎移植認定医更新に必要な1単位が取得できます。受講証は講演会場出口で配布されます。

※オンデマンド配信の視聴でも単位の取得は可能です。学会事務局にて聴講記録を確認した上で付与いたします。希望者はオンデマンド参加登録受付の際に申請してください。

19. プログラム・抄録アプリのご案内

今回は用意いたしません。ご了承ください。

20. 研究倫理・医療倫理に関する研修会について

日 時：8月20日（木）13：50～14：50

会 場：第11会場（ノース 4階 G401+G402）

セッション：教育講演4「研究倫理とは何かー研究活動に引きつけて考える」

※受講される方には会場入口で参加証明書を配布いたします。講演終了後、参加証明書の2枚目（学会控え）を回収いたします。（開演後の入場・途中退出はできませんので、ご注意ください。）

21. 腎臓病療養指導士資格更新のための単位取得

本学術総会および指定セッションへの参加により、腎臓病療養指導士資格更新のための単位が取得できます。

【学術総会出席10単位】、【腎臓病療養指導士に関する企画・研修への参加5単位】（合計15単位）

■学術総会出席10単位

参加受付にて発行される学術総会参加証を所定の単位申請時に提出してください。

■腎臓病療養指導士に関する企画・研修への参加5単位

ワークショップ7「腎臓病療養指導士の活動の実際」

日 時：8月21日（金）9：00～11：00

会 場：第10会場（ノース 3階 G301+G302）

※単位が必要な方には会場入口で参加証明証を配布いたします。講演終了後、参加証明証の2枚目（日本腎臓病協会・学会・団体控え）を回収いたします。（開演後の入場・途中退出の場合、参加証明証は無効となりますので、ご注意ください。）

*腎臓病療養指導士更新要件は、日本腎臓病協会のウェブサイト (<https://www.jsn.or.jp/educator/>) でご確認ください。

※オンデマンド配信の視聴でも単位の取得は可能です。学会事務局にて聴講記録を確認した上で付与いたします。希望者はオンデマンド参加登録受付の際に申請してください。

22. オンデマンド配信について

新型コロナウイルス感染症の影響により、特別演題、一般演題の優秀演題は学術総会終了後、学術総会ホームページにてオンデマンド配信をいたします。

配信期間は、9月中旬～10月上旬を予定しておりますが、正式な日程については、学術総会終了後ホームページに掲載いたします。

視聴を希望の場合は、学術総会ホームページよりご登録ください。

【参加受付】7月8日(水)～8月5日(水)

※共催セミナー(ランチョンセミナー、イブニングセミナー、モーニングセミナー)、共催シンポジウムのオンデマンド配信はいたしません。

司会の先生へのご案内

1. 口演発表の司会者へのお願い

担当セッション開始15分前までに会場内前方の次司会者席にお越しいただき、スタッフにお声掛けください。

優秀演題セッションは、1演題10分(発表7分、討論3分)で進行してください。

特別演題(一般演題以外)の進行に関しては司会者に一任いたします。

※新型コロナウイルス(COVID-19)の影響により、ご所属施設の許可が下りない等の理由で会場にお越しいただくことが難しい場合は総会運営事務局(jsn63@mtoyou.jp)までご連絡ください。

2. 利益相反状況の開示についてのお願い

本学術総会では、司会者にも利益相反状況の開示をお願いしております。

該当の先生には後日事務局より詳細をご連絡いたします。

口演発表について

※一般演題(口演/ポスター)は誌上発表です。

※新型コロナウイルス(COVID-19)の影響により、ご所属施設の許可が下りない等の理由で会場にお越しいただくことが難しい場合は総会運営事務局(jsn63@mtoyou.jp)までご連絡ください。その際、スライド提出方法については事務局より該当の方へご連絡いたします。

1. 発表時間

優秀演題セッションは、発表7分、討論3分です。

特別演題(一般演題以外)は司会者の指示に従ってください。

演台、ならびに司会者席では、発表時間終了1分前と発表時間終了時に卓上のランプでお知

らせていただきます。

2. 発表形式

発表は全て PC (パソコン) によるプレゼンテーションのみとなります。

プレビュー, データのお預かりは PC データ受付にて行います。

ご発表時間の 30 分前までに, PC データ受付にお越しいただき, データのご確認をお願いいたします。

PC データ受付: アネックスホール 2階 フォワイエ
ノース 3階 エレベーターホール前

受付時間: 8月19日(水) 8:00~17:00

8月20日(木) 7:00~17:30

8月21日(金) 7:30~14:30

PC 持ち込みの方も必ず PC データ受付にて試写をお願いいたします。

19日, 20日は翌日の発表データも受け付けいたします。

また, スライドの事前送付についても受付いたします。登録方法は運営事務局より別途ご案内いたします。

演者の先生方には後日運営事務局よりご連絡させていただきます。

3. 発表データ作成について

各会場の PC の仕様は以下のとおりです。

OS: Windows 10

アプリケーション: Windows 版 PowerPoint 2010/2013/2019

持込可能なメディアは USB メモリのみとなります。

なお, Mac OS 等, 上記以外の環境での発表を希望される場合は, ご自身の PC をお持ち込みください。Windows PC の持ち込みも可能です。また, 動画や音声を含む場合は, ご自身の PC をお持ち込みください。

【USB メモリでのデータ持ち込みの場合】

- ・事前にウイルスに感染していないことを確認してください。
- ・文字化けやレイアウトの崩れを防ぐために OS に設定されている標準フォントをご使用ください。
- ・データの総量制限は特に設けません。決められた発表時間内に発表が終了するようにデータを作成してください。
- ・演台上のマウスと操作キーをご自身で操作してプレゼンテーションを行ってください。
- ・お預かりした発表データは, 学会終了後に事務局で責任をもって完全消去いたします。
- ・セッション進行および演台スペースの関係上, PowerPoint の発表者ツールは使用できませんのでご注意ください。

【PC 持ち込みの場合】

- ・外部出力が可能であることを必ず, 事前にご確認ください。
- ・会場に用意するケーブルコネクタの形状は, D-sub15 ピン 3 列コネクタと HDMI コネクタです。この形状に変換するアダプタを必要とする場合は, 必ずご持参ください。また, AC アダプタを必ずご用意ください。

- ・バックアップ用データとして、USB フラッシュメモリを必ずご持参ください。
- ・お持ち込みの PC は PC データ受付にて接続テスト後、発表する会場にて、お預かり、ご返却いたします。
- ・セッション進行および演台スペースの関係上、PowerPoint の発表者ツールは使用できませんのでご注意ください。

※発表の際に利益相反自己申告に関するスライドを必ず入れてください。

詳細は医学研究の利益相反 (COI) に関する共通指針の細則、開示方法をご参照ください。

URL : http://www.jsn.or.jp/about/regulations/saisoku_2578.php

※臨床研究法対応について

臨床研究法の施行に伴い、従来からお願いしています発表時の COI 開示が義務付けられ、違反の場合は罰則を受ける可能性もでてまいりました。会員の皆様におかれましては法律の主旨をよく理解し、学会発表時の COI 開示をしっかりとお願いいたします。

関連 URL : <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

※発表内容に個人が特定できるような表現 (イニシャル等) が無いようにご注意ください。

※第 63 回学術総会での発表者は、研究倫理・医療倫理に関する研修を受けていることが要件となっております。発表の際には COI 自己申告書のスライドに「研究倫理・医療倫理に関する研修を受講しました」と記載してください。

URL : https://www.jsn.or.jp/about/regulations/saisoku_2579.php

■特別演題、一般演題の優秀演題 ご発表の先生へ

※ご発表いただいた内容は、当日収録を行い、後日オンデマンド配信いたします。

配信期間は、9 月中旬～10 月上旬を予定しております。

原則、オンデマンド配信にあたっての動画の取り直しはいたしませんのでご了承ください。

オンデマンド配信にあたり、スライド作成の際には著作権や個人情報のご配慮をお願いいたします。

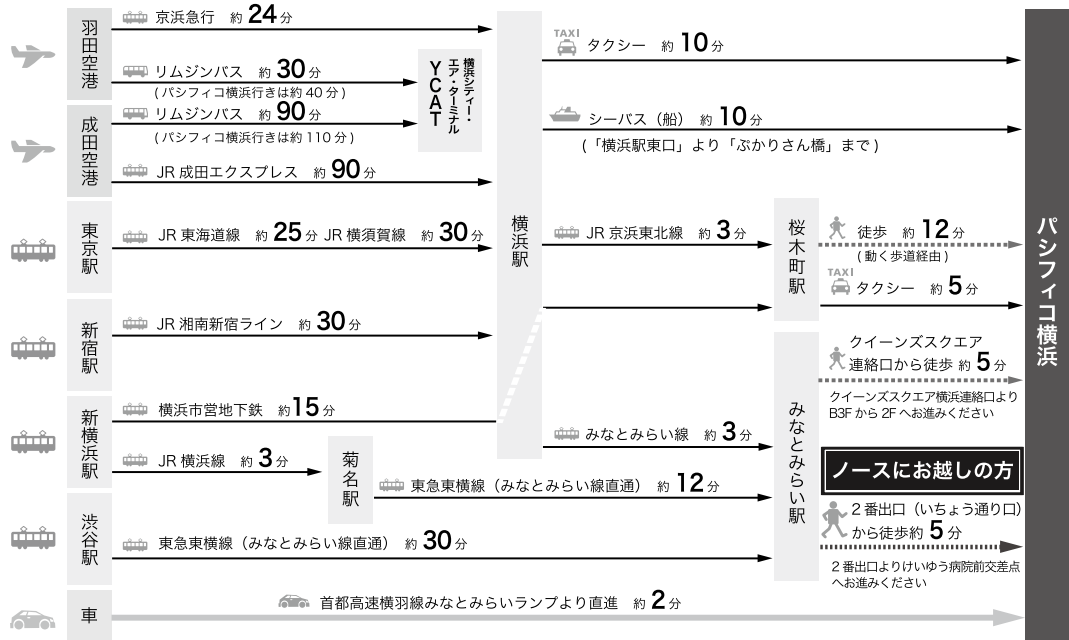
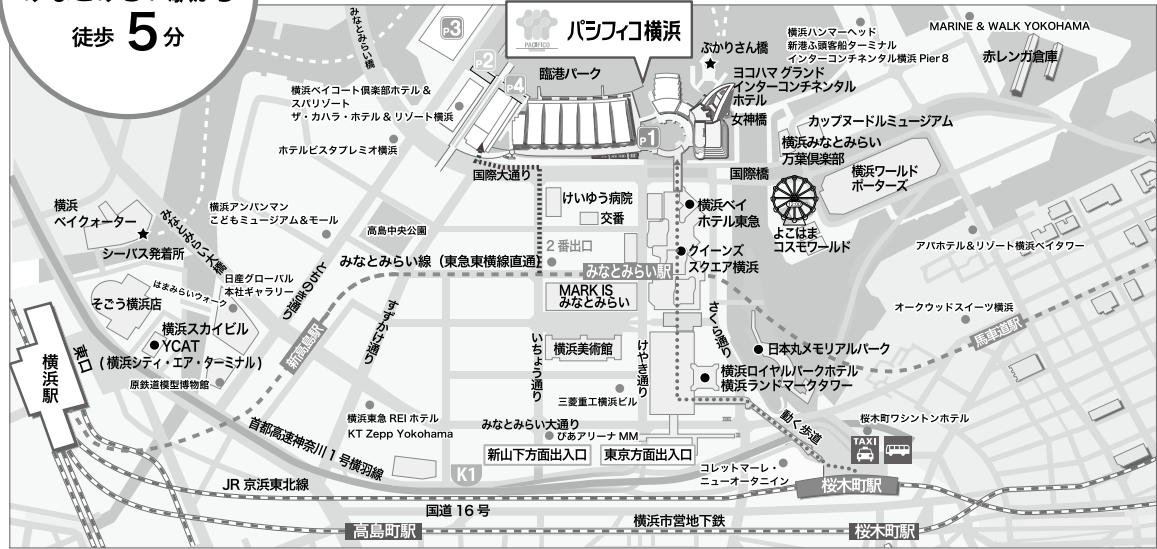
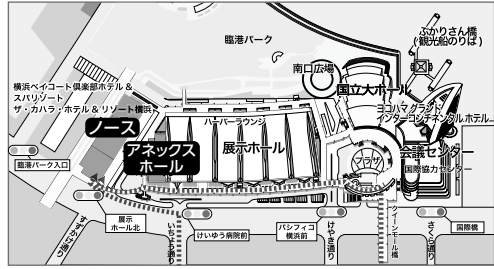
交通のご案内

パシフィコ横浜

〒220-0012 横浜市西区みなとみらい 1-1-1 TEL : 045-221-2155

都心から **30分**
 みなとみらい駅から
 徒歩 **5分**

東京国際空港 (羽田) から約 **30分**
 成田国際空港から約 **100分**
 新横浜駅から約 **20分**
 首都高速横羽線みなとみらいランプより約 **2分**



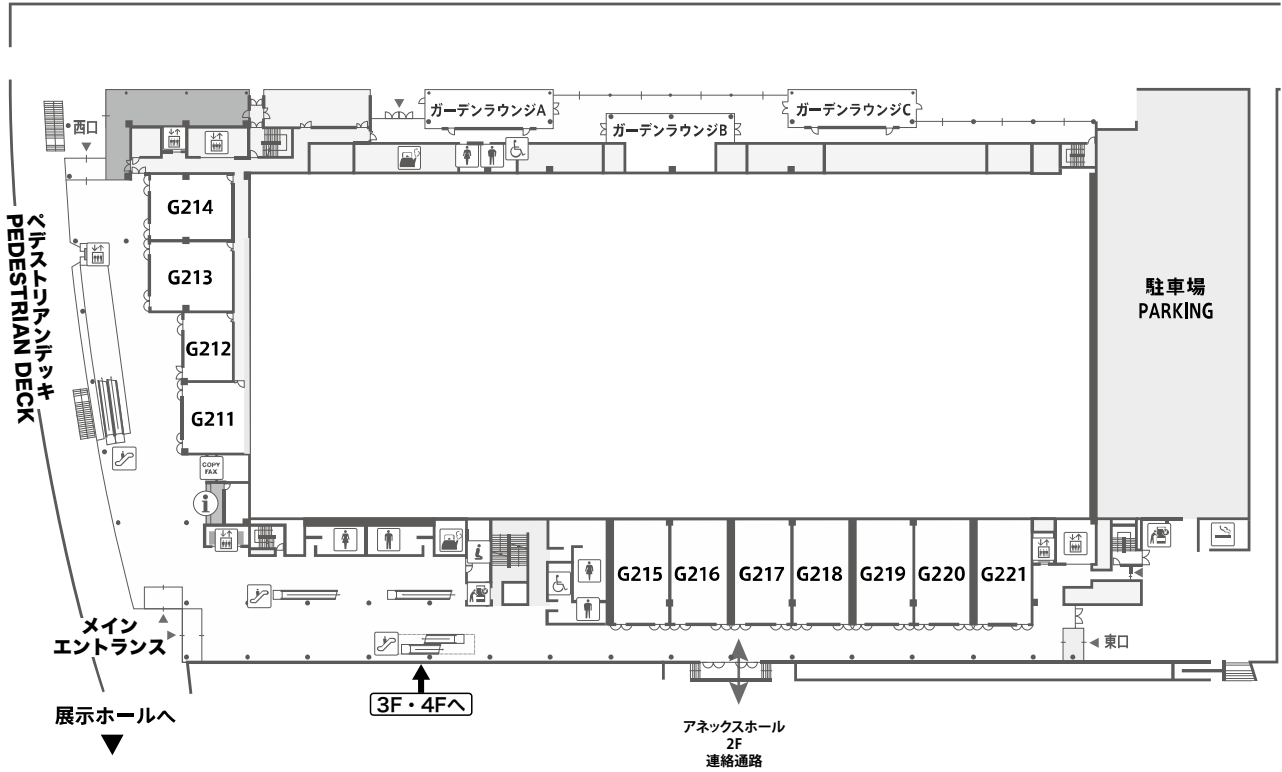
- ① みなとみらい公共駐車場 ¥270 / 30分 7:00 ~ 24:00 (出庫は 24 時間可)
- ② 臨港パーク駐車場 ¥250 / 30分 8:00 ~ 21:00
- ③ バス・大型駐車場 ¥500 / 30分 0:00 ~ 24:00 (入出庫は 7:00 ~ 22:00 予約制)
- ④ ノース駐車場 ¥270 / 30分 7:00 ~ 24:00 (出庫は 24 時間可)

※ご利用施設により、実際の所要時間は異なります。ご来場の際は余裕を持ってお越しください。
 ※乗り換え時間は含まれておりません。また道路状況等により所要時間が異なります。
 ※現在、整備中または開業前の施設等も記載しております。

パシフィコ横浜

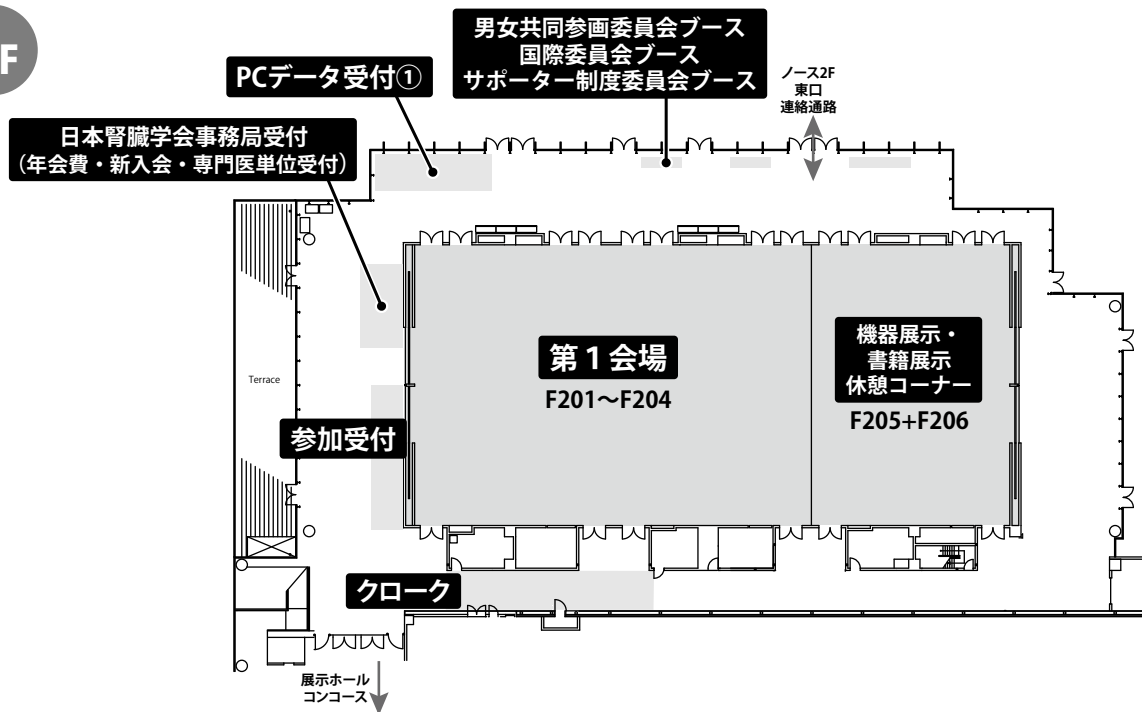
ノース

2F



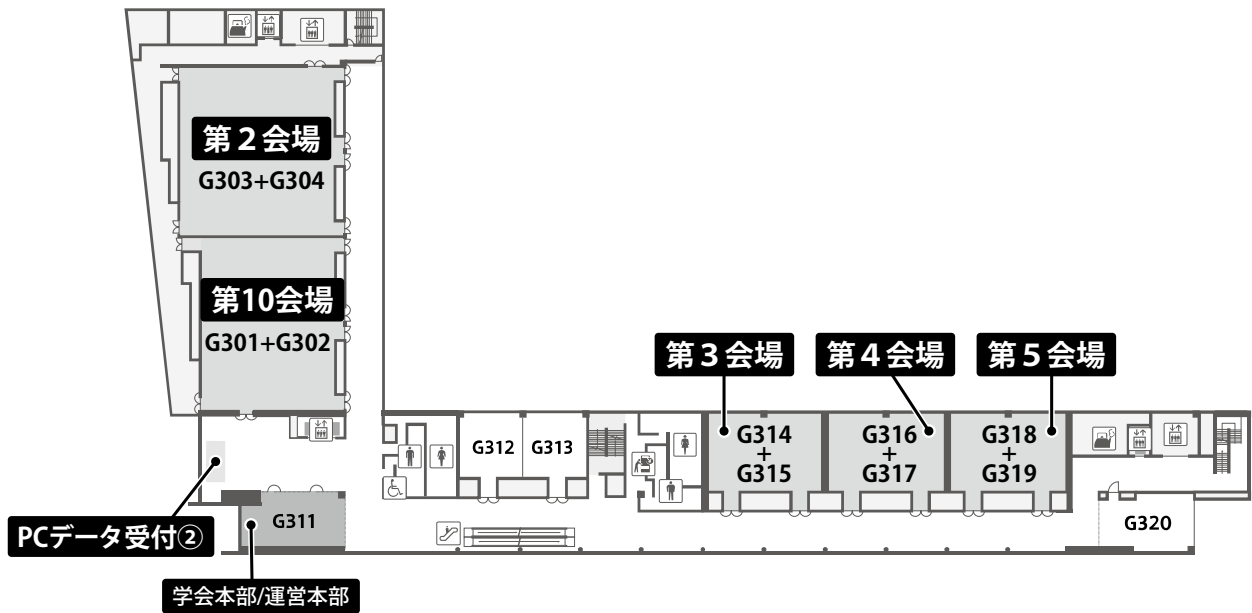
アネックスホール

2F

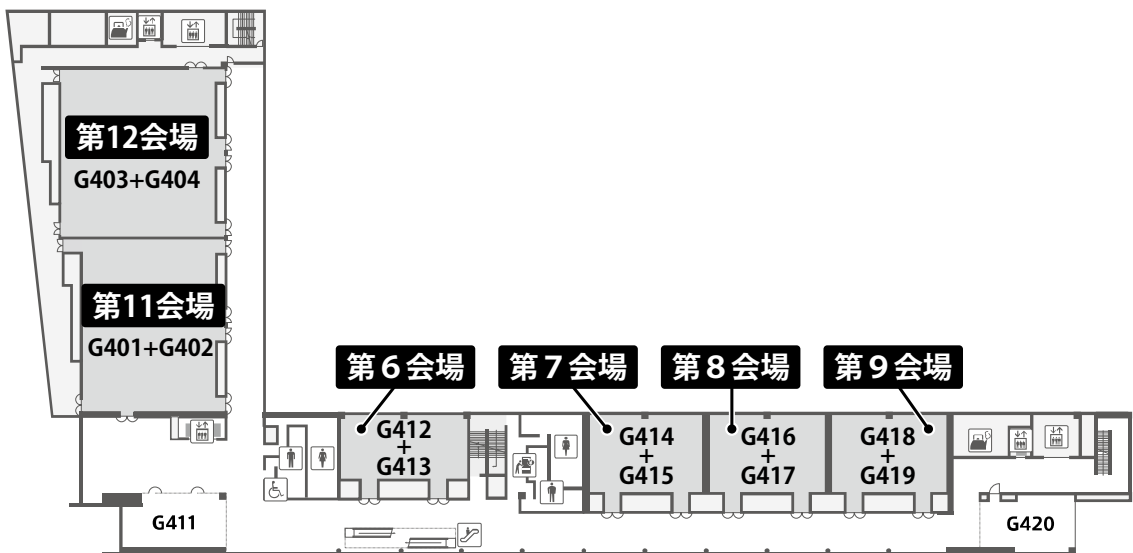


ノース

3F



4F



日本腎臓学会誌

Vol. 62 No. 4 2020 学術総会号

目次

■プログラム

第 63 回日本腎臓学会学術総会：会場ならびに会期中総会本部.....	i
プログラム委員・演題選定委員.....	178
学術総会日程表.....	182
第 1 日 8 月 19 日 (水) プログラム.....	188
第 2 日 8 月 20 日 (木) プログラム.....	192
第 3 日 8 月 21 日 (金) プログラム.....	197
モーニングセミナー・ランチョンセミナー・イブニングセミナー.....	203

■抄録

理事長講演.....	柏原直樹	210
大島賞受賞講演 1 Identification of Molecular Mechanisms for AQP2 Regulation and Development of Therapeutic Drugs for Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus.....	安藤史顕	211
大島賞受賞講演 2 Neuro-immune systems-mediated renal protection mechanism.....	井上 剛	211
Clinical Scientist Award (CSA) 受賞講演 1 Clinical epidemiological cohort study to elucidate the pathophysiology of chronic kidney disease.....	田中 茂	211
YIA 受賞講演 1 Protein O-GlcNAcylation is essential for the maintenance of renal energy homeostasis and function via lipolysis during fasting and diabetes.....	菅原 翔	211
YIA 受賞講演 2 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice.....	菅原真衣	212
YIA 受賞講演 3 Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury.....	前川 洋	212
YIA 受賞講演 4 Renal TNF α activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney.....	古荘泰佑	212
総会長特別企画 1 腎臓病の克服を目指して 1—有効な薬剤を患者へ届ける—.....	深川雅史, 柏原直樹	212
総会長特別企画 2 腎臓病の克服を目指して 2—総力を結集する Japan Kidney Summit—	深川雅史, 柏原直樹	213
Special Session COVID-19 and kidney diseases—to conquer the COVID-19 pandemic.....	柏原直樹, 南学正臣	214
特別シンポジウム COVID-19 と腎臓病.....	和田 淳, 熊谷裕生	214
学会主導プログラム.....	深川雅史	214
特別企画 公的研究の概要.....	成田一衛	214
シンポジウム 1 腎病理 CME 系統的腎病理教育シリーズ：内皮細胞障害を考える.....	北村博司, 小川弥生	215
シンポジウム 2 腎臓病を克服する—腎臓病対策の全国展開と地域での活動 (NPO 法人日本腎臓病協会合同企画).....	成田一衛	216
シンポジウム 3 糸球体疾患に対する生物学的製剤の可能性と問題点 —Current and Future Indications—.....	長谷川みどり, 藤田直也	217



シンポジウム 4	ミトコンドリア UP TO DATE ーミトコンドリア腎症のすべてが分かるシンポジウムー.....	長田道夫, 濱崎祐子	218
シンポジウム 5	AKI 基礎研究の最前線 究極のアンメットニーズへの挑戦.....	井上 剛, 中野大介	220
シンポジウム 6	モダリティと創薬ユニットの2面から考える腎疾患創薬 ー令和の腎創薬は One Team を目指してー.....	長谷川一宏, 勝見英正	221
シンポジウム 7	嚢胞性腎疾患ー最近の知見に基づく診断と治療ー.....	中西浩一, 土谷 健	222
シンポジウム 8	慢性腎臓病と心不全/左室肥大, 心筋障害.....	常喜信彦, 中川直樹	224
シンポジウム 9	AKI における Controversy 科学的な議論をしよう!.....	長浜正彦, 柴垣有吾	225
シンポジウム10	大規模データベース解析の方向性と展開:CKD 対策にどう活かすか	山縣邦弘, 山本陵平	226
シンポジウム 11	DKD と食事 Up to date (日本糖尿病学会合同企画).....	岡田浩一, 植木浩二郎	227
シンポジウム 12	腎臓内科医が知るべきリン代謝 (日本骨代謝学会・日本 CKD-MBD 研究会合同企画)	瀬川博子, 谷口正智	228
シンポジウム 13	高血圧の成因 Up date.....	内田治仁, 田村功一	229
シンポジウム 14	二次性糸球体疾患の基礎と臨床.....	廣村桂樹, 杉山 斉	231
シンポジウム 15	造血器疾患からみた OncoNephrology:血液内科と腎臓内科の立場から	松原 雄, 飯田真介	232
シンポジウム 16	日本腎臓学会サポーターへの誘いー自らをより活かすためにー.....	乳原善文, 安田 隆	233
シンポジウム 17	ポスト SGLT2 阻害薬時代の糖尿病性腎臓病の新規治療戦略.....	豊田雅夫, 古市賢吾	234
シンポジウム 18	移植腎長期生着に対する方策:腎臓内科医は腎移植にどう関わるか?	升谷耕介, 豊田麻理子	236
シンポジウム 20	新しい腎性貧血治療薬としての HIF-PHD 阻害薬 ーこれを聞けば全てが分かりますー.....	南学正臣, 西 慎一	237
シンポジウム 21	論文投稿のすすめーいい論文を書くには.....	要 伸也, 守山敏樹	238
シンポジウム 22	J-RBR/J-KDR レジストリーの年次報告.....	佐藤 博, 清水 章	239
シンポジウム 23	実践!電解質道場ー生理学から臨床現場への応用ー.....	門川俊明, 志水英明	241
Educational Symposium	MR 関連高血圧.....	伊藤貞嘉, 長瀬美樹	242
教育講演 1	リンの制御機構 (日本骨代謝学会・日本 CKD-MBD 研究会合同企画).....	宮本賢一	243
教育講演 2	尿路結石症全国疫学調査から見える日本人尿路結石症の特徴.....	坂本信一	243
教育講演 3	在宅医療としての腎代替療法.....	政金生人	243
教育講演 4	研究倫理とは何かー研究活動に引きつけて考える.....	守山敏樹	243
教育講演 5	学び続ける腎臓医.....	門川俊明, 安田 隆	244
教育講演 6	腎生検病理診断における AI の活用.....	河添悦昌	244
教育講演 7	Evidence-Practice Gap.....	岡田浩一	244
教育講演 8	「化学療法と腎機能・腎障害」に関する最近の知見.....	陶山浩一	245
教育講演 9	内科医として知るべき尿路腫瘍.....	菊地栄次	245
ワークショップ 1	実験ことはじめーyou can do it now:IT それが見えたら研究しようー	西 裕志, 林 香	245
ワークショップ 2	留学ことはじめ.....	上田誠二	246
ワークショップ 3	水電解質領域および尿細管機能の基礎研究:最近の進歩と 臨床へのつながり.....	内田信一, 向山政志	247

ワークショップ4	腎・泌尿器疾患と遺伝カウンセリング	
	—主治医にできることと専門家に任せることの境界を知ろう—.....	飯島一誠, 蘇原映誠 248
ワークショップ5	よく分からないCKD/DKD栄養指導実践: Pros and Cons.....	鈴木芳樹, 菅野義彦 249
ワークショップ6	腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー	
	(難解なコンサルテーション症例をみんなで考える).....	白井小百合, 辻 隆裕 251
ワークショップ7	腎臓病療養指導士の活動の実際 (NPO 法人日本腎臓病協会合同企画)	
	要 伸也, 内田明子 251
ワークショップ8	Conservative Kidney Management を含めた腎代替療法選択	
	(日本透析医学会合同企画).....	岡田浩一, 宮崎真理子 253
Late Breaking Abstracts (特別発表)	成田一衛, 川野充弘 254
一般演題 (口演)	255
一般演題 (ポスター)	309
索引	386

The Japanese Journal of Nephrology

Vol. 62 No. 4 2020

Contents

Program	188
Abstracts	
Presidential Lecture	
<i>Naoki Kashihara</i>	210
Oshima Awards 1 Identification of Molecular Mechanisms for AQP2 Regulation and Development of Therapeutic Drugs for Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus	
<i>Fumiaki Ando</i>	211
Oshima Awards 2 Neuro-immune systems-mediated renal protection mechanism	
<i>Tsuyoshi Inoue</i>	211
Clinical Scientist Awards Clinical epidemiologic cohort studies aiming at elucidation of CKD pathogenesis	
<i>Shigeru Tanaka</i>	211
YIA Awards 1 Protein O-GlcNAcylation is essential for the maintenance of renal energy homeostasis and function via lipolysis during fasting and diabetes	
<i>Sho Sugahara</i>	211
YIA Awards 2 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice	
<i>Mai Sugahara</i>	212
YIA Awards 3 Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury	
<i>Hiroshi Maekawa</i>	212
YIA Awards 4 Renal TNF α activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney	
<i>Taisuke Furusho</i>	212
President-organizing special program 1 Eradicating CKD1 : Delivering powerful drugs to kidney patients	
<i>Masafumi Fukagawa, Naoki Kashihara</i>	212
President-organizing special program 2 Eradicating CKD2 : Japan Kidney Summit	
<i>Masafumi Fukagawa, Naoki Kashihara</i>	213
Special Session COVID-19 and kidney diseases -to conquer the COVID-19 pandemic	
<i>Naoki Kashihara, Masaomi Nangaku</i>	214
Special Symposium COVID-19 and kidney diseases : Here's what we need to know	
<i>Jun Wada, Hiroo Kumagai</i>	214
JSN-organizing program	
<i>Masafumi Fukagawa</i>	214
Special program Government-Funded Public Research	
<i>Ichiei Narita</i>	214
Symposium 1 Renal Pathology CME : endothelial injury	
<i>Hiroshi Kitamura, Yayoi Ogawa</i>	215
Symposium 2 Nationwide and Local Activities against Kidney Disease	
<i>Ichiei Narita</i>	216
Symposium 3 Biological Factors for Glomerular Diseases	
<i>Midori Hasegawa, Naoya Fujita</i>	217
Symposium 4 Up-to-date Information on Mitochondrial Nephropathy	
<i>Michio Nagata, Yuko Hamasaki</i>	218
Symposium 5 Cutting edge of AKI basic research	
<i>Tsuyoshi Inoue, Daisuke Nakano</i>	220
Symposium 6 Drug Discovery from the Perspectives of Modalities and Units	
<i>Kazuhiro Hasegawa, Hidemasa Katsumi</i>	221
Symposium 7 Cystic Kidney Disease : diagnosis and treatment based on recent findings	
<i>Koichi Nakanishi, Ken Tsuchiya</i>	222
Symposium 8 CKD and Heart Failure, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Impairment	
<i>Nobuhiko Joki, Naoki Nakagawa</i>	224
Symposium 9 Controversy over AKI	
<i>Masahiko Nagahama, Yugo Shibagaki</i>	225
Symposium 10 Future Direction of Large-scale Database Analyses : How can we utilize them for CKD practice?	
<i>Kunihiro Yamagata, Ryohei Yamamoto</i>	226
Symposium 11 DKD and Diet-Up to date	
<i>Hirokazu Okada, Kojiro Ueki</i>	227
Symposium 12 Phosphate Metabolism-the Essentials for Nephrologists	
<i>Hiroko Segawa, Masatomo Taniguchi</i>	228



Symposium 13	Updates : Pathogenesis of Hypertension <i>Haruhito Uchida, Koichi Tamura</i>	229
Symposium 14	Secondary glomerular diseases : Basic Research and Clinical Practice <i>Keiju Hiromura, Hitoshi Sugiyama</i>	231
Symposium 15	Onconeurology in hematology <i>Takeshi Matsubara, Shinsuke Iida</i>	232
Symposium 16	Invitation to Join JSN Supporters <i>Yoshifumi Ubara, Takashi Yasuda</i>	233
Symposium 17	Novel Therapeutic Strategies for DKD in the post-SGLT2-inhibitor era <i>Masao Toyoda, Kengo Furuichi</i>	234
Symposium 18	Strategies for Long-term Graft Survival : How Can Nephrologists Contribute to Renal Transplantation Practice? <i>Kosuke Masutani, Mariko Toyoda</i>	236
Symposium 20	HIF prolyl hydroxylase inhibitors : New tools for the treatment of anemia in CKD patients <i>Masaomi Nangaku, Shinichi Nishi</i>	237
Symposium 21	How to write excellent scientific papers <i>Shinya Kaname, Toshiki Moriyama</i>	238
Symposium 22	Japan Kidney Disease Registry (J-KDR) + Report from Committee for Standardization of Renal Histopathology <i>Hiroshi Sato, Akira Shimizu</i>	239
Symposium 23	Electrolyte and Acid-Base Disorders : From Physiology to Bedside <i>Toshiaki Monkawa, Hideaki Shimizu</i>	241
Educational Symposium	Mineralocorticoid Receptor-associated Hypertension <i>Sadayoshi Ito, Miki Nagase</i>	242
Educational Lecture 1	Regulatory mechanism of inorganic phosphate metabolism <i>Ken-ichi Miyamoto</i>	243
Educational Lecture 2	Characteristics of Japanese Urolithiasis based on the nationwide survey of urolithiasis <i>Shinichi Sakamoto</i>	243
Educational Lecture 3	Renal replacement therapy in home : why and how? <i>Ikuto Masakane</i>	243
Educational Lecture 4	Research Ethics and Research Activity <i>Toshiki Moriyama</i>	243
Educational Lecture 5	Lifhack for young nephrologists <i>Toshiaki Monkawa</i>	244
Educational Lecture 5	Selection, reading, and storing methods of papers for the practical use in clinical practice <i>Takashi Yasuda</i>	244
Educational Lecture 6	Artificial Intelligence for Automated Diagnosis in Renal Pathology <i>Yoshimasa Kawazoe</i>	244
Educational Lecture 7	Evidence-Practice Gap <i>Hirokazu Okada</i>	244
Educational Lecture 8	Recent findings about chemotherapy and renal function/nephropathy <i>Kouichi Suyama</i>	245
Educational Lecture 9	Urinary tract tumors that internist should know <i>Eiji Kikuchi</i>	245
Workshop1	How to Start Experiment at the Bench-you can do it now <i>Hiroshi Nishi, Kaori Hayashi</i>	245
Workshop 2	To Work Outside Japan-For Young Nephrologists <i>Seiji Ueda</i>	246
Workshop 3	Basic Research on electrolyte disorders and tubular function <i>Shinichi Uchida, Masashi Mukoyama</i>	247
Workshop 4	Genetic Counseling in Nephrology and Urology <i>Kazumoto Iijima, Eisei Sohara</i>	248
Workshop 5	Nutrition Counselling for CKD/DKD : Pros and Cons <i>Yoshiki Suzuki, Yoshihiko Kanno</i>	249
Workshop 6	Renal Biopsy Consultation and Review <i>Sayuri Shirai, Takahiro Tsuji</i>	251
Workshop 7	Activities of Certified Kidney Disease Educators <i>Shinya Kaname, Akiko Uchida</i>	251
Workshop 8	Renal Replacement Therapy Options including Conservative Kidney Management <i>Hirokazu Okada, Mariko Miyazaki</i>	253
Late Breaking Abstracts (Selected Presentation)	<i>Ichiei Narita, Mitsuhiro Kawano</i>	254
Oral session		255
Poster Session		309
Index		386

第63回(令和2年度)日本腎臓学会学術総会 抄録集

総会長

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 教授

柏原 直樹

プログラム委員長

東海大学医学部腎内分泌代謝内科 教授

深川 雅史

プログラム委員会

【プログラム委員長】深川 雅史

【理事長】柏原 直樹

【総括委員】

基礎研究：柳田 素子

臨床研究：濱野 高行

病理：清水 章

教育：門川 俊明

国際学会：南学 正臣

関連学会：岡田 浩一

AI, 情報, ビックデータ, 公的資金：猪阪 善隆

Diversity (男女比, 年代比, 職種比含む, Social, Ethics)：内田 啓子

【プログラム委員会事務局】和田 健彦

【オブザーバー】

担当幹事：宮崎真理子

第63回総会事務局：佐々木 環, 長洲 一, 城所 研吾, 角谷 裕之

【領域別委員】*領域リーダー

基礎医学 (発生, 実験病理, 実験生理, 実験免疫)：横尾 隆*, 長谷川一宏, 西 裕志

糸球体病変, 間質病変：鈴木 祐介*, 杉山 齊, 坪井 直毅

CKD：丸山 彰一*, 藤井 直彦, 旭 浩一, 金崎 啓造

AKI：土井 研人*, 中野 大介, 安田日出夫

ESRD (移植含む)：鶴屋 和彦*, 後藤 俊介, 祖父江 理

小児, 遺伝性疾患, 嚢胞性疾患, 泌尿器疾患：野津 寛大*, 森貞 直哉, 清水 正樹, 張田 豊

水電解質・酸塩基平衡, 骨ミネラル代謝：横山啓太郎*, 柴田 茂, 長浜 正彦

高血圧, 心血管系：田村 功一*, 中川 直樹, 常喜 信彦, 内田 治仁

多職種・患者会：要 伸也*, 伊藤 孝史, 内田 明子

演題選定委員

浅沼 克彦	旭 浩一	阿部 雅紀	伊藤 孝史	白井 丈一	碓井 知子
内田 治仁	大瀬 貴元	小畑 陽子	金崎 啓造	要 伸也	河野 春奈
神田英一郎	菅野 義彦	草場 哲郎	久米 真司	小岩 文彦	後藤 俊介
駒場 大峰	柴垣 有吾	柴田 茂	島田美智子	清水 章	清水 正樹
清水 美保	常喜 信彦	杉山 齊	鈴木 仁	鈴木 祐介	蘇原 映誠
祖父江 理	田中 哲洋	種田 積子	田村 功一	坪井 直毅	鶴屋 和彦
寺脇 博之	土井 研人	中川 直樹	中野 大介	長浜 正彦	中山 昌明
西 裕志	西尾 妙織	野津 寛大	長谷川一宏	長谷川 毅	長谷川みどり
花房 規男	濱野 高行	張田 豊	深水 圭	藤井 直彦	丸山 彰一
三島 英換	宮崎真理子	望月 俊雄	森貞 直哉	安井 孝周	安田 隆
安田日出夫	安田 宜成	山本 陵平	横井 秀基	横尾 隆	横山啓太郎
若杉三奈子					

演題選定について

上記演題選定委員より一般演題を採点いたしました。応募演題総数794演題より評価点数に応じて口演324演題, ポスター459演題を選びました。なお, 口演・ポスターと振り分けをいたしました, 新型コロナウイルス感染症の影響により, 優秀演題(口演のみ)以外は誌上発表とさせていただきます。何卒ご了承ください。

第63回日本腎臓学会学術総会に多数応募いただきました会員各位, プログラム作成にご尽力いただきました諸先生方に心より深謝申し上げます。

総会長 柏原 直樹

優秀演題

優秀演題賞

口演 (O) の演題は下記の日程で発表セッションを設けます。

日時：2020年8月21日(金) 9:00~12:00

会場：第4会場(パシフィコ横浜ノース3階 G316+G317)

O-002

好中球 EIF2AK2 阻害は血管内皮接着・血管外遊走を抑制し炎症性腎疾患急性期を制御する

井上 玲子 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)

O-026

eNOS/sGC/PKG 経路活性化は Wnt/beta-catenin 経路抑制効果を介して腎間質線維化を抑制する

角谷 裕之 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)

O-044

前駆細胞置換による腎間質再生

齊藤 弥積 (東京慈恵会医科大学腎臓高血圧・内科)

O-070

IgA 腎症における家族集積性は腎不全進行のリスク因子となる

佐藤 芳憲 (昭和大学藤が丘病院腎臓内科)

O-074

治療依存性微小変化型ネフローゼ症候群に対する低用量リツキシマブ療法の検討

藤本 圭司 (金沢医科大学腎臓内科学)

O-083

ループス腎炎の新規診断指標および未知分子病態の発見

秋山 真一 (名古屋大学腎臓内科)

O-116 ※誌上発表

Canagliflozin slows declines in kidney function in people with baseline eGFR <30 mL/min/1.73m²

Meg Jardine (The George Institute for Global Health, UNSW Sydney)

O-118

Cyclin G1 and TOR-autophagy spatial coupling compartments (TASCC) regulate pro-fibrotic secretory phenotypes in kidney tubule cells in the G2/M phase of the cell cycle

Seiji Kishi (Kawasaki Medical School)

O-120

Glycan profile of acquired cystic disease associated renal cell carcinoma using lectin microarray systems

Kunio Kawanishi (Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba)

O-191

AKI プレコンディショニング効果における DNA 修復因子 KAT5 の役割の検討

菱川 彰人 (慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科)

O-193

急性腎障害を調節するマイクロ RNA の解析

青松 昭徳 (自治医科大学附属さいたま医療センター)

O-206

外来維持透析患者における社会的背景と死亡の検討

麻生久美子 (宮崎大学医学部附属病院腎臓内科)

O-253

ナトリウム重炭酸共輸送体 NBCe1 の膜貫通部位 SNP 機能解析

山崎 修 (帝京大学医学部内科学講座)

O-256

副甲状腺ホルモンの生体内投与による腎糖新生亢進作用

塚田 弘之 (東京大学腎臓・内分泌内科)

O-261

慢性腎臓病患者における骨折と降圧薬の関係：福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

宿理 朋哉 (福岡赤十字病院腎臓内科)

O-271

5/6 腎摘に伴う腎尿濃縮力低下と体液喪失は、多臓器の体液保持機構を活性化し、体液貯留・血圧上昇を起こす

北田 研人 (香川大学薬理学)

O-281

降圧薬服用中の高血圧患者の大血管障害リスクの指標とは～血圧を超えたアルブミン尿の有用性～

菊池 調 (岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野)

O-282

新規ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー，エサキセレノンの実臨床での降圧力と安全性

佐藤 文俊 (東北大学難治性高血圧内分泌代謝疾患寄附講座)

※以下ポスター (P) は誌上発表。

P-226

Single cell profiling of acute kidney injury reveals conserved cellular responses to injury

Yuhei Kirita (Department of Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

P-293

Effects of energy supplement medium-chain triglyceride (MCT) oil on nutritional measurements among patients undergoing hemodialysis

Hung-Lien Wu (Department of Nutrition, National Cheng Kung University Hospital)

P-299

腹膜透析患者における腹腔鏡所見と病理所見の関連性についての検討

濱田千江子 (順天堂大学総合健康科学先端医療研究機構)

P-324

Alport 症候群患者に対するエクソスキッピング (ES) 療法の開発

野津 寛大 (神戸大学小児科)

P-334

新規遺伝性腎疾患 LAMA5 syndrome のモデル動物 Laminin- α 5 V3684M KI mouse の解析

貝森 淳哉 (大阪大学キャンパスライフ健康支援センター)

P-348

隕石学的技術を応用した二次元マッピング法による腎結石の構造解析

田中勇太朗（名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野）

（以上，演題番号順）

第 63 回日本腎臓学会学術総会
総会長 柏原 直樹

第63回日本腎臓学会学術総会 日程表

		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	
第1日目 8月19日(水)	アネックスホール						
	2階	第1会場 F201~F204	9:00~9:15 学会主導プログラム 学会主導の学術総会プログラム 作成の目的と実際				
	3階	第2会場 G303+G304	8:50 開会式	9:15~11:15 シンポジウム1 腎病理CME 系統的腎病理教育シリーズ: 内皮細胞障害を考える 司会:北村 博司, 小川 弥生			
		第3会場 G314+G315		9:00~11:00 シンポジウム2 腎臓病を克服する 一腎臓病対策の全国展開と地域での活動 (NPO法人日本腎臓病協会合同企画) 司会:成田 一衛			
		第4会場 G316+G317					
		第5会場 G318+G319					
	4階	第6会場 G412+G413					
		第7会場 G414+G415					
		第8会場 G416+G417					
		第9会場 G418+G419					
	3階	第10会場 G301+G302		9:00~11:00 シンポジウム3 糸球体疾患に対する生物学的製剤の 可能性と問題点 —Current and Future Indications— 司会:長谷川みどり, 藤田 直也			
	4階	第11会場 G401+G402		9:00~11:00 シンポジウム4 ミトコンドリアUP TO DATE —ミトコンドリア腎症のすべてが分かる シンポジウム— 司会:長田 道夫, 濱崎 祐子			
第12会場 G403+G404			9:00~11:00 シンポジウム5 AKI基礎研究の最前線 究極のアンメットニーズへの挑戦 司会:井上 剛, 中野 大介				

会場：パシフィコ横浜 アネックスホール, ノース

	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00
		13:30~15:30 Special Session COVID-19 and kidney diseases —to conquer the COVID-19 pandemic 司会：Naoki Kashihara, Masaomi Nangaku		15:30~16:10 大島賞 受賞講演 司会：内田 啓子, 南学 正臣	16:10~16:30 CSA (Clinical Scientist Award) 受賞講演 司会：深川 雅史	16:30~17:00 表彰式
		14:10~15:10 特別企画 公的研究の概要 司会：成田 一衛	15:10~17:10 シンポジウム6 モダリティと創薬ユニットの2面から考える 腎疾患創薬 —令和の腎創薬はOne Teamを目指して— 司会：長谷川一宏, 勝見 英正			
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 1		15:00~17:00 シンポジウム7 嚢胞性腎疾患 —最近の知見に基づく診断と治療— 司会：中西 浩一, 土谷 健			
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 2					
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 3					
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 4				17:30~18:20 イブニングセミナー 1	
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 5				17:30~18:20 イブニングセミナー 2	
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 6				17:30~18:20 イブニングセミナー 3	
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 7				17:30~18:20 イブニングセミナー 4	
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 8		15:00~17:00 シンポジウム8 慢性腎臓病と心不全/左室肥大, 心筋障害 司会：常喜 信彦, 中川 直樹			
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 9		15:00~17:00 シンポジウム9 AKIにおけるControversy 科学的な議論をしよう! 司会：長浜 正彦, 柴垣 有吾			
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 10		15:00~17:00 シンポジウム10 大規模データベース解析の方向性と展開： CKD対策にどう活かすか 司会：山縣 邦弘, 山本 陵平			

第63回日本腎臓学会学術総会 日程表

		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	
第2日目 8月20日(木)	アネックスホール			9:00~12:00			
	2階	第1会場 F201~F204		総会長特別企画1 腎臓病の克服を目指して1 —有効な薬剤を患者へ届ける— 司会：深川 雅史, 柏原 直樹			
	3階	第2会場 G303+G304		9:00~11:00	シンポジウム11 DKDと食事Up to date (日本糖尿病学会合同企画) 司会：岡田 浩一, 植木浩二郎		
		第3会場 G314+G315		8:30~10:00	ワークショップ1 実験ことはじめ—you can do it now: IT それが見えたら研究しよう— 司会：西 裕志, 林 香	10:05~11:05	ワークショップ2 留学ことはじめ 司会：上田 誠二
		第4会場 G316+G317					
		第5会場 G318+G319					
	4階	第6会場 G412+G413					
		第7会場 G414+G415	7:30~8:20	モーニングセミナー 1			
		第8会場 G416+G417	7:30~8:20	モーニングセミナー 2			
	3階	第9会場 G418+G419	7:30~8:20	モーニングセミナー 3			
		第10会場 G301+G302		8:30~10:00	シンポジウム12 腎臓内科医が知るべきリン代謝 (日本骨代謝学会・ 日本CKD-MBD研究会合同企画) 司会：瀬川 博子, 谷口 正智	10:00~11:00	教育講演1 リンの制御機構(日本 骨代謝学会・日本CKD- MBD研究会合同企画) 司会：竹本 文美 演者：宮本 賢一
		第11会場 G401+G402		8:30~11:00	シンポジウム13 高血圧の成因Up date 司会：内田 治仁, 田村 功一		
4階	第12会場 G403+G404		8:30~10:30	シンポジウム14 二次性糸球体疾患の基礎と臨床 司会：廣村 桂樹, 杉山 斉			

会場：パシフィコ横浜 アネックスホール, ノース

	13:00		14:00	15:00	16:00	17:00	18:00
			14:00~17:00 総会長特別企画2 腎臓病の克服を目指して2 —総力を結集するJapan Kidney Summit— 司会：深川 雅史, 柏原 直樹				
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 11		14:00~16:00 シンポジウム15 造血器疾患からみたOncoNephrology： 血液内科と腎臓内科の立場から 司会：松原 雄, 飯田 真介		16:00~18:00 ワークショップ3 水電解質領域および尿細管機能の基礎研究： 最近の進歩と臨床へのつながり 司会：内田 信一, 向山 政志		
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 12						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 13						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 14						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 15						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 16						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 17						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 18						
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 19		14:00~15:00 教育講演2 尿路結石症全国疫学調査から見える日本人尿路結石の特徴 司会：阿部 貴弥 演者：坂本 信一	15:00~17:00 ワークショップ4 腎・泌尿器疾患と遺伝カウンセリング —主治医にできることと専門家に任せることの境界を知ろう— 司会：飯島 一誠, 蘇原 映誠		17:00~18:00 教育講演3 在宅医療としての腎代替療法 司会：鶴屋 和彦 演者：政金 生人	
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 20		13:50~14:50 教育講演4 研究倫理とは何か—研究活動に引きつけて考える 司会：和田 隆志 演者：守山 敏樹	15:00~17:00 シンポジウム16 日本腎臓学会サポーターへの誘い —自らをより活かすために— 司会：乳原 善文, 安田 隆		17:00~18:00 教育講演5 学び続ける腎臓医 司会：藤田 芳郎 演者：門川 俊明, 安田 隆	
	12:30~13:20 ランチョンセミナー 21		14:00~16:00 ワークショップ5 よく分からないCKD/DKD栄養指導実践： Pros and Cons 司会：鈴木 芳樹, 菅野 義彦		16:00~18:00 ワークショップ6 腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー (難解なコンサルテーション症例をみんなで考える) 司会：白井小百合, 辻 隆裕		

第63回日本腎臓学会学術総会 日程表

		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	
第3日目 8月21日(金)	アネックスホール			9:00~11:00 特別シンポジウム COVID-19と腎臓病 司会：和田 淳, 熊谷 裕生	11:00~12:00 理事長講演 司会：横野 博史 演者：柏原 直樹		
	2階	第1会場 F201~F204			9:00~11:00 シンポジウム17 ポストSGLT2阻害薬時代の 糖尿病性腎臓病の新規治療戦略 司会：豊田 雅夫, 古市 賢吾		
		3階	第2会場 G303+G304		9:00~10:00 教育講演6 腎生検病理診断に おけるAIの活用 司会：猪阪 善隆 演者：河添 悦昌	10:05~11:05 教育講演7 Evidence-Practice Gap 司会：寺田 典生 演者：岡田 浩一	
			第3会場 G314+G315		9:00~12:00 一般演題(口演) 優秀演題賞		
			第4会場 G316+G317				
			第5会場 G318+G319				
	4階	第6会場 G412+G413	8:00~8:50 モーニングセミナー 4				
		第7会場 G414+G415	8:00~8:50 モーニングセミナー 5				
		第8会場 G416+G417	8:00~8:50 モーニングセミナー 6				
		第9会場 G418+G419	8:00~8:50 モーニングセミナー 7				
	3階	第10会場 G301+G302		9:00~11:00 ワークショップ7 腎臓病療養指導士の活動の実際 (NPO法人日本腎臓病協会合同企画) 司会：要 伸也, 内田 明子			
	4階	第11会場 G401+G402		9:00~11:00 シンポジウム18 移植腎長期生着に対する方策： 腎臓内科医は腎移植にどう関わるか？ 司会：升谷 耕介, 豊田麻理子			
第12会場 G403+G404			9:00~11:00 シンポジウム19 若手のための症例を通して学ぶ腎病理の基本 司会：長田 道夫, 門川 俊明				

会場：パシフィコ横浜 アネックスホール, ノース

13:00		14:00		15:00		16:00		17:00		18:00	
		14:00~16:00 シンポジウム20 新しい腎性貧血治療薬としてのHIF-PHD阻害薬 ～これを聞けば全てが分かります～ 司会：南学 正臣, 西 慎一				16:00 16:10 閉会式					
12:30~13:20	ランチョンセミナー 22	14:00~15:00 教育講演8 「化学療法と腎機能・腎障害」に関する最近の知見 司会：和田 健彦 演者：陶山 浩一		15:00~16:00 教育講演9 内科医として知るべき尿路腫瘍 司会：大家 基嗣 演者：菊地 栄次							
12:30~13:20	ランチョンセミナー 23	13:55~14:55 シンポジウム21 論文投稿のすすめ ～いい論文を書くには 司会：要 伸也, 守山 敏樹		15:00~16:00 シンポジウム22 J-RBR/J-KDRレジストリーの年次報告 司会：佐藤 博, 清水 章							
12:30~13:20	ランチョンセミナー 24	14:00~14:30 Late Breaking Abstracts (特別発表)	14:35~15:35 YIA (Young Investigator Award) 受賞講演 司会：寺田 典生	15:35~16:00 YIA 表彰式							
12:30~13:20	ランチョンセミナー 25										
12:30~13:20	ランチョンセミナー 26										
12:30~13:20	ランチョンセミナー 27										
12:30~13:20	ランチョンセミナー 28										
12:30~13:20	ランチョンセミナー 29										
12:30~13:20	ランチョンセミナー 30	14:00~15:45 Educational Symposium MR関連高血圧 司会：伊藤 貞嘉, 長瀬 美樹									
12:30~13:20	ランチョンセミナー 31	14:00~16:00 ワークショップ8 Conservative Kidney Managementを含めた腎代替療法選択 (日本透析医学会合同企画) 司会：岡田 浩一, 宮崎真理子									
12:30~13:20	ランチョンセミナー 32	14:00~16:00 シンポジウム23 実践!電解質道場 ～生理学から臨床現場への応用～ 司会：門川 俊明, 志水 英明									

第1日 8月19日(水) プログラム

第1会場 (アネックスホール 2階 F201~F204)

13:30~15:30 Special Session
COVID-19 and kidney diseases -to conquer
the COVID-19 pandemic

Chairs Naoki Kashihara (President of JSN/ Department of
Nephrology/Hypertension, Kawa-
saki Medical School)

Masaomi Nangaku (President of APSN/ Division of
Nephrology and Endocrinology,
The University of Tokyo Graduate
School of Medicine)

SS-1 Activities of the ASN during the COVID-19 pan-
demic

President of ASN/ University of Alabama at
Birmingham Anupam Agarwal

SS-2 Global nephrology during and after COVID

President of ISN/ George Institute for Global Health
Vivekanand Jha

SS-3 COVID-19 kidney disease research in Europe and in
Germany

President of ERA-EDTA/ University Hospital of
Würzburg Christoph Wanner

SS-4 Combat against COVID-19 in Japan and Asia

President of APSN/ Division of Nephrology and
Endocrinology, The University of Tokyo Graduate
School of Medicine Masaomi Nangaku

15:30~16:10 大島賞受賞講演

司会 内田 啓子 (東京女子医科大学腎臓内科学講座)

南学 正臣 (東京大学腎臓・内分泌内科)

大島賞-1 Identification of Molecular Mechanisms for AQP2
Regulation and Development of Therapeutic Drugs
for Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus

東京医科歯科大学腎臓内科学 安藤 史顕

大島賞-2 Neuro-immune systems-mediated renal protection
mechanism

東京大学慢性腎臓病病態生理学 井上 剛

16:10~16:30 CSA (Clinical Scientist
Award) 受賞講演

司会 深川 雅史 (東海大学腎内分泌代謝内科)

CSA Clinical epidemiological cohort study to elucidate the
pathophysiology of chronic kidney disease

九州大学病態機能内科学 田中 茂

第2会場 (ノース 3階 G303+G304)

9:00~9:15 学会主導プログラム

学会企画説明 学会主導の学術総会プログラム作成の目
的と実際

東海大学腎内分泌代謝内科 深川 雅史

9:15~11:15 シンポジウム1

腎病理 CME 系統的腎病理教育シリーズ: 内皮細胞
障害を考える

司会 北村 博司 (国立病院機構千葉東病院臨床病理診
断部)

小川 弥生 (北海道腎病理センター)

S1-1 内皮細胞障害の機序と臨床所見

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
原 怜史

S1-2 内皮細胞障害の典型的所見と考え方

日本医科大学統御機構診断病理学 大橋 隆治

S1-3 組織学的観点からみた内皮細胞障害の鑑別

慶應義塾大学病理学教室 橋口 明典

S1-4 内皮細胞障害に関連した最近の知見

市立札幌病院・病理診断科 岩崎 沙理

14:10~15:10 特別企画 公的研究の概要
司会 成田 一衛 (新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学)

SP1-1 日本腎臓学会会員による AMED 採択事業
埼玉医科大学腎臓内科 岡田 浩一

SP1-2 AMED と腎疾患実用化研究事業について
日本医療研究開発機構 (AMED) 腎疾患実用化研究事業 相川 厚

15:10~17:10 シンポジウム6
モダリティと創薬ユニットの2面から考える腎疾患創薬—令和の腎創薬は One Team を目指して—
司会 長谷川 一宏 (慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科)
勝見 英正 (京都薬科大学薬剤学分野)

S6-1 核酸医薬開発の現状と今後の展望
国立医薬品食品衛生研究所 井上 貴雄

S6-2 腎とエピゲノム創薬と核酸医薬の将来
東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 三村 維真理

S6-3 セリン修飾を利用した腎臓ターゲティング型ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発と腎臓疾患治療への応用
京都薬科大学薬剤学分野 勝見 英正

S6-4 ウィルスベクターと腎—たどり着くべき導入先は、尿細管か糸球体か—
慶應義塾大学 長谷川 一宏

S6-5 Bench to Bedside を目指した産官学連携プラットフォームづくり；腎臓再生実用化を例に
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 横尾 隆

第3会場
(ノース 3階 G314+G315)

9:00~11:00 シンポジウム2
腎臓病を克服する—腎臓病対策の全国展開と地域での活動 (NPO 法人日本腎臓病協会合同企画)
司会 成田 一衛 (新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学)

S2-1 NPO 法人日本腎臓病協会の取り組みの現状
鳥根大学医学部附属病院腎臓内科 伊藤 孝史

S2-2 地域における糖尿病性腎症重症化予防の取り組み
石川県国民健康保険団体連合会健康づくり支援課 茅山 加奈江

S2-3 南城市新規人工透析予防の取り組み～医療との連携～
南城市役所・健康増進課 森田 ゆかり

S2-4 腎臓サポート協会としての取り組みの現状
NPO 法人腎臓サポート協会 松村 満美子

S2-5 全国腎臓病協議会としての取り組みの現状
一般社団法人全国腎臓病協議会 馬場 享

S2-6 多発性嚢胞腎財団日本支部の取り組みの現状
多発性嚢胞腎財団日本支部 程内 栄子

S2-7 全国ファブリー病患者と家族の会としての取り組みの現状
一般社団法人全国ファブリー病患者と家族の会 (別称：ふくろうの会) 原田 久生

15:00~17:00 シンポジウム7
嚢胞性腎疾患—最近の知見に基づく診断と治療—
司会 中西 浩一 (琉球大学大学院育成医学 (小児科))
土谷 健 (東京女子医科大学 (血液浄化療法科))

S7-1 嚢胞性腎疾患の分類と病理診断
名古屋第二赤十字病院腎臓内科 武田 朝美

S7-2 常染色体優性尿細管間質性腎疾患の分類と病理診断
国立病院機構千葉東病院臨床病理診断部 北村 博司

S7-3 小児領域における嚢胞性腎疾患
国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 佐藤 舞

S7-4 ADPKD と遺伝子
東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門 望月 俊雄

S7-5 ADPKD の自然経過と生涯治療戦略
北海道大学病院内科2 西尾 妙嗣

S7-6 ADPKD の治療—これまでとこれから—
順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学 武藤 智

第10会場 (ノース 3階 G301+G302)

9:00~11:00 シンポジウム3 糸球体疾患に対する生物学的製剤の可能性と問題 点—Current and Future Indications—

司会 長谷川 みどり (藤田医科大学腎臓内科学)

藤田 直也 (あいち小児保健医療総合センター腎
臓科)

- S3-1 ANCA 関連疾患に対する生物学的製剤治療
筑波大学腎臓内科 臼井 丈一
- S3-2 全身性エリテマトーデスに対する生物学的製剤
治療
慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科 金子 祐子
- S3-3 ネフローゼ症候群に対する生物学的製剤治療
愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
勝野 敬之
- S3-4 IgA 腎症に対する生物学的製剤治療の可能性
順天堂大学附属浦安病院腎・高血圧内科
鈴木 仁
- S3-5 難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ
療法—問題点と注意点—
国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・
膠原病科 亀井 宏一

15:00~17:00 シンポジウム8 慢性腎臓病と心不全/左室肥大, 心筋障害

司会 常喜 信彦 (東邦大学医療センター大橋病院腎臓
内科)

中川 直樹 (旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・
神経病態内科学分野)

- S8-1 圧負荷の観点から慢性腎臓病患者の血圧管理を
考える
九州大学循環器内科 井手 友美
- S8-2 心容量負荷の観点から慢性腎臓病患者の体液管
理を考える
北里大学北里研究所病院循環器内科
猪又 孝元
- S8-3 糖尿病性腎臓病における心筋障害発症メカニズ
ムと治療を考える
久留米大学内科学講座腎臓内科部門 深水 圭

- S8-4 FGF23 の観点から慢性腎臓病患者の心筋障害を
考える
大阪大学腎臓内科学 松井 功

- S8-5 貧血および鉄動態の心筋障害への影響について
神戸大学腎臓内科, 腎・血液浄化センター
藤井 秀毅

第11会場 (ノース 4階 G401+G402)

9:00~11:00 シンポジウム4 ミトコンドリア UP TO DATE—ミトコンドリア 腎症のすべてが分かるシンポジウム—

司会 長田 道夫 (筑波大学医学医療系腎・血管病理学)
濱崎 祐子 (東邦大学腎臓学講座)

- S4-1 症例提示: *COQ6* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変
異を同定した乳児ネフローゼ症候群の一例
北海道大学小児科 岡本 孝之
- S4-2 ミトコンドリア腎症総論
国立病院機構千葉東病院腎臓内科 今澤 俊之
- S4-3 ミトコンドリア病の新規バイオマーカー
GDF15: 研究室から診断デバイス開発へ
久留米大学小児科 古賀 靖敏
- S4-4 ミトコンドリア腎症の病理
神戸市立医療センター中央市民病院 原 重雄
- S4-5 ミトコンドリア腎症と遺伝子
神戸大学医学部小児科 野津 寛大
- S4-6 ミトコンドリア病の解説と治療法開発の最前線
千葉県こども病院代謝科 村山 圭
- S4-7 ミトコンドリア腎症の新規治療薬開発
東北大学院医工学研究科分子病態医工学/
医学系研究科 阿部 高明

15:00~17:00 シンポジウム9 AKIにおける Controversy 科学的な議論をしま う!

司会 長浜 正彦 (聖路加国際病院腎臓内科)
柴垣 有吾 (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧
内科)

- S9-1 重症病態における造影剤使用のリスク・ベネフィット
東京大学医学系研究科腎臓内科 宮本 佳尚
- S9-2 AKIに心房性Na利尿ペプチドは本当に有効か？
京都大学医学部附属病院腎臓内科 山田 博之
- S9-3 腎うっ血は積極的に解除すべきか？
日本大学腎臓高血圧内分泌内科 阿部 雅紀
- S9-4 AKI診療にRenal functional reserveが及ぼす影響
浜松医科大学第一内科 磯部 伸介

第12会場 (ノース 4階 G403+G404)

9:00~11:00 シンポジウム5 AKI基礎研究の最前線 究極のアンメットニーズへの挑戦

- 司会 井上 剛 (長崎大学内臓機能生理学)
中野 大介 (香川大学薬理学)
- S5-1 Urinary exosomal molecules in acute kidney injury
宮崎大学獣医薬理学研究室 園田 紘子
- S5-2 Glomerular filtrate proteins induce the AKI-to-CKD transition in a mouse model of acute cardiorenal syndrome
九州大学病院手術部 松下 克之
- S5-3 Tubular inflammation via cGAS-STING pathway is a therapeutic target for Acute Kidney Injury
東京大学医学部附属病院血液浄化療法部 前川 洋
- S5-4 Tertiary lymphoid tissue as a novel kidney injury marker and potential therapeutic target
京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 佐藤 有紀
- S5-5 Role of the DNA damage response in kidney tubular epithelial cells on acute kidney injury and subsequent CKD transition
川崎医科大学総合臨床医学 岸 誠司

15:00~17:00 シンポジウム10 大規模データベース解析の方向性と展開：CKD対策にどう活かすか

- 司会 山縣 邦弘 (筑波大学腎臓内科学)
山本 陵平 (大阪大学キャンパスライフ健康支援センター)
- S10-1 特定健診データ：CKD疫学研究の実績と政策提言への展開
山形大学公衆衛生学衛生学 今田 恒夫
- S10-2 臨床研究を可能とした国保データベース(KDB)による地域保健活動への展開
筑波大学腎臓内科学 永井 恵
- S10-3 大規模レセプトデータを利用した腎臓関連疾患および治療の分析
医療経済研究機構 満武 巨裕
- S10-4 包括的慢性腎臓病データベース(J-CKD-DB)とリアルワールドデータベースの活用
川崎医科大学 神田 英一郎
- S10-5 Pharmaco-Epidemiological Studies from Real-World Administrative Data：解析の方向性とCKD領域への展開の可能性
慶應義塾大学循環器内科 香坂 俊

第2日 8月20日(木) プログラム

第1会場 (アネックスホール 2階 F201~F204)

9:00~12:00 総会長特別企画1
腎臓病の克服を目指して1—有効な薬剤を患者へ届ける—

司会 深川 雅史 (東海大学腎内分泌代謝内科)

柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)

AM1-1 新規モダリティとPMDAの取組み

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
藤原 康弘

AM1-2 Renal R&D at Novartis

Head Translational Medicine Emerging Therapies
Novartis Institutes for Biomedical Research (NIBR)
Guido Junge

AM1-3 A novel AstraZeneca framework bringing medicine to CKD Patients

Senior Director, Head of Bioscience Renal, Research and Early Development Cardiovascular, Renal and Metabolism, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca
Pernille B. Laerkegaard Hansen

AM1-4 腎臓病創薬への挑戦—バルドキシロンメチルの開発戦略を事例として—

協和キリン株式会社研究開発本部
腎 R&D ユニット 神田 洋紀

AM1-5 慢性腎臓病患者さんに新たな治療をお届けするために

田辺三菱製薬株式会社社育薬本部
開発第一部 丸山 暢子

14:00~17:00 総会長特別企画2
腎臓病の克服を目指して2—総力を結集する Japan Kidney Summit—

司会 深川 雅史 (東海大学腎内分泌代謝内科)

柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)

AM2-2 腎臓病の克服を目指して: 小児腎臓専門医の立場から

東京女子医科大学腎臓小児科 服部 元史

AM2-3 腎臓病の克服を目指して—日本透析医学会の立場から—

埼玉医科大学総合診療内科 中元 秀友

AM2-4 高齢化社会における腹膜透析普及への課題

川島病院 水口 潤

AM2-5 腎代替療法としての腎移植医療—日本の現状と課題—

藤田医科大学医学部移植・再生医学 剣持 敬

第2会場 (ノース 3階 G303+G304)

9:00~11:00 シンポジウム11
DKDと食事 Up to date (日本糖尿病学会合同企画)

司会 岡田 浩一 (埼玉医科大学腎臓内科)

植木 浩二郎 (国立国際医療研究センター研究所
糖尿病研究センター)

S11-1 エネルギー必要量の設定

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
森野 勝太郎

S11-2 CKD, DKD 患者への食事療法: 腎臓専門医の立場から (たんぱく質制限の効果も含め)

新潟大学腎研究センター病態栄養学講座
細島 康宏

S11-3 糖尿病患者における食事療法—炭水化物と食塩に着目して—

京都府立医科大学内分泌・代謝内科 牛込 恵美

S11-4 高齢DKD患者への配慮: フレイル対策の観点から

滋賀医科大学附属病院血液浄化部 武田 尚子

14:00~16:00 シンポジウム15
造血器疾患からみた OncoNephrology: 血液内科と腎臓内科の立場から

司会 松原 雄 (京都大学腎臓内科)

飯田 真介 (名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学)

S15-1 MGRS 症例への治療により得られた腎組織の変化

広島大学病院腎臓内科 平塩 秀磨

S15-2 腎臓内科からみた MGRS : 常識にとらわれず次の一歩を

JCHO 仙台病院腎センター 水野 真一

S15-3 POEMS 症候群と TAFRO 症候群

国際医療福祉大学医学部血液内科
中世古 知昭

S15-4 多発性骨髄腫における腎障害の鑑別と治療

名古屋市立大学血液・腫瘍内科 飯田 真介

S15-5 腎アミロイドーシスをめぐる病態と診療の最前線—アミロイドーシスの新規診断体制

熊本大学病院アミロイドーシス診療センター/
脳神経内科 山下 太郎

S15-6 造血幹細胞移植後の腎障害

虎の門病院腎センター内科 澤 直樹

16:00~18:00 ワークショップ3
水電解質領域および尿細管機能の基礎研究：最近の進歩と臨床へのつながり

司会 内田 信一 (東京医科歯科大学腎臓内科学)
向山 政志 (熊本大学腎臓内科学)

W3-1 尿細管再生の最新知見と iPS 細胞による治療の可能性

京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門
長船 健二

W3-2 常染色体優性尿細管間質性腎疾患 (ADTKD) の最新知見

東京女子医科大学病理学実験病理学分野
井藤 奈央子

W3-3 皮膚におけるナトリウム貯留と電解質調節

香川大学医学部薬理学 西山 成

W3-4 妊娠時低栄養による食塩感受性高血圧のエピジェネティック機序

国際医療福祉大学三田病院 西本 光宏

W3-5 腸管における Na ハンドリングと血圧調節

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 栗原 勲

第3会場 (ノース 3階 G314+G315)

8:30~10:00 ワークショップ1
実験ことはじめ—you can do it now : IT それが見えたら研究しよう—

司会 西 裕志 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科)

林 香 (慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科)

W1-1 実験的腎疾患モデル作成とその特徴

昭和大学微生物学免疫学講座 伊與田 雅之

W1-2 目的とする物質の局在を可視化したい!

日本医科大学腎臓内科学 三井 亜希子

W1-3 知っておきたいゲノム編集ことはじめ

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
山中 修一郎

W1-4 ヒト由来のサンプルを用いた実験計画~知りた
いことを効率よく知るために

東京都健康長寿医療センター健康データ科学研究
室 田中 紀子

W1-5 グラント申請にあたっての考え方

東京慈恵会医科大学熱帯医学講座 嘉糠 洋陸

10:05~11:05 ワークショップ2
留学ことはじめ

司会 上田 誠二 (順天堂大学腎臓内科)

W2-1 キャリア・ストラテジーとしての海外留学

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 神崎 剛

W2-2 研究留学後のキャリア形成 (海外でラボを持つ)

Duke 大学腎臓内科 相馬 友和

第10会場 (ノース 3階 G301+G302)

8:30~10:00 シンポジウム12
腎臓内科医が知るべきリン代謝 (日本骨代謝学会・
日本CKD-MBD研究会合同企画)

司会 瀬川 博子 (徳島大学大学院医歯薬学応用
栄養学分野)

谷口 正智 (福岡腎臓内科クリニック)

S12-1 保存期腎臓病患者の血清リン値の管理目標値はどこにすべきか？

東海大学医学部腎内分泌代謝内科 駒場 大峰

S12-2 保存期腎臓病患者におけるリン吸着薬の使い方

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
溝淵 正英

S12-3 リンの管理におけるマグネシウムの重要性

大阪大学腎疾患臓器連関制御学寄附講座
坂口 悠介

10:00~11:00 教育講演 1 (日本骨代謝学会・日本CKD-MBD研究会合同企画)

司会 竹本 文美 (JCHO 東京城東病院)

教育講演 1 リンの制御機構

徳島大学 宮本 賢一

14:00~15:00 教育講演 2

司会 阿部 貴弥 (岩手医科大学泌尿器科学講座)

教育講演 2 尿路結石症全国疫学調査から見える日本人尿路結石症の特徴

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学
坂本 信一

15:00~17:00 ワークショップ 4

腎・泌尿器疾患と遺伝カウンセリング—主治医にできることと専門家に任せることの境界を知ろう—

司会 飯島 一誠 (神戸大学小児科)

蘇原 映誠 (東京医科歯科大学腎臓内科)

W4-1 IRUD の取り組みと遺伝性腎疾患

慶應義塾大学臨床遺伝学センター 上原 朋子

W4-2 遺伝カウンセリングとは本来あるべき結果開示のために

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
伊藤 秀一

W4-3 成人における腎疾患の遺伝カウンセリング—嚢胞性腎疾患を中心として—

東京慈恵会医科大学附属第三病院総合診療内科・遺伝診療部
花岡 一成

W4-4 小児腎疾患の遺伝カウンセリング

兵庫県立こども病院臨床遺伝科 森貞 直哉

W4-5 遺伝性腎疾患の「模擬」遺伝カウンセリング～

実際の遺伝カウンセリングを見てみよう～

慶應義塾大学臨床遺伝学センター 上原 朋子

兵庫県立こども病院臨床遺伝科 森貞 直哉

横浜市立大学附属病院遺伝子診療科
稲田 千秋

兵庫県立こども病院 洪本 加奈

17:00~18:00 教育講演 3

司会 鶴屋 和彦 (奈良県立医科大学腎臓内科学)

教育講演 3 在宅医療としての腎代替療法

矢吹病院 政金 生人

第 11 会場 (ノース 4 階 G401+G402)

8:30~11:00 シンポジウム 13

高血圧の成因 Up date

司会 内田 治仁 (岡山大学CKD・CVD地域連携包括医療学)

田村 功一 (横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学)

S13-1 食塩による高血圧発症のメカニズム～ASN Homer W. Smith Award 受賞記念講演～

東京大学先端科学技術研究センター
藤田 敏郎

S13-2 MR拮抗薬と高血圧関連疾患

帝京大学医学部内科学講座腎臓内科 柴田 茂

S13-3 受容体結合タンパク (ATRAP) による血圧と臓器障害制御 Up date

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学
涌井 広道

S13-4 慢性腎臓病における塩分感受性亢進と免疫機構による WNK シグナル制御

東京医科歯科大学腎臓内科 蘇原 映誠

S13-5 アンジオテンシン関連ペプチド Up date: 組織レニン・アンジオテンシン系とビッグアンジオテンシン-25

宮崎大学内科学講座循環体液制御学分野
永田 さやか

S13-6 炎症・酸化ストレス Up date
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 長洲 一

13:50~14:50 教育講演 4
研究倫理・医療倫理に関する研修会
司会 和田 隆志 (金沢大学大学院腎臓内科学)
教育講演 4 研究倫理とは何か—研究活動に引きつけて考える
大阪大学キャンパスライフ健康支援センター
守山 敏樹

15:00~17:00 シンポジウム 16
日本腎臓学会サポーターへの誘い—自らをより活かすために—
司会 乳原 善文 (虎の門病院分院腎センター内科)
安田 隆 (吉祥寺あさひ病院)

S16-1 サポーター制度の概要
金沢医科大学腎臓内科学 古市 賢吾
S16-2 腎臓病の克服のために—診療ガイドライン作成など複数のサポートにより得られたこと—
市立福知山市民病院腎臓内科 金森 弘志
S16-3 腎臓学会会員を5倍楽しむ方法—World Kidney Day 活動支援などの経験から
吉栄会病院内科 嶋 英昭

17:00~18:00 教育講演 5
学び続ける腎臓医
司会 藤田 芳郎 (中部ろうさい病院腎臓・膠原病・感染症内科)
教育講演 5-1 腎臓内科医のための知的生産術
慶應義塾大学医学教育統轄センター
門川 俊明
教育講演 5-2 臨床に活かすための論文の読み方とその整理
吉祥寺あさひ病院腎臓内科 安田 隆

第12会場 (ノース 4階 G403+G404)

8:30~10:30 シンポジウム 14
二次性糸球体疾患の基礎と臨床
司会 廣村 桂樹 (群馬大学腎臓・リウマチ内科)
杉山 斉 (岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学)

S14-1 日本人集団における ANCA 関連血管炎および全身性エリテマトーデス関連遺伝子の解析
筑波大学分子遺伝疫学研究室 土屋 尚之
S14-2 ANCA 関連血管炎の臨床：診療ガイドラインの現状と今後の課題
杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 駒形 嘉紀
S14-3 ループス腎炎の腎局在細胞を介した病態解明
長崎大学病院リウマチ膠原病内科 一瀬 邦弘
S14-4 ループス腎炎の改訂組織分類と新規バイオマーカー
藤田医科大学腎臓内科学講座 坪井 直毅
S14-5 IgA 血管炎の病態と治療
宮崎大学血液・血管先端医療学講座 藤元 昭一

14:00~16:00 ワークショップ 5
よく分からないCKD/DKD 栄養指導実践：Pros and Cons

司会 鈴木 芳樹 (新潟大学保健管理センター)
菅野 義彦 (東京医科大学腎臓内科学分野)
W5-1 オーバービュー
東京医科大学腎臓内科学分野 菅野 義彦
W5-2 CKD 治療では蛋白制限を行うべきという立場から
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・腎臓内科 安田 宜成
W5-3 CKD 治療には蛋白質摂取制限を行うべきではないという立場から
東海大学腎内内分泌代謝内科 和田 健彦
W5-4 DKD 治療にローカーボダイエットは有効だという立場から
北里大学北里研究所病院 山田 悟

W5-5 DKD 治療にローカーボダイエットは有効ではないという立場から

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学 北田 宗弘

W5-6 血糖コントロールの目標値は non-DKD と同じでいいの？

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
荒木 信一

16:00~18:00 ワークショップ 6
腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー (難解なコンサルテーション症例をみんなで考える)

司会 白井 小百合 (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科)

辻 隆裕 (市立札幌病院病理診断科)

W6-1 パラフィン切片を用いた IF 検査

聖マリアンナ医科大学病理学 小池 淳樹

W6-2 肉眼的血尿と急激な腎機能悪化と足趾壊死を認め、特徴的な電顕所見を示す MPGN 様病変の一例

紀南病院腎臓内科 小林 聡

W6-2-病理コメンテーター

順天堂大学病理・腫瘍学 佐伯 春美

W6-3 蛍光抗体法で尿細管基底膜に IgG・C3 強陽性像を認めた急性発症ネフローゼ症候群の一例

大津赤十字病院腎臓内科 森西 卓也

W6-3-病理コメンテーター

産業医科大学第二病理学 名和田 彩

第3日 8月21日(金) プログラム

第1会場
(アネックスホール 2階 F201~F204)9:00~11:00 特別シンポジウム
COVID-19と腎臓病司会 和田 淳 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学)

熊谷 裕生 (防衛医科大学校腎臓内分泌内科)

SPS-1 神奈川県内の当教室関連医療機関で COVID-19
入院患者の検討と第二波に備えた透析患者向け
神奈川モデル体制構築について横浜市立大学医学部循環器・腎臓・
高血圧内科学 田村 功一

SPS-2 透析患者における COVID-19 の現況と対策

医療法人社団豊済会下落合クリニック
菊地 勘

SPS-3 COVID-19:重症化のメカニズムと集中治療

藤田医科大学麻酔・侵襲制御医学講座 西田 修

SPS-4 COVID-19における急性腎障害

東京大学救急科学 土井 研人

SPS-5 COVID-19に対する展望と日本腎臓学会の取り
組み東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
南学 正臣

11:00~12:00 理事長講演

司会 榎野 博史 (岡山大学)

理事長講演 腎臓病の克服を目指して—新型コロナウイ
ルス感染症と腎臓病—

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 柏原 直樹

14:00~16:00 シンポジウム 20

新しい腎性貧血治療薬としての HIF-PHD 阻害薬
~これを聞けば全てが分かります~

司会 南学 正臣 (東京大学腎臓・内分泌内科)

西 慎一 (神戸大学大学院腎臓内科)

S20-1 HIF-PHD を介した低酸素感知・応答システムの
制御機構

早稲田大学理工学術院 合田 亘人

S20-2 EPO 産生能を喪失した障害腎での HIF-PHD 阻
害薬による EPO 産生誘導機序

東北大学 鈴木 教郎

S20-3 HIF-PHD 阻害薬の腎臓への影響について

東京大学腎臓・内分泌内科 田中 哲洋

S20-4 HIF-PH 阻害剤—低酸素応答が個体に与える影
響—群馬大学大学院医学系研究科生化学講座
南嶋 洋司S20-5 HIF-PHD 阻害薬の臨床試験における効果につ
いて

名古屋市立大学腎臓内科 濱野 高行

第2会場
(ノース 3階 G303+G304)9:00~11:00 シンポジウム 17
ポスト SGLT2 阻害薬時代の糖尿病性腎臓病の
新規治療戦略

司会 豊田 雅夫 (東海大学腎内分泌代謝内科)

古市 賢吾 (金沢医科大学腎臓内科)

S17-1 オーバービュー:DKD 診療の現状と課題

金沢医科大学腎臓内科学 古市 賢吾

S17-2 内皮および上皮細胞の恒常性破綻と糖尿病腎線
維化

金沢医科大学糖尿病内分泌内科学 高垣 雄太

S17-3 SGLT2 阻害薬の臨床的有用性

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学
川浪 大治

S17-4 低分子量 G タンパク質シグナル異常と腎障害

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・
内分泌内科 的場 圭一郎

S17-5 DKD 新規治療戦略としてのインクレチン関連薬への期待

秋田大学内分泌・代謝・老年内科学 藤田 浩樹

S17-6 糖尿病性腎臓病に対する新規治療薬の開発状況～新たなエビデンス～

岡山大学病院新医療研究開発センター
四方 賢一

14:00～15:00 教育講演 8

司会 和田 健彦 (東海大学腎内分泌代謝内科)

教育講演 8 「化学療法と腎機能・腎障害」に関する最近の知見

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床腫瘍科
陶山 浩一

15:00～16:00 教育講演 9

司会 大家 基嗣 (慶應義塾大学泌尿器科学教室)

教育講演 9 内科医として知るべき尿路腫瘍

聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科
菊地 栄次

第 3 会場 (ノース 3 階 G314+G315)

9:00～10:00 教育講演 6

司会 猪阪 善隆 (大阪大学大学院腎臓内科学)

教育講演 6 腎生検病理診断における AI の活用

東京大学大学院医療 AI 開発学講座 河添 悦昌

10:05～11:05 教育講演 7

司会 寺田 典生 (高知大学内分泌代謝・腎臓内科)

教育講演 7 Evidence-Practice Gap

埼玉医科大学腎臓内科 岡田 浩一

13:55～14:55 シンポジウム 21
論文投稿のすすめ～いい論文を書くには

司会 要 伸也 (杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科)

守山 敏樹 (大阪大学キャンパスライフ健康支援センター)

S21-1 CEN/CEN, JJN の編集方針と査読の流れ

杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也

S21-2 査読の心得と査読方法の実際

新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学
後藤 眞

S21-3 医学論文の書き方

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
久米 真司

15:00～16:00 シンポジウム 22 J-RBR/J-KDR レジストリーの年次報告

司会 佐藤 博 (JR 仙台病院内科)

清水 章 (日本医科大学解析人体病理学)

S22-1 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) 2019 年次報告と経過報告

岡山大学 杉山 斉

S22-2 J-RBR 登録症例におけるわが国のファブリー病関連腎症の実態調査

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門
那須 誠

S22-3 J-RBR を利用したわが国の腎性 AKI の臨床像および組織所見の検討

札幌医科大学循環器腎臓代謝内分泌内科
茂庭 仁人

S22-4 日本腎臓病総合レジストリーにおける小児と AYA 世代についての臨床像と病理所見の検討

徳島大学病院小児科 漆原 真樹

S22-5 原発性糸球体腎炎における発症・病勢の季節性変動

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 神崎 剛

S22-6 日本腎生検レジストリーにおける急速進行性糸球体腎炎の臨床・病理学的特徴の検討

岡山大学病院医療情報部 森永 裕士

第 4 会場 (ノース 3 階 G316+G317)

9:00～12:00 一般演題 (口演) 優秀演題賞

司会 稲城 玲子 (東京大学 CKD 病態生理学講座)

浅沼 克彦 (千葉大学腎臓内科学)

- O-002 Neutrophil EIF2AK2 promotes vascular adhesion and transmigration and regulates acute phase of inflammatory kidney disease
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
井上 玲子
- O-026 Activation of eNOS/sGC/PKG signaling pathway attenuates renal interstitial fibrosis via β -catenin degradation in mice
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 角谷 裕之
- O-044 Regeneration of renal stroma using a progenitor cell replacement system
東京慈恵会医科大学腎臓高血圧・内科
齊藤 弥積
- 司会 原 章規 (金沢大学環境生態医学・公衆衛生学)
鳥巢 久美子 (九州大学包括的腎不全治療学)
- O-191 A role of DNA repair factor KAT5 on ischemic preconditioning through regulation of chloride channel expression in proximal tubular cells
慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 菱川 彰人
- O-193 MicroRNA Expression profiling in Acute kidney injury
自治医科大学附属さいたま医療センター
青松 昭徳
- 司会 星野 純一 (虎の門病院腎センター)
中山 昌明 (聖路加国際病院腎センター)
- O-118 Cyclin G1 and TOR-autophagy spatial coupling compartments (TASCC) regulate pro-fibrotic secretory phenotypes in kidney tubule cells in the G2/M phase of the cell cycle
Kawasaki Medical School Seiji Kishi
- O-120 Glycan profile of acquired cystic disease associated renal cell carcinoma using lectin microarray systems
Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba Kunio Kawanishi
- 司会 藤乘 嗣泰 (獨協医科大学腎臓・高血圧内科, 血液浄化センター)
中村 敏子 (関西福祉科学大学健康福祉学部福祉栄養学科)
- O-271 Renal water loss causes hypertension via water conservation of multiple organs in 5/6 nephrectomized rats
香川大学薬理学 北田 研人
- O-281 Usefulness of Albuminuria beyond Blood Pressure as the Index of Cardiovascular Risk with Antihypertensive Drug Treatment
岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野
菊池 調
- O-282 Blood pressure lowering effects and safety of esaxerenone, a newly available mineralocorticoid receptor blocker, in 234 hypertensive patients
東北大学難治性高血圧内分泌代謝疾患寄附講座
佐藤 文俊
- O-206 Association between social background and mortality in patients with prevalent chronic hemodialysis
宮崎大学医学部附属病院腎臓内科 麻生 久美子
- 司会 片瀨 律子 (医療法人豊資会加野病院腎臓内科)
福岡 利仁 (杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科)
- O-074 The effect of low-dose rituximab on immunosuppressive drugs dependent minimal change nephrotic syndrome
金沢医科大学腎臓内科学 藤本 圭司
- O-070 Contribution of Genetic Factors in Disease Progression of IgA nephropathy
昭和大学藤が丘病院腎臓内科 佐藤 芳憲
- O-083 Discovery of new biomarker and novel molecular pathogenesis of lupus nephritis
名古屋大学腎臓内科 秋山 真一
- 司会 横山 啓太郎 (慈恵医大晴海トリトククリニック)
小原 まみ子 (亀田総合病院腎臓高血圧内科)
- O-253 Functional analysis of transmembrane SNPs of NBCe1
帝京大学医学部内科学講座 山崎 修
- O-261 Fractures and antihypertensive drugs in patients with chronic kidney disease: the Fukuoka Kidney Registry
福岡赤十字病院腎臓内科 宿理 朋哉
- O-256 Stimulatory effect of parathyroid hormone on renal gluconeogenesis in vivo
東京大学腎臓・内分泌内科 塚田 弘之

14:00~14:30

Late Breaking Abstracts (特別発表)

- 司会 井関 邦敏 (一般社団法人沖縄心臓腎臓機構)
村島 (田川) 美穂 (名古屋市立大学腎臓内科)

LBA-1 Definition and cut-off value of hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agent (ESA) in non-dialysis patient : BRIGHTEN

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Kidney Research Center, Niigata University Ichiei Narita

LBA-2 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2011 の改訂

金沢大学リウマチ膠原病内科 川野 充弘

Late Breaking Abstracts (口演発表なし)

LBA-3 The RNA methyltransferase METTL14 suppressed ccRCC metastasis

Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University Liqun Xia

LBA-4 Developing a highly equivalent non-competitive chemiluminescence immunoassay aldosterone measurement to LC-MS/MS

Division of Clinical Hypertension, Endocrinology and Metabolism, Tohoku University Graduate School of Medicine; Division of Nephrology, Endocrinology and Vascular Medicine, Tohoku University Hospital Fumitoshi Satoh

LBA-5 Association between estimated GFR based on cystatin C and grip strength in the community-dwelling Japanese

Department of Health Promotion Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences Keiko Kabasawa

14:35~15:35

YIA (Young Investigator Award) 受賞講演

司会 寺田 典生 (高知大学内分泌代謝・腎臓内科)

YIA-1 Protein O-GlcNAcylation Is Essential for the Maintenance of Renal Energy Homeostasis and Function via Lipolysis during Fasting and Diabetes

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科 菅原 翔

YIA-2 Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice

東京大学腎臓・内分泌内科 菅原 真衣

YIA-3 Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury

東京大学腎臓・内分泌内科/東京大学 CKD 病態生理学講座 前川 洋

YIA-4 Renal TNF α activates WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease

東京医科歯科大学腎臓内科 古荘 泰佑

第 10 会場 (ノース 3 階 G301+G302)

9:00~11:00 ワークショップ

腎臓病療養指導士の活動の実際 (NPO 法人日本腎臓病協会合同企画)

司会 要 伸也 (杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科)

内田 明子 (聖隷横浜病院)

W7-1 腎臓病療養指導士の活動～今後の展望～

日本大学腎臓高血圧内分泌内科 阿部 雅紀

W7-2 看護師としての慢性腎臓病療養指導士活動—10年に渡る看護外来の活動の裏り—

富山市立富山市民病院 松木 理浩

W7-3 CKD 対策を次のステージへ～腎臓病療養指導士との連携

熊本市介護保険課 山本 三枝

W7-4 薬剤師の腎臓病療養指導における介入

光晴会病院薬剤科 成末 まさみ

W7-5 腎臓病療養指導士としての活動～栄養指導の実際～

松江赤十字病院栄養課 安原 みずほ

14:00~15:45 Educational Symposium

MR 関連高血圧

司会 伊藤 貞嘉 (公立刈田総合病院)

長瀬 美樹 (杏林大学肉眼解剖学)

ES-1 Overview : MR 関連高血圧および臓器障害

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 柴田 洋孝

ES-2 食塩感受性高血圧の臨床像と MRB を用いた治療戦略

製鉄記念八幡病院 土橋 卓也

ES-3 高血圧治療における MRB の役割

国際医療福祉大学臨床検査医学 下澤 達雄

第11会場 (ノース 4階 G401+G402)

9:00~11:00 シンポジウム 18

移植腎長期生着に対する方策：腎臓内科医は腎移植にどう関わるか？

司会 升谷 耕介（福岡大学腎臓・膠原病内科学）

豊田 麻理子（熊本赤十字病院腎臓内科）

S18-1 生体ドナー評価と、レシピエントの移植後腎機能に与える影響について

東邦大学医学部腎臓学講座 小口 英世

S18-2 移植腎長期生着のための移植腎機能低下要因の管理～特に非免疫学的要因について～

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
谷澤 雅彦

S18-3 時系列別にみる移植腎病理の考え方

神戸市立医療センター中央市民病院 原 重雄

S18-4 腎移植後拒絶反応に対する方策

名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科
平光 高久

S18-5 腎移植後のフレイルやサルコペニアと腎臓リハビリテーション

関西医科大学腎泌尿器外科学講座 矢西 正明

S18-6 移植後のCKD-MBDおよび貧血の管理に対して腎臓内科医ができること

兵庫県立西宮病院腎疾患総合医療センター・腎臓内科
藤井 直彦

14:00~16:00 ワークショップ 8

Conservative Kidney Management を含めた腎代替療法選択（日本透析医学会合同企画）

司会 岡田 浩一（埼玉医科大学腎臓内科）

宮崎 真理子（東北大学腎臓高血圧内分泌科）

W8-1 最適な腎代替療法選択のために：腎代替療法ガイド 2020

大阪大学大学院腎臓内科学 猪阪 善隆

W8-2 高齢者における血液透析導入後の生命予後を規定する因子について

埼玉医科大学 小野 淳

W8-3 透析の開始と継続に関する新たな意思決定プロセスについて

川島病院 岡田 一義

W8-4 日本における Conservative Kidney Management の実態

東邦大学医療センター大森病院 酒井 謙

W8-5 末期腎不全患者の緩和ケアの課題

自治医科大学附属病院緩和ケア部
丹波 嘉一郎

第12会場 (ノース 4階 G403+G404)

9:00~11:00 シンポジウム 19

若手のための症例を通して学ぶ腎病理の基本

司会 長田 道夫（筑波大学医学医療系腎・血管病理学）

門川 俊明（慶應義塾大学医学教育統轄センター）

S19-1 症例 1

帝京大学内科学講座 富樫 良

S19-1-指導医 症例 1

帝京大学内科学講座 山崎 修

S19-2 症例 2

京都大学医学部付属病院腎臓内科 高柳 俊亮

S19-2-指導医 症例 2

京都大学腎臓内科 石井 輝

S19-3 症例 3

名古屋第二赤十字病院腎臓内科 中野 稔

S19-3-指導医 症例 3

名古屋市立東部医療センター腎臓内科
水谷 南美

14:00~16:00 シンポジウム 23

実践！電解質道場～生理学から臨床現場への応用～

司会 門川 俊明（慶應義塾大学医学教育統轄センター）

志水 英明（大同病院腎臓内科）

S23-1 ハルペリンの哲学を学ぶ～AG 正常の代謝性アシドーシスの症例を通して～

慶應義塾大学医学教育統轄センター
門川 俊明

- S23-2 ナトリウム・水代謝異常 臨床に役立つ腎生理
滋賀医科大学総合内科学講座・東近江総合医療
センター 杉本 俊郎
- S23-3 腎生理から考えるカリウム代謝異常の臨床的意義
熊本大学病院地域医療連携ネットワーク実践学
寄附講座 泉 裕一郎
- S23-4 見逃してはいけない代謝性アシドーシス
愛知医科大学 山口 真
- S23-5 気をつけるべき薬剤
川崎幸病院 塚原 知樹

ランチョンセミナー・イブニングセミナー・ モーニングセミナー・ 共催シンポジウム

ランチョンセミナー 1 : LS1 第1日目 8月19日(水) 第3会場 12:30~13:20

司会: 小林 修三 (湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター)

「Calcification in atherosclerosis and its role in plaque rupture」

Elena Aikawa (Harvard Medical School, Heart Valve Translational Research Program, Section of Cardiovascular Life Sciences, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences)

ランチョンセミナー 2 : LS2 第1日目 8月19日(水) 第4会場 12:30~13:20

司会: 濱野 高行 (名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科学)

「ファブリー病の早期診断・早期治療をめざして」

1. 「ファブリー病を推測するための尿検査の有用性」

堀田 真希 (大阪大学医学部附属病院医療技術部検査部門)

2. 「早期診断・早期治療を目指したファブリー病スクリーニングの成果」

中川 直樹 (旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野)

ランチョンセミナー 3 : LS3 第1日目 8月19日(水) 第5会場 12:30~13:20

司会: 藤井 秀毅 (神戸大学大学院医学研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター)

「腎臓医に知ってほしい心房細動のマネジメントー最新のガイドラインを踏まえてー」

池田 隆徳 (東邦大学大学院医学研究科循環器内科学)

ランチョンセミナー 4 : LS4 第1日目 8月19日(水) 第6会場 12:30~13:20

司会: 西 慎一 (神戸大学大学院医学研究科腎臓内科腎・血液浄化センター)

「CKD 対策における多職種連携の重要性」

鶴屋 和彦 (奈良県立医科大学腎臓内科学)

ランチョンセミナー 5 : LS5 第1日目 8月19日(水) 第7会場 12:30~13:20

司会: 西山 成 (香川大学医学部形態・機能医学講座薬理学)

「CKD 合併糖尿病の個別化治療~SGLT2 阻害薬の特性をどう活かせばいいか~」

古波蔵 健太郎 (琉球大学病院血液浄化療法部)

ランチョンセミナー 6 : LS6

司会: 岡田 浩一 (埼玉医科大学腎臓内科)

「Thrombotic Microangiopathy (TMA) UPDATE : 補体制御異常疾患 aHUS を中心に」

柴垣 有吾 (聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科)

ランチョンセミナー 7 : LS7 第1日目 8月19日(水) 第9会場 12:30~13:20

司会: 丸山 彰一 (名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学)

「腎臓領域からみたファブリー病の診断と治療戦略」

1. 「そこが知りたい! マルベリー細胞・小体の取り扱い」

横山 貴 (東京女子医科大学病院中央検査部)

2. 「ファブリー病の早期診断: いかに想起するか?」

旭 浩一 (岩手医科大学医学部内科学講座腎・高血圧内科分野)

- ランチョンセミナー 8 : LS8 第1日目 8月19日(水) 第10会場 12:30~13:20
 司会: 向山 政志 (熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学講座)
 「SGLT2 阻害薬 Up-to-date」
 久米 真司 (滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌・腎臓内科)
- ランチョンセミナー 9 : LS9 第1日目 8月19日(水) 第11会場 12:30~13:20
 司会: 柳田 素子 (京都大学大学院医学研究科腎臓内科学)
 「CKD 患者の造血・鉄代謝と CKD-MBD のクロストーク」
 本田 浩一 (昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門)
- ランチョンセミナー 10 : LS10 第1日目 8月19日(水) 第12会場 12:30~13:20
 司会: 和田 隆志 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学)
 「腎性貧血治療~Current status and future~」
 深水 圭 (久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門)
- ランチョンセミナー 11 : LS11 第2日目 8月20日(木) 第2会場 12:30~13:20
 司会: 伊藤 恭彦 (愛知医科大学医学部内科学講座腎臓・リウマチ膠原病内科)
 「~腎性貧血新時代~エベレンゾをどう使いこなすか!」
 成瀬 友彦 (春日井市民病院)
- ランチョンセミナー 12 : LS12 第2日目 8月20日(木) 第3会場 12:30~13:20
 司会: 成田 一衛 (新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野)
 「唯一の治療薬登場から6年一多発性嚢胞腎診療の現状」
 望月 俊雄 (東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門)
- ランチョンセミナー 13 : LS13 第2日目 8月20日(木) 第4会場 12:30~13:20
 司会: 今田 恒夫 (山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・衛生学講座)
 「CKD・CVD 発症進展抑制と高尿酸血症治療」
 安田 宜成 (名古屋大学大学院医学研究科循環器・腎臓・糖尿病 (CKD))
- ランチョンセミナー 14 : LS14 第2日目 8月20日(木) 第5会場 12:30~13:20
 司会: 旭 浩一 (岩手医科大学医学部内科学講座腎・高血圧内科分野)
 「糖尿病性腎臓病の重症化予防を目指した治療戦略と今後の課題」
 荒木 信一 (滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌・腎臓内科)
- ランチョンセミナー 15 : LS15 第2日目 8月20日(木) 第6会場 12:30~13:20
 司会: 鈴木 祐介 (順天堂大学医学部・大学院医学研究科)
 阿部 雅紀 (日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野)
 「PD Current Topics」
 1. 「最適な腎代替療法選択のために: 腎代替療法ガイドと阪大病院での取り組み」
 猪阪 善隆 (大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)
 2. 「PD における地域連携の取り組みと課題」
 西野 友哉 (長崎大学病院第二内科腎臓内科)
- ランチョンセミナー 16 : LS16 第2日目 8月20日(木) 第7会場 12:30~13:20
 司会: 南野 哲男 (香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学)
 「心疾患や腎疾患を合併する高血圧管理とナトリウム利尿ペプチドの意義」
 1. 「保存期および透析期腎障害を合併した心不全の治療戦略」
 小西 正昭 (横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学)

2. 「心不全における神経体液性因子と心腎連関の関わり」

朝倉 正紀 (兵庫医科大学循環器・腎透析内科)

ランチョンセミナー 17 : LS17 第2日目 8月20日(木) 第8会場 12:30~13:20

司会: 山縣 邦弘 (筑波大学医学医療系腎臓内科学)

「新時代の降圧療法 —よりよい降圧へ向けたCCBとRAS抑制のコンビネーション—」

此下 忠志 (福井大学医学部附属病院内分泌・代謝内科)

ランチョンセミナー 18 : LS18 第2日目 8月20日(木) 第9会場 12:30~13:20

司会: 濱野 高行 (名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科学)

「骨代謝異常と血管石灰化」

藤井 秀毅 (神戸大学大学院医学研究科腎臓内科腎・血液浄化センター)

ランチョンセミナー 19 : LS19 第2日目 8月20日(木) 第10会場 12:30~13:20

司会: 湯澤 由紀夫 (藤田医科大学医学部腎臓内科学)

「CKD合併2型糖尿病例の病態と最新治療 —CREDESCENCEの知見をふまえて—」

和田 隆志 (金沢大学大学院腎臓内科学)

ランチョンセミナー 20 : LS20 第2日目 8月20日(木) 第11会場 12:30~13:20

司会: 菅野 義彦 (東京医科大学腎臓内科学分野)

「CKD患者の亜鉛管理」

神田 英一郎 (川崎医科大学)

ランチョンセミナー 21 : LS21 第2日目 8月20日(木) 第12会場 12:30~13:20

司会: 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)

「CKD合併症~感染症から腎性貧血まで~」

南学 正臣 (東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科)

ランチョンセミナー 22 : LS22 第3日目 8月21日(金) 第2会場 12:30~13:20

司会: 土谷 健 (東京女子医科大学血液浄化療法科)

「CKDにおける血管石灰化と腎線維化のメカニズム」

黒尾 誠 (自治医科大学分子病態治療研究センター抗加齢医学研究部)

ランチョンセミナー 23 : LS23 第3日目 8月21日(金) 第3会場 12:30~13:20

司会: 内田 潤次 (大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学)

森 典子 (静岡県立病院機構/静岡県立総合病院腎臓内科)

「サイエンスとしての腎移植 —腎臓内科医の視点からその魅力を考える—」

1. 「腎臓内科医による腎移植レシピエントのマネジメント~これからの必須スキルとして~」

二村 健太 (名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター移植内科)

2. 「ドナー腎の評価を用いた移植腎予後予測」

祖父江 理 (香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科)

ランチョンセミナー 24 : LS24 第3日目 8月21日(金) 第4会場 12:30~13:20

司会: 廣村 桂樹 (群馬大学大学院医学系研究科内科学講座腎臓・リウマチ内科学分野)

「SLEとループス腎炎」

保田 晋助 (東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科学)

ランチョンセミナー 25 : LS25 第3日目 8月21日(金) 第5会場 12:30~13:20

司会: 阿部 高明 (東北大学大学院医学系研究科医工学研究科)

「腎臓内科医から見た慢性便秘症対策」

重松 隆 (和歌山県立医科大学腎臓内科学)

ランチョンセミナー 26 : LS26 第3日目 8月21日(金) 第6会場 12:30~13:20

司会: 深川 雅史 (東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科)

「CKD 合併症の治療戦略~尿毒症毒素もふまえて~」

丸山 彰一 (名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学)

ランチョンセミナー 27 : LS27 第3日目 8月21日(金) 第7会場 12:30~13:20

司会: 長田 太助 (自治医科大学内科学講座腎臓内科部門)

「腎疾患対策の推進を目指して~CKD 対策と最適な腎代替療法~」

1. 「CKD 対策と最適な腎代替療法の必要性」

内田 治仁 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座)

2. 「最適な腎代替療法を目指して~PD と HD の違いを重点的に~」

江里口 雅裕 (奈良県立医科大学腎臓内科学)

ランチョンセミナー 28 : LS28 第3日目 8月21日(金) 第8会場 12:30~13:20

司会: 猪阪 善隆 (大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)

「CKD と高尿酸血症~新規尿酸降下薬 SURI に期待すること~」

内田 俊也 (帝京平成大学・国際交流センター/帝京大学内科学講座)

ランチョンセミナー 29 : LS29 第3日目 8月21日(金) 第9会場 12:30~13:20

司会: 要 伸也 (杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科)

「血清尿酸レベルって、腎臓の働きに影響するの?」

風間 順一郎 (福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座・生活習慣病慢性腎臓病病態治療学講座)

ランチョンセミナー 30 : LS30 第3日目 8月21日(金) 第10会場 12:30~13:20

司会: 鈴木 祐介 (順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学)

1. 「腎機能低下 (CKD 合併) 心不全患者における電解質管理」

佐野 元昭 (慶應義塾大学医学部循環器内科)

2. 「CKD 患者の心腎予後改善に向けて」

柴田 茂 (帝京大学医学部内科学講座)

ランチョンセミナー 31 : LS31 第3日目 8月21日(金) 第11会場 12:30~13:20

司会: 山縣 邦弘 (筑波大学医学医療系腎臓内科学)

「Hypertension Paradox と Clinical Inertia~高血圧治療に潜む罠~」

大石 充 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器病学講座心臓血管・高血圧内科学分野)

ランチョンセミナー 32 : LS32 第3日目 8月21日(金) 第12会場 12:30~13:20

司会: 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)

「Can we cure diabetic kidney disease?」

Christoph Wanner (Department of Medicine, Division of Nephrology, University Hospital of Würzburg)

イブニングセミナー 1 : ES1 第1日目 8月19日(水) 第6会場 17:30~18:20

司会: 古家 大祐 (金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学)

「心腎連関を考慮したこれからの高血圧・糖尿病治療戦略」

田村 功一 (横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学)

イブニングセミナー 2: ES2 第1日目 8月19日(水) 第7会場 17:30~18:20

司会: 杉山 斉 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学講座)

「ファブリー病治療の新たな選択肢: シャペロン療法の実際」

1. 成田 一衛 (新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科)
2. 難波 倫子 (大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学)

イブニングセミナー 3: ES3 第1日目 8月19日(水) 第8会場 17:30~18:20

司会: 柏原 直樹 (川崎医科大学腎臓・高血圧内科学)

内田 啓子 (東京女子医科大学病院腎臓内科)

「患者さんとともに考えるあしたのADPKD診療—患者会との取り組み, 診療連携, オンライン診療—」

1. 程内 栄子 (PKDFCJ)
2. 西尾 妙織 (北海道大学病院内科II)
3. 武藤 智 (順天堂大学医学部泌尿器外科学)
4. 草間 亮一 (MICIN 株式会社)

イブニングセミナー 4: ES4 第1日目 8月19日(水) 第9会場 17:30~18:20

司会: 西 慎一 (神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学)

「CKD診療はどう変わるのか: Bedside to bench to bedside」

柳田 素子 (京都大学大学院医学研究科腎臓内科学)

モーニングセミナー 1: MS1 第2日目 8月20日(木) 第7会場 7:30~8:20

司会: 横尾 隆 (東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

1. 「慢性腎臓病の実情から腎性貧血治療を考察する」

常喜 信彦 (東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科)

2. 「慢性腎臓病患者の薬物治療適正化に向けた病診薬連携」

山本 和宏 (神戸大学医学部附属病院薬剤部)

モーニングセミナー 2: MS2 第2日目 8月20日(木) 第8会場 7:30~8:20

司会: 岡田 浩一 (埼玉医科大学医学部腎臓内科)

「糖尿病性腎症重症化予防の取り組み~ Δ eGFRの重要性を考える~」

安西 慶三 (佐賀大学医学部肝臓・糖尿病・内分泌内科)

モーニングセミナー 3: MS3 第2日目 8月20日(木) 第9会場 7:30~8:20

司会: 安藤 亮一 (清瀬会記念病院)

「CKDの大腿骨骨折の好発と骨折後の予後不良

—骨吸収抑制薬による治療意義と使用にあたってのポイント—」

稲葉 雅章 (大野記念病院)

モーニングセミナー 4: MS4 第3日目 8月21日(金) 第6会場 8:00~8:50

司会: 深水 圭 (久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門)

「DKD・糖尿病性腎症の重症化予防~これまでの成果と今後への期待~」

阿部 雅紀 (日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野)

モーニングセミナー 5: MS5 第3日目 8月21日(金) 第7会場 8:00~8:50

司会: 湯澤 由紀夫 (藤田医科大学医学部腎臓内科学)

「全身性エリテマトーデスの治療戦略」

1. 花岡 洋成 (慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科)
2. 近藤 峰生 (三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座眼科学)

- モーニングセミナー 6 : MS6** 第3日目 8月21日(金) 8:00~8:50
 司会: 田村 功一 (横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学)
「血行動態から考える慢性腎臓病の血圧管理」
 岩嶋 義雄 (獨協医科大学腎臓・高血圧内科)
- モーニングセミナー 7 : MS7** 第3日目 8月21日(金) 第9会場 8:00~8:50
 司会: 深川 雅史 (東海大学医学部腎内分泌代謝内科)
 1. **「PTH management in Japan」**
 山本 卓 (新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部)
 2. **「CKD-MBD : KDIGO recommendations and real-life management」**
 Tilman B. Drüeke (Inserm U-1018, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France)
- 共催シンポジウム** 第3日目 8月21日(金) 第10会場 14:00~15:45
 司会: 伊藤 貞嘉 (公立刈田総合病院)
 長瀬 美樹 (杏林大学解剖学)
「Educational Symposium : MR 関連高血圧」
 1. **「Overview : MR 関連高血圧および臓器障害」**
 柴田 洋孝 (大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座)
 2. **「食塩感受性高血圧の臨床像と MRB を用いた治療戦略」**
 土橋 卓也 (製鉄記念八幡病院)
 3. **「高血圧治療における MRB の役割」**
 下澤 達雄 (国際医療福祉大学臨床検査医学)

学術講演抄録

理事長講演	1	(210)
大島賞受賞講演 (大島賞)	1~2	(211)
CSA 受賞講演 (CSA)	1	(211)
YIA 受賞講演 (YIA)	1~4	(211)
総会長特別企画 (AM)	1~2	(212)
Special Session (SS)	1.....	(214)
特別シンポジウム (SPS)	1	(214)
学会主導プログラム (学会企画説明)	1	(214)
特別企画 (SP)	1	(214)
シンポジウム (S)	1~23	(215)
Educational Symposium (ES)	1	(242)
教育講演	1~9	(243)
ワークショップ (W)	1~8	(245)
Late Breaking Abstracts (特別発表) (LBA)	1~2.....	(254)

一般演題抄録

一般演題 (口演：O)	001~324	(255)
一般演題 (ポスター：P)	001~459	(309)

理事長講演

腎臓病の克服をめざして

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 柏原 直樹

日本腎臓学会のミッションは「腎臓病学の研究と普及を通じて社会貢献をし、国民の負託に応える」であり、ゴールは「腎臓病の克服」であります。

疾病を克服するとはどういうことか自問してきました。病因の解明、病態理解の深化、その先に有効な薬剤の開発があります。この過程には長年月を要します。それ故、患者さんと家族に対して今できることは何かを同時に考え、実践する必要があります。各自の診療現場だけでなく、学会としても patient public involvement (PPI) を強化し拡充したく考えています。学会とは別組織として NPO 法人日本腎臓病協会を設立したのはそのためです。看護師、薬剤師、管理栄養士の方々との協働を組織化するため、腎臓病療養指導士制度も立ちあげました。私共の仲間が増えつつあるのは嬉しいことですし、腎臓診療に質向上につながってゆきます。またアカデミア、産業界、行政、省庁が連携するためのプラットフォームとして、Kidney Research Initiative-J (KRI-J) を立ち上げました。本プラットフォームを基盤として創薬支援、基礎研究支援活動も始まっています。

医療の基盤にはサイエンスがあります。日本は伝統的に基礎研究に強いことと自認してきました。近年、基礎研究力の弱体化が顕在化しつつあり、腎臓分野も例外ではないと危惧しています。様々な要因がありますが、これらに抗し、研究力の高み、卓越性を維持したいと願っています。頂きの高みを形成するためには、同時に広大な裾野が必要となります。逆も真実であり、裾野の拡大は必然的に頂きを一層の高みへと持ち上げます。複数の頂きを形成しながら、腎臓学研究の広大な裾野を有する大きな山容を形成したいと願っています。

堅牢な研究基盤を構築し次世代への継承すること企図しています。電子カルテ情報を活用し、全国規模の腎臓病データベース (J-CKD-DB) を構築しました。15万人を超える DB に拡充されています。また本邦で初めての腎臓病生体試料 (ゲノム、血液等) のバイオバンクの構築も始めています。次世代研究者の研究資源となるものです。これらを AI 技術等の最新のデータサイエンス技術で解析し新しい知の創出に取り組んでいただけること期待しています。

日本腎臓学会はこれまで、諸先輩の先見性のある卓越したリーダーシップと、貢献精神に富む運営陣によって、成長を遂げてきました。この伝統を継承し、学会、会員、国民の医療に貢献すべく、一層の努力を行い課題解決にあたりたいと考えております。

大島賞-1

Identification of Molecular Mechanisms for AQP2 Regulation and Development of Therapeutic Drugs for Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus

東京医科歯科大学腎臓内科学
安藤 史顕

The *aquaporin-2* (*AQP2*) gene was cloned in 1993 and the molecular mechanisms of urine concentration have been gradually elucidated. In response to dehydration, antidiuretic hormone, arginine vasopressin, binds to the vasopressin type II receptor (V2R) in renal collecting ducts and then increases water reabsorption from urine by activating cAMP/protein kinase A (PKA)/AQP2 water channels signaling pathway. Based on these knowledge, many researchers had been challenged to develop antidiuretic drugs for the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus (NDI) and especially focused on cAMP activators, such as phosphodiesterase (PDE) inhibitors and G protein-coupled receptors (GPCRs) agonists, as promising therapeutic targets. However, these drug candidates failed to sufficiently increase urine concentration in vivo, and no specific pharmaceutical drugs are currently available. Daytime polyuria with nocturia significantly reduces the quality of life of patients with congenital NDI.

Most cases of congenital NDI are caused by loss-of-function mutations to V2R, resulting in unresponsiveness to vasopressin. We found novel therapeutic molecules of congenital NDI that can activate AQP2 by bypassing defective V2R signaling. Classic calcium signal transducer, Wnt5a, activated AQP2 phosphorylation, trafficking, and mRNA expression through calcineurin. Screening for calcineurin activators is a potential therapeutic strategy for the treatment of congenital NDI. In renal collecting ducts, calcineurin is co-localized with A-kinase anchoring proteins (AKAPs). AKAPs regulate intracellular distribution and substrate specificity of PKA. We next focused on the inhibition of AKAPs binding to PKA and found that AKAPs-PKA disruptors activated PKA and AQP2 to the same extent as vasopressin. AKAPs-PKA disruptors are potential novel category of therapeutic drugs for congenital NDI.

We are currently investigating molecular and physiological mechanisms of AKAPs directly responsible for pathogenesis. Furthermore, we are developing low molecular weight compounds that regulate PKA activity in congenital NDI and other PKA-related diseases.

大島賞-2

Neuro-immune systems-mediated renal protection mechanism

東京大学慢性腎臓病態生理学
井上 剛

The nervous system and immune systems have been studied independently as they were thought to be autonomous parallel systems. However, recent advances have shown that these two systems interact in complex ways to maintain homeostasis and respond to stress or injury. Some immune cells have receptors for neurotransmitters and the existence of immune cells that produce neurotransmitters such as acetylcholine has been clarified, and the mechanism of immune system regulation via the nervous system is being elucidated. The cholinergic anti-inflammatory pathway is a well-studied neuroimmune interaction involving the vagus nerve. In fact, electrical vagus nerve stimulation (VNS) has been shown in animal experiments to ameliorate various diseases such as myocardial infarction, pancreatitis and sepsis. In addition, the effectiveness of the implantable vagus nerve stimulator has been confirmed in Crohn's disease and rheumatoid arthritis patients in pilot studies. We have so far showed the following: 1) VNS protected the kidney from acute kidney injury. 2) $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) positive macrophages and $\beta 2$ adrenergic receptor positive CD4 T cells play an important role in exerting the renal protection effect by VNS. 3) We newly identified Hes1 (hair cell enhancer of split-1) as downstream gene of $\alpha 7$ nAChR by RNA-seq and functional analysis of genes. 4) It was discovered that C1 neuron stimulation in the medulla by optogenetics had a renoprotective effect. Thus, as the elucidation of the renal protective effect through the neuro-immune system is gradually progressing, the development of further research on the neuro-immune-renal linkage is expected to lead to a new therapeutic option for inflammation-related disorders including kidney diseases.

CSA

Clinical epidemiological cohort study to elucidate the pathophysiology of chronic kidney disease

九州大学病態機能内科学
田中 茂

A wide variety of factors such as immunological factors, living environment factors, and genetic predisposition are involved in the development of chronic kidney disease (CKD), and these interactions accelerate the progress of the disease. To identify exacerbation factors and prognostic factors of CKD, it is important to systematically create a database of the vast amount of clinical information generated in daily clinical practice. Analysis of the database may reveal pathological mechanisms of CKD, which may not be evident in individual cases alone. Observational studies require the application of appropriate statistical analysis techniques that control confounding and lead to accurate estimates. We have developed and validated clinicopathological prediction rules for calculating the absolute risk of long-term renal prognosis in a large cohort of IgA nephropathy. Our prediction rules showed the similar predictive performance for kidney prognosis in two independent cohorts (production cohort, $n = 698$ and validation cohort, $n = 702$). This result suggests that our risk prediction rule is statistically valid and accurate for the risk stratification of individuals with IgA nephropathy. Also, adjustment for covariates using propensity score is useful for estimating the causal effects of therapeutic procedures in observational studies that are non-randomized and affected by various confounders. Therefore, we evaluated the effect of vitamin D receptor activator (VDRA) on infection mortality using the IPTW method and the instrumental variable method in a database of more than 3500 hemodialysis patients (Q cohort study). Compared with the non-administration group ($n = 1,007$) and the oral administration group ($n = 1,878$), the intravenous administration group ($n = 492$) showed significantly lower risk of infection death. We have sought to elucidate prognostic factors and verify treatment effects in CKD patients through the cohort surveys and its analysis. In this talk, we will also outline a clinical epidemiological cohort study aimed at establishing evidence for the prevention of CKD progression.

YIA-1

Protein O-GlcNAcylation is essential for the maintenance of renal energy homeostasis and function via lipolysis during fasting and diabetes

滋賀医科大学 糖尿病内分泌・腎臓内科
菅原 翔

近位尿細管はエネルギー産生の大部分を糖代謝ではなく脂肪酸代謝に依存しているという特徴を持ち、近位尿細管局所の脂肪酸代謝障害が慢性腎臓病 (CKD) の病態進展に関与することが近年示されている。こうした近位尿細管の代謝的特徴に着目し、その調節機構の解明を通じて CKD 新規治療標的の同定を試みた。

我々は細胞内栄養感知機構として知られる糖鎖修飾の一種、O-GlcNAc 修飾に着目し、近位尿細管特異的 O-GlcNAc 修飾欠損マウス (KO マウス) を作製した。種々の代謝条件下における表現型を検討したところ、KO マウスでは長時間の絶食時に近位尿細管の機能障害、脂肪滴の蓄積増加、ATP 含有量の減少といった脂肪酸代謝障害を示唆する所見を認めた。この異常の原因検索のため、腎プロテオーム解析を行った結果、KO マウスの腎皮質では脂肪酸エステル分解酵素 Carboxylesterase1 (CES1) の顕著な発現低下が確認された。プロテオームデータのネットワーク解析および免疫沈降法により、CES1 低下の背景には Farnesoid X receptor (FXR) の O-GlcNAc 化不全による転写活性の低下が寄与していることを確認し、単離尿細管を用いた実験系で CES1 遺伝子の過剰発現が細胞障害を軽減させることを明らかにした。O-GlcNAc 修飾減弱による CES1 の低下とそれに伴う脂肪酸代謝障害は肥満糖尿病状態でも確認され、O-GlcNAc 修飾は代謝障害時における脂質代謝恒常性維持に貢献していることが明らかになった。本研究により近位尿細管のエネルギー代謝制御機構の新たな知見が得られ、O-GlcNAc 修飾-FXR-CES1 経路という新規 CKD 治療標的を同定することができた。

YIA-2

Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice

東京大学 腎臓・内分泌内科
菅原 真衣

HIF-PH 阻害薬は低酸素誘導因子 HIF を活性化させ、次世代赤血球造血刺激因子製剤として注目されている。HIF 活性化は急性期腎障害を軽減する可能性が示されているが、糖尿病腎症における有用性は明らかでない。本研究では、HIF-PH 阻害薬 (enarodustat) を肥満・2型糖尿病マウス (BTBR ob/ob) に4週から22週まで投与した。Enarodustat 投与による摂餌量の変化はなかったが、薬剤投与群では体重増加が抑制され、インスリン抵抗性が改善した。また、総コレステロールが低下し、白色脂肪組織の重量も低下、血中アディポネクチン濃度が上昇した。薬剤投与群ではアルブミン尿が有意に減少し、糸球体上皮・内皮細胞障害が軽減していた。単離糸球体を用いたマイクロアレイ解析により、enarodustat が肥満・糖尿病による発現上昇を抑制する遺伝子として、Mcp1 が検出された。実際に、尿中 MCP-1 は薬剤投与群で有意に低下していた。培養メサングウム細胞では、enarodustat がパルミチン酸による MCP-1 の発現上昇を抑制した。HIF-PH 阻害薬は代謝改善に加え、糸球体内の MCP-1 産生を抑制することによって腎保護効果を発揮する可能性が示唆された。

YIA-3

Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury

東京大学 腎臓・内分泌内科、東京大学 CKD 病態生理学講座
前川 洋

背景: 急性腎障害 (AKI) では近位尿細管細胞のミトコンドリア障害と炎症反応が誘導される。cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) 経路は細胞質内の dsDNA を認識して自然免疫反応を誘導する。本研究ではシスプラチン (Cis) による近位尿細管ミトコンドリア障害と cGAS-STING 経路の関わりについて検討した。

結果: C57BL/6、同遺伝子背景の STING KO マウスに Cis 25 mg/kg を腹腔内投与したシスプラチン腎症モデルマウス (48, 72 時間後)、あるいは Cis 20 μ M に曝露したヒト近位尿細管細胞株 HK-2 細胞を用いた。Cis は腎皮質および HK-2 細胞で cGAS-STING 経路を活性化し、その指標として cGAMP の産生亢進、STING の小胞体からゴルジ装置への局在変化、下流分子 TBK-1 や p65 のリン酸化、その下流の炎症性サイトカイン (IL-6, IL-8, ICAM1, CXCL10, GM-CSF) の誘導、好中球の遊走亢進を認めた。これらが STING KO マウスや siRNA で cGAS, STING を knockdown した HK-2 細胞で抑制され、さらに STING KO マウスではシスプラチン腎症が改善した。加えて、STING 阻害薬 (C-176) 投与によってもシスプラチン腎症が改善した。一方で Cis より HK-2 細胞のミトコンドリア呼吸や β 酸化が抑制され、ミトコンドリアの膜電位が脱分極した。蛍光染色と qPCR を用いて細胞質の mtDNA を定量したところ、腎皮質及び HK-2 細胞で Cis により細胞質への mtDNA 漏出が認められた。さらに EtBr を用いて mtDNA を欠損した HK-2 細胞では、Cis による cGAS-STING 経路の活性化が抑制され、逆に HK-2 細胞から抽出した mtDNA を正常 HK-2 細胞に導入すると cGAS-STING 経路が活性化し、この誘導が STING knockdown で抑制された。これらのことから近位尿細管細胞において Cis により mtDNA が細胞質へ漏出し、cGAS-STING 経路の活性化を介した尿細管炎症が惹起されることで AKI が進展することが明らかとなった。さらに mtDNA 漏出の機序として、mtDNA はミトコンドリア外膜上のアポトーシス関連分子 BAX と共局在し、BAX knockdown で Cis による mtDNA 漏出と炎症誘導が抑制されたことから、ミトコンドリア外膜上の BAX が mtDNA の流出路の一つとなっていると考えられた。

結論: シスプラチンによる近位尿細管 mtDNA 漏出は cGAS-STING 経路を介した炎症を惹起し、AKI が進展する。

YIA-4

Renal TNF α activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney

東京医科歯科大学腎臓内科
古荘 泰佑

我々は、WNK, SPAK キナーゼがリン酸化カスケードを形成し、遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体 (NCC) の活性化を介して塩分排出を正に制御する分子機構を明らかにしてきた。WNK-SPAK-NCC シグナルの過剰亢進は、メタボリック症候群やカリウム摂取不足に伴う塩分感受性高血圧発症に寄与しているが、慢性腎臓病 (CKD) の塩分感受性高血圧への関与は不明であった。また免疫機構による塩分感受性の制御が近年報告されているが、炎症や免疫シグナルによる WNK シグナル制御は報告がない。本研究ではこの2点について CKD マウスモデルを用いて検討した。

我々はまずアリストロキア酸腎症 (AAN) モデルの遠位尿細管において WNK1 蛋白発現が増加し、それに伴い下流の SPAK, NCC のリン酸化が亢進していることを確認した。WNK1-SPAK-NCC シグナルの亢進は4%高塩食を負荷した後も抑制されず、AAN マウスは塩分感受性高血圧を呈した。これらの変化は SPAK 欠損マウスでは認められず、NCC 活性化、塩分感受性高血圧は WNK1-SPAK シグナルの亢進によるものであった。次に WNK シグナルを他の CKD モデルでも評価したところ、WNK1 蛋白の増加はアデニン腎症でも観察された一方、5/6 腎摘モデルでは認めなかった。WNK1 蛋白増加に関わる因子探索のため3種類の CKD モデル腎臓の mRNA 発現を炎症性サイトカインに注目して比較したところ、TNF α が WNK1 の蛋白発現を制御する可能性が示唆された。事実、mpkDCT 細胞に TNF α を負荷したところ、WNK1 分解を担う E3 リガーゼである NEDD4-2 が転写、蛋白レベルで減少し、WNK1 蛋白が増加した。さらに、TNF α 阻害薬エタネルセプトが AAN モデルの遠位尿細管において減少した NEDD4-2 の転写、蛋白発現を回復させ、WNK1-SPAK-NCC シグナルの亢進を抑制した。

TNF α は腎の WNK1-SPAK-NCC シグナルを亢進させ、CKD の塩分感受性高血圧に関与していた。さらに本研究は、WNK シグナルが腎臓内の炎症/免疫シグナルと塩分感受性をつないでいることを初めて明らかにした。

AMI

腎臓病の克服を目指して1—有効な薬剤を患者へ届ける—

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
柏原 直樹

腎臓病の克服を通して社会に貢献することが日本腎臓学会と会員に課せられたミッションであると考えています。病因・病態解明から始まり疾病克服は各段階でなされなくてはなりません。なかでも有効な治療薬の開発はその中核をなすものです。

腎臓領域は長く治療薬の開発が進まず、薬剤満足度の低い領域として認識されてきました。ところが、近年になり国内外で様々な腎臓病薬の開発が進んでいます。隔世の感があります。

本シンポジウムでは医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 理事長の藤原康弘理事長に基調講演をお願いしております。4First (Patient/Access/Safety/Asia First) を掲げ、レギュラトリーサイエンスを推進し、時間軸を意識した上で科学的な観点から、医薬品、医療機器の承認審査、安全性確保に取り組んでおられます。次いで、国内外の腎臓病創薬に取り組む代表的企業の開発責任者から各社の創薬展望について解説いただきます。対象疾患は慢性腎臓病、糖尿病性腎臓病だけでなく、難治性稀少疾患にも及んでいます。

有効な薬剤を必要としている患者さんに迅速に届けるためには、関係者の連携 (産官学連携) が必要です。医療現場のニーズを共有し同じ風景を見ることがその第一歩と考えています。全てのステークホルダーが参集するプラットフォーム形成の端緒といたく、本シンポジウムを企画しました。

AM2-2

腎臓病の克服を目指して：小児腎臓専門医の立場から
東京女子医科大学腎臓小児科
服部 元史

本シンポジウムのテーマである「腎臓病の克服を目指して一総力を結集する」に関して、小児腎臓専門医の立場から、1) 学校検尿、2) AYA (adolescent and young adult) 世代、3) 低出生体重児 (2500 g 未満) の3つのキーワードを中心に私見を述べさせていただきます。

1974年から始まった学校検尿は、本邦小児の慢性糸球体腎炎の早期発見・治療を可能とし、20歳未満のESRD進行は阻止されています。実際、日本小児腎臓病学会による全国疫学調査によれば、20歳未満の小児ESRD患者の発生率は4.0 pmarp (per million of the age-related population) であり、欧米先進国 (米国15.5 pmarp、欧州11か国9.5 pmarp) と比べてかなり低いことが報告されています (CEN, 2015)。

しかしながら、小児期に発症した腎臓病患者のAYA世代の腎機能予後は大丈夫なのでしょうか？ 小児ESRDの原因疾患として最多であるCAKUT症例の腎代替療法開始年齢 (中央値) は31歳であったとの報告 (CJASN, 2013) や小児期腎疾患はAYA世代のESRDリスクを増加させるとの報告 (NEJM, 2018) をみると、小児期発症腎疾患患者をドロップアウトさせずに成人診療科医へ確実にバトンタッチすることの重要性をあらためて痛感しています。

さらに小児科医として懸念していることは、日本では1980年代終わりころから低出生体重児の割合が急増していることで、OECD加盟国のなかで最多です。低出生体重児は高血圧や慢性腎臓病のリスクが高いことが知られています (Nat Rev Nephrol, 2015)。現行の小中学生を対象とした学校検尿システムでは、これら低出生体重児の慢性腎臓病合併の早期発見は困難です。尿潜血・蛋白以外の新しい尿バイオマーカーの開発と、小児・AYA世代・成人と切れ目なくカバーする次世代型腎臓検診システムの構築が必要と考えています。

AM2-3

腎臓病の克服を目指して—日本透析医学会の立場から—
埼玉医科大学総合診療内科
中元 秀友

日本透析医学会の立場から、腎臓病の克服を目指すとするれば、やはり末期腎不全療法としての腎代替療法を、どのように進化させ、その予後を改善して行くかにある。腎代替療法として日本透析医学会は腎臓移植の推進を目指すことを宣言している。しかしながら、現状では多くの患者さんは透析療法を行っている。末期腎不全患者の延命と社会復帰を目的とした透析療法が広く行われるようになり、すでに50年以上が経過している。多くの先人達のご努力により本邦の透析療法は大きく進歩して来た。現在多くの患者さんが透析をしながら、社会の一線で活躍されている。わが国の透析療法が優れていることは、これまでの多くの研究で明確に示されている。これは本邦の透析医療制度がすでに確立しており、透析患者の自己負担は一万円以内で十分な透析を受ける事ができること、計画的なシャントの作製と透析への導入、さらに医師、看護師、臨床工学技士のチーム医療が確立していること等によるものである。しかしながら、日本の透析療法が幾つかの重要な問題に直面し、大きな変革の時期に来ている事も事実である。患者の高齢化、医療費の問題、合併症を有する患者の増加、等である。内閣府報告によればわが国は世界で最も早いペースで高齢化が進んでいる国である。高齢者の増加に伴い年間の透析患者数の増加率が鈍くなっている事はわが国の特徴的な傾向である。その他に透析患者数の増加に伴う透析医療費の増大、さらに終末期医療の議論等である。また本邦では血液透析の患者数と比較して、腹膜透析患者が少ないことも今後考えて行くべき問題点である。またCOVID 19や大震災を経験し、危機管理体制の充実が急務であることも認識された。今回のシンポジウムでは、透析患者の予後をより良くするために、日本透析医学会が今後何を目指すべきかを考えて行きたい。

AM2-4

高齢化社会における腹膜透析普及への課題
川島病院
水口 潤

腹膜透析は24時間連続で治療する比較的マイルドな透析療法であり、社会復帰や在宅医療をメリットとして普及がはかられた。またシャント作製や体外循環が困難な高齢者や心血管合併症例に対しても、シャントが不要でマイルドな透析である利点を生かし適応されている。団塊の世代が75歳以上となる2025年を目途に、重度な要介護状態となっても住み慣れた地域で自分らしい暮らしを人生の最後まで続けることができるよう、住まい・医療・介護・予防・生活支援が一体的に提供される地域包括ケアシステムの構築が計画されている。高齢社会が進むなか在宅医療が重要視され、今後は在宅透析として腹膜透析の必要性が高まると考えられる。その普及のためには、まずは患者ならびにそれを支える家族の負担軽減や、透析を行っていない病院や施設での受け入れを目的として、腹膜透析の簡素化が重要である。さらには大学病院や基幹病院での若手医師教育に加え、腹膜透析の導入システムを持たず、カテーテル留置術や導入を行えない透析クリニックや、血液透析施設をもたない医療施設に対する基幹施設の援助が不可欠である。腹膜透析の導入・コンディショニング・合併症治療は基幹病院で行い、普段の医療は協力施設で行うシステム作りが望まれる。また基幹病院と腹膜透析関連施設との連携のためには、治療方法のガイドラインの充実も重要である。今後の医療は家族が支える時代から、地域が支える社会へとシフトする必要性が高まっている。腹膜透析においても地域医療の受け皿となるかかりつけ医や訪問看護をはじめ、理学療法士、作業療法士、介護サービス担当者等多くの専門職多職種が連携を深め、高齢腹膜透析患者がその人らしく生活できる支援体制が望まれる。

AM2-5

腎代替療法としての腎移植医療～日本の現状と課題～

¹藤田医科大学医学部移植・再生医学、²藤田医科大学医学部腎臓内科学
劍持 敬¹、湯澤 由紀夫²

腎移植は末期腎不全 (CKD G5) に対する治療法として、移植医療として最も長い歴史を持ち症例数も最多である。日本の腎移植数は年々増加しているが、未だ末期腎不全治療に占める腎移植数の割合は極めて低い。日本の腎移植の現状と課題につき報告する。【日本の腎移植の現状】腎移植数は年々増加し、2019年1年間では2,037件 (生体腎1,807件、献腎230件) と2,000件を超えた。成績も世界でトップで、5年生存率は生体腎97.1%、献腎93.1%、5年腎生着率は94.1%、献腎87.9%であった。成績向上の主因は、免疫抑制法の進歩があげられるが、レシピエント管理法の向上、すなわち心血管系合併症、感染症などの予防、治療等も寄与している。腎移植は末期腎不全に対する安全で有効な治療法である。【日本の腎移植の課題】日本の腎移植数の約9割は生体腎移植であり、献腎移植の増加すなわち脳死・心停止ドナー数の増加対策が急務である。また生体腎ドナーの死亡例が2例報告されており、ドナー手術の安全性確保や長期の腎機能保持対策も課題である。急性拒絶反応は劇的に減少したが、抗体関連性拒絶に伴う慢性拒絶反応は未だ根本治療がなく今後の開発が望まれる。腎移植後の死因として、悪性新生物16.8%、感染症15.4%、心疾患11.2%が多く、合併症対策も大きな課題である。年々透析導入前の腎移植 (PEKT) が増加し、その成績も良好であるが、未だ透析導入前に腎移植のオプションを提示されないことも多く、今後の課題である。【結語】腎臓病の克服には末期腎不全に至る前の治療法の開発が最重要であるが、末期腎不全医療においては、透析導入前に、血液透析、腹膜透析に加え、日本の腎移植の現状と課題を正しく伝え、年齢やライフスタイルに合わせた腎代替療法を選択することが極めて重要である。

SS

COVID-19 and kidney diseases-to conquer the COVID-19 pandemic

APSN 理事長/東京大学腎臓・内分泌内科
南学 正臣

COVID-19の対応は、全世界的に喫緊の課題となっている。特に、海外では多くの国が日本よりもはるかに深刻な状況に対応しており、我々が学ぶべき教訓は多い。本学術総会は日本腎臓学会の柏原理事長が総会長であるため、主要国際学会の理事長がこの特別セッションにvirtualに参加してくれることとなった。本セッションでは、それぞれの地域での経験をご教示いただき、我々のCOVID-19対策に役立てることができる。更に本セッションにより、日本腎臓学会と国際学会との連携を更に深め、with Coronaおよびpost Corona時代における世界の中での日本腎臓学会の立場およびあり方について議論する。

SPS

COVID-19と腎臓病

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
柏原 直樹

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染症であるCOVID-19は本邦を含め世界的に拡大しパンデミックを来しています。国内においてもPCR陽性患者は20000人を超えました。高齢者、慢性閉塞性肺疾患、心血管疾患、高血圧、糖尿病等の基礎疾患を有する患者は重症化しやすいことが示されています。

当初より米国疾病管理予防センター(CDC)はこれらに加えて維持透析患者をCOVID-19重症化要因に加えています。中国武漢からの報告では透析患者の2.15%に感染が確認され、一般住民の罹患率の4倍でした。New York市のCOVID-19感染による入院患者の解析では3.7%が腎不全患者であったと報告されています。

本邦でも7月時点で透析患者に100名を超える感染例を認めました。透析患者がひとたび感染すると、透析医療資源に甚大な影響を及ぼします。加えて新型コロナウイルス感染症の重症化に付随してAKIの合併率も高く血液浄化療法の医療現場をますます大きく圧迫しました。感染拡大により逼迫した医療現場の最前線で闘ってきた救急医、腎臓医の経験と知見、洞察を共有させていただき、第二波以降に備えたく願っています。

学会企画説明

学会主導の学術総会プログラム作成の目的と実際
第63回日本腎臓学会学術総会 プログラム委員長
深川 雅史

今回より、学術大会のプログラムは学会主導で作成することになり、理事長よりその初代の委員長を仰せつかった。受諾するにあたって、学術大会の目的を明確にした上で、継続性を維持し、逆にマンネリを防ぐために、2年の任期で、半分ずつメンバーを入れ替えることで新陳代謝する組織を構築することを許していただいた。このような学会主導になった理由は、これまでのプログラムの偏りや硬直化を防ぐとともに、学問的レベルを保ちつつ参加者のニーズをも満たそうという意図と解釈される。また、その作成プロセスには、透明性とdiversityを保つことが重要と考えて作成を始めた。

組織は、縦軸としての領域別の企画を提案する領域委員と、上がってきた企画を横断的に評価する総括委員から構成される。

まず、「国際化」を一つのテーマとしたいという大会長の意志を周知させた。次に、やや大きな領域を設定し、それらに対し領域リーダーを指名した。領域リーダーは、数名の領域委員を選び、評議員からの提案も参考にし、直近の大会に類似の内容がないことを確認した上で、複数の企画を作成し、優先順位をつけて提案してもらった。また、大会長(=理事長)、各基幹委員会委員長からも同様の企画を提出いただいた。その後、近い内容のものはmergeするなどして調整し、最終的に用意できる部屋の数を考慮して、企画を絞る作業を行なった。さらに、演者、座長の重複の解消と、性別、世代別のdiversityを確保するために、調整を行なった。これらの過程は、透明性を保つために、ログが辿れるようにしてある。

今回、予期せぬ事態により、ハイブリッド開催となり、実現できなかった企画もあるが、構成員の皆さんの努力により、それなりに良い企画を出すことができたのではないかと感じている。しかし、その過程で、解決すべき問題点もいくつか明らかになった。特に、参加者の世代別にそのニーズを吸い上げるシステムは必須であり、今後は若い世代のプログラム作成への参加が鍵であろう。

SP1-1

日本腎臓学会会員によるAMED採択事業

埼玉医科大学腎臓内科
岡田 浩一

日本腎臓学会では2017年に5か年計画を発出し、そこに挙げられた5つの重要課題のひとつである「研究力強化・国際協働」のなかで、AMED・学術振興会・文科省・厚労省との連携を強化し、学会主導の研究プロジェクトを創成することを謳っている。そのプロセス評価として、学術委員会主導でJSN公的研究班研究成果合同発表会を年初に開催し、学会員による公的研究事業の採択状況と研究の進捗について、情報を共有する機会としてきた。2017年の第1回発表会では厚労省研究事業4班、AMED研究事業7班からの口頭発表のみであったが、本年(2020年)の第4回発表会では厚労省研究事業5班、AMED研究事業7班からの口頭発表に加え、抄録による発表がAMED研究事業18班から行われた。このように5か年計画に謳われている研究プロジェクトの創成は順調に進められており、今回、現在進行中の日本腎臓学会会員によるAMED採択事業について、サマリーをご紹介します。

SP1-2

AMED と腎疾患実用化研究事業について

日本医療研究開発機構 (AMED) 腎疾患実用化研究事業
相川 厚, 内田 啓子, 西崎 祐史, 濱野 高行

我が国における慢性腎臓病 (CKD) 患者 (特に透析患者) は年々増加傾向にあり, 平成 30 年 7 月に厚生労働省腎疾患対策検討会が報告書を取りまとめ, 「腎疾患対策のさらなる推進を目指して」5 つ (普及啓発, 人材育成, 医療提供体制の整備, 診療水準の向上および研究会開発の推進) の対策が提言されました。このうち研究会開発の推進が主たる AMED の役割であり, CKD 重症化予防および CKD 患者の QOL の維持向上に貢献することを目標にしています。AMED 腎疾患実用化研究事業では主に医薬品および疾患基礎に関する研究が採択され, 実施されてきました。また循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業と合同事業として, 糖尿病性腎症の研究も活発に行われています。最近では多くの腎疾患に関連する研究が, 難治性疾患実用化研究事業, 再生医療実現拠点ネットワークプログラムなどの他の事業でも採択されています。令和 2 年度からの AMED の活動についてワークショップで説明したいと思います。

S1-1

内皮細胞障害の機序と臨床所見

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
原 怜史

腎臓における内皮細胞は, 大血管・小血管, 糸球体, 傍尿細管毛細血管と部位によって異なる多様な集団である。腎の内皮細胞の恒常性維持は重要で, 代謝, 血管形成, 血管透過性, 血管拡張といった機能を有するのみならず, 糸球体内皮細胞は糸球体濾過障壁やポドサイト維持に関与し, 傍尿細管毛細血管内皮細胞は尿細管分泌や再吸収に関与している。内皮細胞障害時においては白血球の接着・遊走や凝固活性亢進, 血管平滑筋細胞増殖, 血管透過性亢進によるしみ込み, 血管収縮といった病態に寄与すると同時に, ポドサイト剥離による糸球体硬化の促進や, 内皮間葉転換による間質線維化のため慢性腎臓病への進展に関与する。内皮細胞障害に関与する要因は毒素や高血糖, 補体活性化, 自己抗体, 免疫細胞, サイトカインと多様であるが, 内皮細胞障害の機序から分類すると, (1) 直接的な傷害 (direct injury), (2) 内皮細胞防御因子の欠損 (defective endothelium protection) の 2 つに大別される。(1) には典型的 HUS (志賀毒素) やループス腎炎, 抗リン脂質抗体症候群, 抗体関連型拒絶, ANCA 関連血管炎, 敗血症性急性腎障害, 二次性 TMA があり, (2) には非典型的 HUS, VEGF 阻害 (前子癩, VEGF 阻害薬), 糖尿病性腎臓病, 動脈性腎硬化症, 尿毒素による全身の内皮細胞障害が挙げられる。実際の臨床では, 内皮細胞障害に特異的な実用的なバイオマーカーは限られており, 腎機能低下や蛋白尿・血尿を呈した際に, 上記疾患毎の文脈を読み取って内皮細胞障害を推定し, 可能であれば腎生検で組織学的に確認することがほとんどであると考えられる。本シンポジウムでは腎における内皮細胞とその障害の病態, 機序, 臨床所見について概説する。

S1-2

内皮細胞障害の典型的所見と考え方

日本医科大学統御機構診断病理学
大橋 隆治

腎臓内には, 糸球体毛細血管から弓状動脈に至るまで様々なサイズの血管が張り巡らされており, 血管動態の調節, 電解質や蛋白の輸送など様々な役割を担っている。血管内皮細胞が障害されると, これらの homeostasis が破綻し, 急性あるいは慢性的な腎機能障害が引き起こされる。内皮細胞障害発症の機序は原因疾患により異なる。ループス腎炎に代表される糸球体腎炎や抗体関連拒絶反応では, 急性炎症が内皮を直接障害する。非典型的溶血性尿毒症候群や, 抗 VEGF 抗体では内皮細胞防御因子の低下により, 二次的な内皮細胞障害が惹起される。糖尿病性腎症では, 高血糖による advanced glycation end products (AGEs) の産生が内皮細胞障害の主な原因とされる。慢性高血糖では, nitric oxide (NO) や prostaglandin I などの vasodilator 産生の低下が慢性的な内皮細胞障害の誘因となり, やがて血管の硝子化や硬化病変が形成される。日常の腎病理診断では, 内皮細胞障害をまずは形態学的に評価することになるが, その際, 前述の発症機序を常に念頭に置いて観察, 考察することが重要である。まず, 光顕レベルで組織変化を評価し, 内皮細胞障害の有無, 程度を評価する。その際, 臨床情報からどのような病因が背景にあるのか, もし内皮細胞障害があるとすれば時間的にどの局面にあるのかを推測する。免疫染色や蛍光抗体法も障害機序の解明の一助となることもある。電顕は, 光顕では評価困難な微細な変化を観察できるため, 必須の検査である。その一方で, 必ずしもすべての内皮細胞障害が組織学的に同定できるわけではないなど, 組織学的評価の限界も理解する必要がある。本講演では, 日常の腎病理診断で遭遇する内皮細胞障害の典型像を紹介し, どのように解釈, 診断に導くべきであるのか, 概説する。

S1-3

組織学的観点からみた内皮細胞障害の鑑別

慶應義塾大学病理学教室
橋口 明典

内皮細胞障害, 血栓性微小血管症は, 様々な病因により生ずるが, その病理所見は共通であることが多く, 確定診断には, 臨床・病理学的な検討が必須である。日常診断においては, 内皮細胞障害をきたす可能性のある病因の存在, 臨床症候や検査データなどから, 内皮細胞障害が鑑別として挙がり, 腎生検の病理所見はその裏付けとしてだけ用いられ, 組織学的鑑別が問題になることは, 早々ないように思われる。一方で, 病因が不確定の場合や, 他疾患の合併が疑われる場合など, 詳細な組織学的鑑別が求められる症例も少なくない。臨床情報が乏しい場合, 内皮細胞障害の糸球体病変は MPGN pattern の傷害であり, 同様の傷害像を呈する疾患との鑑別が必要となる。前述の通り, 内皮細胞の病理所見は, 病因に関わらず共通であるが, 病因によっては, 所見にある程度の傾向や特徴があり, これを認識しておくことで, 病因が不確定の場合, その推定に役立つことがある。本講演では, 実際の内皮細胞障害の診断に際し, 腎生検がどのように役立つのか, なるべく多くの自験例を用いて具体的に示したい。

S1-4

内皮細胞傷害に関連した最近の知見

市立札幌病院・病理診断科
岩崎 沙理

内皮細胞傷害は、腎病理組織学的に血栓性微小血管障害 (TMA) として同定される。膠原病や薬剤、移植など多様な背景で惹起され、いずれも類似した腎病理組織学的所見を示す。志賀毒素、補体制御遺伝子異常、抗ドナー抗体、抗 VEGF 抗体製剤など、機序が解明されつつあるも、原因の特定や機序が不明な場合も多く、病因や病態を切り分けるような次世代のアプローチが望まれている。内皮細胞傷害に関連する因子として近年注目されるのは、NETs (neutrophil extracellular traps) と miRNA (microRNA) である。NETs は、好中球が DNA を網状化し抗菌蛋白をままとった状態で細胞外に露出する現象で、2004 年に Brinkmann より提唱された。細菌等を捕捉する自然免疫の重要な機構であるが、NETs 産生や制御異常が ANCA 関連血管炎 (AAV) を惹起することが示されたのを契機に研究が進んだ。AAV に加え、急性腎不全 (AKI) やループス腎炎への関与が報告され、さらに近年では造血幹細胞移植後 TMA など内皮細胞傷害との関連を示唆する報告が相次いでいる。miRNA は 2002 年に命名された 20-25 塩基からなる短い RNA で、非翻訳領域のゲノムと相補的な配列を有し結合することにより、遺伝子発現を調節する。哺乳類の蛋白発現の 60% 以上が miRNA の制御を受けるとされる。内皮細胞は、高い圧力に曝される動脈から、糸球体、細動脈、静脈のそれぞれに適した状態に分化し多様な機能を担っているが、その制御には数十種類の miRNA が関与することが知られている。近年は虚血性心疾患や動脈硬化モデルで miRNA の研究が進んでおり、miRNA 発現が内皮細胞傷害や血栓イベント、心筋線維化に関与することを示す報告が相次いでいる。さらに、内皮細胞について、その由来や間葉細胞分化についても新たな報告がある。これらのエビデンスの上に、内皮細胞傷害をどのように理解しアプローチできるか、検討したい。

S2-1

NPO 法人日本腎臓病協会の取り組みの現状

¹島根大学医学部附属病院腎臓内科、²岡山大学 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座、³川崎医科大学高血圧・腎臓内科
伊藤 孝史¹、内田 治仁²、柏原 直樹³

我が国において増加している慢性腎臓病 (CKD) は、国民の健康寿命を脅かす新たな国民病として注目されている。医療者、市民、行政、企業等が連携して取り組むために、その連携の核となるべく、2018 年 2 月 1 日に NPO 法人日本腎臓病協会が設立された。2018 年 7 月には厚生労働省から「腎疾患対策検討会報告書」が発出され、1) 普及啓発、2) 地域における医療提供体制の整備、3) 診療水準の向上、4) 人材育成、5) 研究開発の推進の 5 つの柱が示された。それらを遂行するため、日本腎臓病協会では主として、1) CKD の普及・啓発、2) 腎臓病療養指導士制度の運営、3) 産官学連携のプラットフォームである Kidney Research Initiative-Japan (KRI-J)、4) 患者会との連携、の 4 つの事業を行う。さらに、厚生労働行政推進調査事業補助金 (腎疾患政策研究事業)「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」(研究代表者 柏原直樹) と厚生労働科学研究費補助金 (腎疾患政策研究事業)「慢性腎臓病 (CKD) に対する全国での普及啓発の推進、地域における診療連携体制構築を介した医療への貢献」(研究代表者 伊藤孝史) とも協働してそれぞれの事業を進めており、現状と今後の展開について述べる。

S2-2

地域における糖尿病性腎症重症化予防の取り組み

石川県国民健康保険団体連合会健康づくり支援課
茅山 加奈江

高齢化が進む中、我が国においては「健康」を人生 100 年時代の安心の基盤と位置づけ、健康寿命の延伸に向け「糖尿病等の生活習慣病や慢性腎臓病の予防の推進」を掲げるとともに、特に生活の質 (QOL) が著しく低下し、医療経済的にも負担が大きい透析患者数の減少をアウトカム評価に位置付けるなど、各地域での積極的な取り組みを求めているところである。石川県内の市町国保においては、平成 20 年度に開始された特定健診・特定保健指導において、制度開始当初から CKD の視点を重視し、全市町で血清クレアチニン検査を導入するとともに、平成 28 年に日本腎学会から刊行された「生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言～CKD (慢性腎臓病) の発症予防・早期発見・重症化予防～」の考え方を基に、CKD は腎疾患だけでなく心血管疾患の重要なリスクと捉え、CKD 対策 = 生活習慣病対策として取り組んできたところである。特に本県では、HbA1c 高値者の割合が全国に比し高いことから、県糖尿病対策推進会議、県医師会、行政、医療保険者が連携し「いしかわ糖尿病等重症化予防プログラム」を策定し、保険者、かかりつけ医、専門医それぞれの取り組みを進めている。市町国保では、HbA1c 値、eGFR、尿検査等の健診結果に基づき、未治療者・治療中断者に対する受診勧奨のための保健指導と、治療中だが生活改善が難しいなどハイリスク者に対するかかりつけ医等と連携した保健指導を実施している。その結果、年により多少の増減はあるものの、HbA1c 7% 以上の未治療者や治療中の HbA1c 8% 以上の者の割合が減少し、新規人工透析患者数も減少傾向となっている。

S2-3

南城市新規人工透析予防の取り組み～医療との連携～

南城市役所・健康増進課
森田 ゆかり

南城市の透析者は H20 年度 47 人から H26 年度 68 人と増加し、国保総医療費に占める透析医療費割合は 8.7% と、全国平均の約 1.5 倍であった。一方、特定健診受診者で腎臓専門医紹介対象者のうち、専門医にかかっている割合はわずか 17% であった。南城市では、この課題解決にむけ、地区医師会ですでに構築されていた「かかりつけ医と腎臓専門医の連携システム」に、平成 28 年度から行政が加わり、かかりつけ医・腎臓専門医・行政が連携して重症化予防に取り組む独自の体制と対策を強化したので報告する。市保健師は、特定健診結果から、CKD 重症度分類や Δ eGFR で重症度の高い方を優先に対象者を選定。対象者の治療履歴や既往歴・生活背景がわかる経過表、eGFR 推移グラフ、家庭血圧記録表を用いて、事業担当腎臓専門医、市保健師・管理栄養士で、2-3 か月に 1 回、事例検討会を開催。事業担当腎臓専門医は個別の情報を読み取り、個々の糸球体血行動態に応じた治療計画案を作成し、かかりつけ医に提案した。かかりつけ医は、それを参考に治療変更や腎臓専門医への紹介を行った。さらに市の保健指導・栄養指導を継続し、モニタリングと評価を事例検討会で繰り返した。連携医療機関は 20 医療機関に広がり、腎臓専門医にかかっている割合も 33% と約 2 倍となった。尿たんぱくや Δ eGFR の改善に加え、連携を通してかかりつけ医の反応の変化も見られた。また腎臓専門医とかかりつけ医同士の新しいつながりもできた。今後は、特定健診での尿蛋白定量検査の導入、事例検討会の持ち方の検討、コメディカルとの連携強化などを行い、引き続き CKD 重症化予防に取り組んでいきたい。

S2-6

多発性嚢胞腎財団日本支部の取り組みの現状

多発性嚢胞腎財団日本支部

程内 栄子

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) は、両側の腎臓に無数の嚢胞が発生すると共に、腎臓の腫大、腎機能低下、高血圧、肝嚢胞の発現、頭蓋内動脈瘤の破裂などを併発する疾患であり、成人期以降に健康診断や人間ドックで判明するケースが多い。本症は遺伝性疾患であることから、多くの患者が妊娠・出産の可否や、子供へどのように伝えるか悩んでいる。当会は、“You are not alone!” (あなたは、決してひとりぼっちじゃない!) をスローガンとするアメリカ PKD Foundation の日本支部 (PKDFCJ) として 1996 年に発足し、患者・家族への情報提供や、患者の状況を社会に伝える広報活動を行っている。また、病名を診断されることで精神的に落ち込む患者が少なくないため、心のケアのためのピアカウンセリングにも取り組んでいる。本症は、2014 年に腎嚢胞形成を抑える治療薬が登場し、2015 年には指定難病に認定されるなど、患者にとって明るい状況になりつつある一方、情報格差や病気に對する周囲の理解不足が生じている現状が、患者交流会やアンケート調査によって明らかになってきた。そのため、当会で医師や研究者と積極的な情報交換を重ねた結果、「多発性嚢胞腎 PKD 療養ガイド 2019」や「暮らしのヒント」が発行される運びとなり、患者の QOL 向上に寄与している。本セッションでは、当会の取り組みの現状を紹介したい。

S3-1

ANCA 関連疾患に対する生物学的製剤治療

筑波大学腎臓内科

白井 丈一, 金子 修三, 河村 哲也, 山縣 邦弘

ANCA 関連疾患に対して複数の生物学的製剤 (TNF α 阻害薬や抗 IL-6 受容体抗体等) の開発が進められているが、現在本邦で保険適用のある生物学的製剤は抗 CD20 モノクローナル抗体、リツキシマブのみである。本邦の診療上、リツキシマブは平成 25 年に顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の 2 疾患に対して公知申請を介し適用拡大となり、すでに 5 年以上の治療実績が蓄積され、多くの腎臓専門医が投与経験を有すると推察される。システムティックレビューに基づき作成された近年の診療ガイドラインである「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」「エビデンスに基づく急速進行性糸球体腎炎 RPGN 診療ガイドライン 2020 (抄録作成時点で発刊予定)」において、リツキシマブは ANCA 関連腎炎・血管炎の初期および維持治療の治療選択肢としてすでに推奨されており、腎臓専門医が日常診療で投与する生物学的製剤である。今回の発表では、エビデンスから臨床プラクティスまで広く話題を提供することを目指し、具体的には、1. 有効性と有害事象のエビデンスとこれらに基づく診療ガイドラインでの推奨度、2. リツキシマブ保険適用に伴う治療薬選択と予後の変化、3. 当院での使用経験、等を取り上げる。これらの解説を踏まえ、RPGN の腎予後改善、透析導入抑止に対する生物学的製剤の貢献度を考えてみたい。

S3-2

全身性エリテマトーデスに対する生物学的製剤治療

慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科

金子 祐子

全身性エリテマトーデ (SLE) は多臓器を障害する全身性自己免疫疾患である。免疫に関連する細胞のほとんどがその病態に関与するが、実験動物モデルや SLE 患者検体を用いた研究からは、様々な重要な細胞相互作用やサイトカイン経路が明らかとなってきた。特に、B 細胞やヘルパー T 細胞の分化成熟、抗体産生促進に関連するような BAFF、IFN α 、CD40-CD40L、JAK ファミリーなどは、SLE の現実的な治療ターゲット分子として、それらを阻害する生物学的製剤や分子標的薬の開発が精力的に進められている。すでに BAFF 受容体に対するモノクローナル抗体は上市され、IFN α に対する抗体も Phase III 臨床試験で有効性が証明された。現在でも多数の薬剤が臨床試験中である。また、これまで単一分子を阻害する薬剤の臨床試験では、有効性は示されるものの劇的ではないことをふまえ、複数の分子を同時に阻害する試みも行われている。本演題では、SLE に対する分子標的療法の根拠となる病態と、現在使用中または開発中の薬剤について概説する。

S3-3

ネフローゼ症候群に対する生物学的製剤治療

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

勝野 敬之

CD20 抗原に対するキメラ型抗体製剤であるリツキシマブは、抗体依存性および補体依存性細胞障害などを介して CD20 発現 B リンパ球を除去する。ネフローゼ症候群では MCNS や IMN への有効性が報告されている。MCNS では、2004 年に小児患者での有効性が初めて報告された。わが国では、12 症例のパイロット研究が 2005 年に報告され、その後 2008 年に 48 症例を対象とした医師主導試験が開始された。リツキシマブによる MCNS 再発抑制とステロイド減量効果が立証され、2014 年世界に先駆けて難治性のネフローゼ症候群に対し保険収載された。近年では、成人 MCNS 患者への有効性も散見される。自己抗体の存在が明らかとなっていない MCNS に対するリツキシマブの作用機序は明らかにされていない。B リンパ球を介した間接的な T リンパ球抑制や、ボドサイトへの直接的作用が示唆されているが、今後の研究課題といえる。IMN に対する有効性は、2002 年に Remuzzi らが最初に報告している。その後の検討では、完全寛解と部分寛解の合計が 60% 以上に達している。2019 年には CyA と直接比較した RCT (MENTOR 試験) の結果が報告され、12 ヶ月での寛解導入で非劣勢、24 ヶ月の寛解維持ではリツキシマブが優勢であった。わが国からの報告は少数にとどまるが、IMN では PLA2R 抗体を代表とする自己抗体が認識されており、リツキシマブの薬理作用は合理的といえる。このように MCNS や IMN に対するリツキシマブの有効性は世界で認知されてきているが、至適投与量、投与スケジュール、リツキシマブ投与後の寛解維持、長期的な安全性など明らかにしていくべき課題も多い。またヒトキメラ抗体のリスクもあり、近年ではヒト化されたオフアツマブの小児ネフローゼ症候群に対する有効性も報告されている。本シンポジウムでは、ネフローゼ症候群に対する生物学的製剤の現状を概説し、今後の治療戦略や課題について考えていきたい。

S3-4

IgA 腎症に対する生物学的製剤治療の可能性

順天堂大学附属浦安病院腎・高血圧内科
鈴木 仁

Berger による IgA 腎症の報告から半世紀余りが経過し、徐々にその病態が明らかになりつつある。IgA 腎症の発症・進展の鍵を担っているのは糖鎖異常 IgA1 (Gd-IgA1) やそれに対する内因性自己抗体であると考えられる。しかしながら、遺伝的背景を基盤として、TLR9 活性を伴う粘膜免疫応答異常や骨髄細胞の関与に加え、補体制御因子など、heterogeneity に富んだ病態を呈している。本邦においては、扁桃摘出およびステロイドパルス療法が一定の効果を示していることから、扁桃を主体とする粘膜免疫応答異常の関与が考えられているが、一方で欧米ではコンセンサスは得られていない。それゆえに、現在 KDIGO で推奨されている治療は RAS 阻害薬が中心であり、根本的な疾患特異的治療法が確立できていない。IgA 腎症の発症における扁桃粘膜を中心とした IgA1 産生細胞や BAFF/APRIL の関与について明らかになってきている。最近、これらをターゲットとした分子標的治療が注目されてきているが、選択的な補体の制御薬についても免疫抑制療法が無効な IgA 腎症の進展を抑える可能性として期待されている。IgA 腎症の発症・進展機序から新たな治療ストラテジーを生み出すことで、より適切な治療法を選択し、IgA 腎症患者の透析移行率ゼロ化を目指すことができる。

S3-5

難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法—問題点と注意点—

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科
亀井 宏一

2014年8月に難治性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ療法が承認されて6年近くが経過した。シクロスポリンなどの免疫抑制薬内服下でステロイド依存性であっても、リツキシマブを投与することでステロイドからの離脱を可能とし、ミコフェノール酸モフェチルなどの後療法を継続することで長期寛解を得られる。一般的に広く使用されるようになったリツキシマブ療法であるが、その問題点と注意点を概説する。

Infusion reaction

リツキシマブ投与に高頻度に合併する infusion reaction は、当科 309 投与の検討では 53% で認め、95% が 3 時間以内の発症で、全例 grade 1 または 2 で重篤なものはなく、全症候の 66% が咽頭痛、咳嗽、喘鳴などの呼吸器症状であった (Pediatr Nephrol 2018; 33: 1013-1018)。

無顆粒球症

リツキシマブ投与後 2~6 ヶ月後の晩期に発症する無顆粒球症は、当科の検討では 213 投与中 11 名 (5.2%) で認め、そのほとんどが感染症を契機に発見されていた。B 細胞枯渇中の発熱は早めの血液検査が必要である (Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 91-96)。

低ガンマグロブリン血症

リツキシマブ投与後 B 細胞が枯渇しても、それ以前と比較して血清 IgG は低下しない。しかしながら、投与前に低値の症例は、投与後低値が持続することが多い。一部の症例は、B 細胞回復後も長期に低値が持続する。

予防接種について

B 細胞枯渇中は予防接種に対する免疫原性が得られないのが問題である。我々が施行した多施設前向き研究でも、B 細胞枯渇中にインフルエンザワクチン接種しても HI 抗体価の上昇は得られなかった。

B 細胞枯渇中の再発

当科の検討では、440 投与後 B 細胞枯渇中の再発は 25 回 (5.7%) 認め、44% が 14 日以内の再発であった。リツキシマブ投与後 2 週間程度は、リツキシマブの効果が乏しい可能性があることを留意しておくべきである。

S4-1

症例提示：COQ6 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した乳児ネフローゼ症候群の一例

北海道大学小児科
岡本 孝之

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) の約 1% はミトコンドリア電子伝達系を構成する CoQ10 合成に関わる酵素群の核ゲノム遺伝子 (COQ2, COQ6, PDSS, ADCK4) の変異により生じることが報告されている。COQ6 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異に伴う乳児 SRNS 症例に対して発症早期に CoQ10 補充療法を開始し尿蛋白の陰性化を認めた症例を提示する。

【症例】1歳男児。フォロー四徴症に対し生後8か月で心内修復術を施行した際に高度蛋白尿・低蛋白血症に気付かれた。乳児ネフローゼ症候群としてステロイド治療を開始したが抵抗性であり、ステロイドを中止し ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与を行いながら精査を進めた。腎病理組織学所見としてポドサイトの広範な足突起癒合に加えて異常ミトコンドリア像を認め、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で COQ6 遺伝子にヘテロ接合性変異を同定した。さらに custom array CGH による解析で上記変異に加えて COQ6 遺伝子のヘテロ接合性部分欠失を同定した。両親の解析からそれぞれ母および父由来のアレル上にこれらの変異が存在することが確認でき、COQ6 遺伝子複合ヘテロ接合性変異に伴う SRNS と診断した。CoQ10 補充療法を行ったところ速やかに尿蛋白の陰性化を認めた。新生児聴覚スクリーニングは正常であり、これまでに難聴を認めていない。

【まとめ】COQ6 遺伝子異常による乳児 SRNS 症例に対して発症早期の CoQ10 補充療法が有効である可能性が示された。CoQ10 合成に関わる酵素群の核ゲノム遺伝子変異に伴う SRNS は治療介入可能な数少ない遺伝性腎疾患の 1 つであり、早期診断・治療介入が重要である。ミトコンドリア関連遺伝子異常を念頭にいった詳細な病理学的検討および網羅的遺伝子診断体制の重要性が示された。

S4-2

ミトコンドリア腎症総論

国立病院機構千葉東病院腎臓内科
今澤 俊之

「ミトコンドリア腎症：mitochondrial nephropathy」とは、ミトコンドリア DNA (mtDNA) もしくは核 DNA (nDNA) の変異を原因として呼吸鎖複合体による酸化的リン酸化 (OXPHOS) 経路が障害され発症する腎疾患と言い表すことができる。1980 年代後半、mtDNA 変異によるミトコンドリア脳筋症 (MELAS) に Fanconi 症候群を合併する小児例が報告され始めた。そして、1990 年代以降、MELAS に巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が合併する症例が報告され、それをきっかけに mtDNA 変異による臓器障害を腎以外には伴わないミトコンドリア腎症が、成人の FSGS 症例中に潜んでいることがわかり始めた。そして、2000 年代後半以降は、OXPHOS の電子伝達体である COQ10 の合成に関与する COQ2, COQ6, PDSS2, COQ8B (ADCK4) をコードする nDNA の変異が、FSGS やステロイド抵抗性ネフローゼの原因となることが明らかにされ、nDNA 変異によるミトコンドリア腎症の存在も知られるようになった。これまで、ミトコンドリア腎症への有効な治療は手探りであったが、COQ10 関連ミトコンドリア腎症は、COQ10 投与による顕著な治療効果が示されてきており、早期診断が望まれる。また、ミトコンドリア病の創薬研究も進み、ミトコンドリア腎症への治療効果も期待される。ミトコンドリア腎症が治療可能な疾患になっていくことが予想される今後は、“ミトコンドリア腎症を見逃さない”よう確実に診断していくことがより求められるようになる。本発表では、どのような時にミトコンドリア腎症を疑い、そしてその際どのような検査を行い診断へと導き (特徴的腎生検病理所見や免疫染色法、組織や細胞を用いた生化学的検査法、遺伝学的検査法等)、そして治療法を選択するかについて紹介する。さらに、ミトコンドリア腎症の実態を把握するために日本腎臓学会 J-RBR 公募研究として実施させていただいている「ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査」の中間結果も報告する。

S4-3

ミトコンドリア病の新規バイオマーカー GDF15: 研究室から診断デバイス開発へ

¹久留米大学小児科, ²国立医薬基盤・健康・栄養研究所
古賀 靖敏¹, 田中 雅嗣²

【はじめに】診断バイオマーカーの無いミトコンドリア病に対して、世界で最も有用なバイオマーカー GDF15 を発見報告した (Annals of Neurology. 2015; 78 (5): 814-23. Nat Rev Dis Primers. 2016; 20 (2): 16080.). 本症の専門家でなくても、簡単に病院検査室で測定可能な GDF-15 の新規デバイスを開発し、臨床性能試験を実施した。【方法】MBL と共同で Latex 診断薬を開発した。正常群、およびミトコンドリア病群、および疾患コントロール群で、従来の ELISA 法、および Latex 診断薬で測定し、その感度、特異度および臨床実施性能につき検証した。【結果】正常群 90 名、ミトコンドリア病群 42 名、および疾患コントロール群 106 名で ELISA 法、および Latex 診断薬の両方で測定を行った。その結果、GDF15 の新規デバイスによる測定は、ミトコンドリア病患者 (1,024.0 U/mL [563.8-1,591.0 U/mL]) で正常群 (381.0 U/mL [330.2-482.2 U/mL]) に比較して有意に高値であり (p < 0.001)、測定値のオーバーラップは無かった。その結果、新規開発した Latex 診断薬は、感度 0.997・特異度 0.935、10 分の測定時間で臨床使用に十分有用であることを検証でき、また検査キットの安定性も 6 か月以上と充分である。【まとめ】病院検査室で測定可能な GDF15 の Latex 診断薬を開発した。この診断薬は従来の ELISA 法と比較して、充分臨床使用に耐えうる性能を検証できた。今後、本診断薬の日本での承認申請し薬価収載予定であり世界販売を予定している。【今後】ミトコンドリア病では、ステロイド治療は望ましくなく、ネフローゼ症候群を呈したミトコンドリア病は通常の治療アルゴリズムからは除外する必要がある。

S4-4

ミトコンドリア腎症の病理

神戸市立医療センター中央市民病院
原 重雄

ミトコンドリア遺伝子異常に基づく腎症は、ミトコンドリア DNA (mtDNA) と核 DNA (nDNA) の変異に大別できる。代表的な mtDNA 変異は tRNA^{Leu} の A3243G であり、臨床的には蛋白尿を伴う進行性腎機能低下を呈する。組織では巣状分節性糸球体硬化症を認め、進行した状態では若年齢に合わない高度の動脈硬化や尿細管間質荒廃を伴う。特徴的な所見は Masson Trichrome 染色で赤染する腫大したポドサイトや壁側上皮細胞、遠位尿細管～集合管尿細管上皮細胞であり、granular swollen epithelial cells (GSECs) と呼ばれる。GSEC は尿細管内腔に大きく張り出すようにして突出し、基底膜に沿って横方向に大きく広がる形のものもある。電顕で GSECs を観察すると、大きく水腫状に腫大した異常ミトコンドリアが細胞質内に充満する像が認められる。GSECs の解釈には 2 つの注意点がある。1 つは特異性であり、低出生体重児や移植腎グラフト、中～高齢者腎にも GSECs が時に認められるため、解釈は年齢や臨床的背景を考慮して行う必要がある。もう 1 つは遠位尿細管存在細胞との鑑別である。GSECs の大きさに関する閾値基準はないため両者はしばしば判別が難しい。nDNA 変異の代表例は補酵素 CoQ10 合成に関与する酵素群の遺伝子変異 (CoQ10 glomerulopathy) であり、典型例は乳幼児期発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) を呈するが、成人発症のネフローゼ症候群例もある。CoQ10 glomerulopathy による SRNS 症例では疾患初期の糸球体は微小変化であるが、進行すると collapsing type の巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム硬化を呈する。上述した GSECs も時に認められ、電顕ではポドサイト細胞質内に充満する腫大したミトコンドリアがみられる。本発表では、mtDNA, nDNA 変異腎症例の病理像を提示し、その特徴と解釈の注意点を述べる。

S4-5

ミトコンドリア腎症と遺伝子

神戸大学医学部小児科
野津 寛大, 長野 智那, 飯島 一誠

Mt.3243A>G 変異など、ミトコンドリア DNA 上の遺伝子変異により全身症状とともに腎炎を発症する可能性があることは以前から知られていた。さらに、近年の遺伝学的検査法の進歩により、核 DNA 上に存在するミトコンドリア関連遺伝子も次々と同定され、それらの変異で全身症状とともに腎症を合併することも明らかとなってきた。さらに、その中でも COQ2, COQ6, ADCK4 遺伝子などコエンザイム Q10 産生系に関与する遺伝子の異常では腎症状が有意で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈し、無治療では早期に腎不全へと進行する。しかし、コエンザイム Q10 の補充療法により、多数の患者で著明な尿蛋白減少を認め、腎不全進行も遅延させる効果があることも示された。そのため、これらの患者においては早期診断および早期の治療開始が必須である。トルコ、中国などではステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子として ADCK4 が最も頻度が高いことが報告されている。一方、国内においては、これまでの神戸大学における遺伝子解析結果は以下の通りである。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 303 家系中、88 家系 (29%) に単一遺伝子異常を同定した。その内訳は、1. WT1 (21 家系)、2. TRPC6 (11 家系)、3. NPHS1 (10 家系)、4. INF2 (9 家系)、5. LAMB2 (7 家系)、6. ADCK4 (5 家系)・・・14. COQ6 (1 家系) 等であった。このように日本人ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において、コエンザイム Q10 関連遺伝子異常の頻度は決して高くない。しかし、COQ6 に変異を同定した 1 例においては早期診断、早期治療開始に成功し、著効している (岡本孝之先生発表予定)。つまり、これらの患者を早期診断し治療開始することは、究極の precision medicine と言える。本講演ではミトコンドリア腎症と遺伝子に焦点を当てて解説する。

S4-6

ミトコンドリア病の解説と治療法開発の最前線

千葉県こども病院代謝科
村山 圭

‘Mitochondrial disease’ is a collective term for many different clinical disorders united by a failure of mitochondrial function and energy production. ミトコンドリア病の疾患スペクトラムは、いわゆる MELAS に代表される脳筋症のみならず大幅に広がっており、その病態も様々であることが明らかになってきている。腎臓はエネルギーを多く必要とする臓器であり、その産生低下は重篤な腎障害をもたらす。近年の次世代シーケンサーや特殊生化学検査等の普及により、核遺伝子を中心に 300 を超える病因遺伝子が明らかになり、その病態解明が大きく進んできている。また病態解明の進歩は、治療オプションの変化・拡大をもたらせている。実際に補酵素異常 (ex. CoQ10 合成異常) や毒性因子の産生異常 (ex. ECHS1 異常) など、病因遺伝子まで同定されることにより治療可能なミトコンドリア病も増えてきている (Distelmaier et al. Brain 2017)。本シンポジウムでは、これまで我々が報告したミトコンドリア病の新規病因遺伝子 (国内のみ: MRPS23, QRSL1, PNPLA4, PTCD3, 国際共同: GTPBP3, COQ4, ECHS1, SLC25A26, IARS, ATAD3, CIQBP, TOP3A) の一部について、その病態を紹介しつつ、その先にある治療を見据えた話を伝えたい。最後に、本症のような稀少疾患は、1 例 1 例死亡症例も含めてしっかりレジストレーションを行うことで後世に残しつつ、時代に沿ったよりよい治療へと結びつけていかなくてはならない。

S4-7

ミトコンドリア腎症の新規治療薬開発

東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学/医学系研究科
阿部 高明

ミトコンドリア機能異常に伴う腎障害（ミトコンドリア関連腎症）はAKI, 治療抵抗性ネフローゼ症候群, 家族性巣状糸球体硬化症等の多くの病態に関与するが, その“診断法”はミトコンドリアDNAの16Kb上の点変異を検出する方法に限られる。また核側DNAの異常については exome 解析を研究レベルとする以外に日常診療レベルにない。現在ミトコンドリア機能評価法としては現在は筋や心筋生検が一般的だが, 近年皮膚培養細胞を用いて“細胞外フラックスアナライザー” (Seahorse™) を用いて検討する事が出来る。また血中GDF-15はミトコンドリア診断マーカーとして有用性が認められつつあるので腎機能が正常であれば測定する価値がある (ただしGDF-15は腎機能が悪化すると上昇するため腎不全患者に応用する事は出来ない)。

しかし遺伝子変異が見つかったとしても現在ミトコンドリア関連腎症に対する特異的なMELAS3243に対するタウリン療法以外“治療法”はない。

演者は腎不全患者の血液の解析からミトコンドリア病治療新薬MA-5を開発した。この薬剤は文部科学省およびAMEDの支援によりヒト治験に必要な非臨床試験項目を全て完了し, PMDA 対面助言においてPhase I 試験を開始する承を得た。さらにミトコンドリア学会, 患者会ならびに千葉県子ども病院代謝科や各大学と連携して患者レジストリMO bankの構築と96名の患者さんの診断, 治療とエントリーを行い, 現在PMDAの助言に基づきPhase I 試験開始に向けた準備を進めている。

本薬剤はミトコンドリア病のみならず急性・慢性腎臓疾患, 腹膜透析の繊維化抑制にも有効性がありミトコンドリア関連腎症の治療薬候補と考えられる。

S5-1

Urinary exosomal molecules in acute kidney injury

Laboratory of Veterinary Pharmacology, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
Hiroko Sonoda, Masahiro Ikeda

Urinary exosomes are secreted by tubular epithelial cells and these vesicles selectively contain functional molecules and/or disease-related molecules in the kidney. Therefore, urinary exosome research is expected to lead to the proposal of new physiological functions and the discovery of new diagnostic and therapeutic methods. Aquaporins (AQPs) are known to be expressed in a segment dependent manner and play a role in water homeostasis in the body. Of the known AQPs, AQP1 and AQP2 have been found in urinary exosomes (uAQP1, uAQP2). From 2006, we have examined uAQP release patterns in rat models of acute kidney injury (AKI), including ischemia/reperfusion (I/R), cisplatin (CIS) and gentamicin (GM) models. We here describe the remarkable results. The release of uAQP1 in the CIS and GM models was increased within 30 h after either CIS- or GM-treatment. In the GM model, the increase was possibly associated with the increased number of exosomes released into the urine. Release of uAQP2 in the CIS models was decreased 24 h after the treatment and this decrease was maintained for 7 days. In all animal models, both release of uAQP1 and uAQP2 were decreased in a phase of renal fibrosis, accompanied by their decreased renal expression. Recently, we also examined whether the miRNAs in exosomes (exo-miRs) can report the disease progression of I/R injury. The release of urinary exosomal miR-16, miR-24, and miR-200c in the injury state and miR-9a, miR-141, miR-200a, miR-200c, miR-429 in the recovery state were increased. Furthermore, we determined if exo-miRs in urine contain the sequence information that controls their sorting into exosomes. As a results, we found the candidate sequence of GGRS. We anticipate that these findings will contribute to the future clinical application of urinary exosomal molecules.

S5-2

Glomerular filtrate proteins induce the AKI-to-CKD transition in a mouse model of acute cardiorenal syndrome

Operating Rooms, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan
Katsuyuki Matsushita

Acute cardiorenal syndrome (CRS-1) is a common complication of acute cardiovascular disease. Studies of acute kidney injury (AKI) to chronic kidney disease (CKD) transition, including patients suffering acute cardiovascular disease, report high rates of CKD development. Therefore, CRS-1 may associate with CKD. Heart-to-kidney signals transmitted by cardiorenal connectors have been postulated, but investigation into CRS-1 has been limited by technical limitations and a paucity of animal models. We used a translational model of CRS-1, cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation (CA/CPR), and reported findings from nanoscale mass spectrometry proteomic exploration of glomerular filtrate. Filtrate acquisition was confirmed by imaging, molecular weight and charge distribution, and exclusion of protein specific to surrounding cells. Filtration of proteins specific to the heart was detected following CA/CPR and confirmed with mass spectrometry performed using urine collections from mice with deficient tubular endocytosis. Cardiac LIM protein was a CA/CPR-specific filtrate component. Cardiac arrest induced plasma release of cardiac LIM protein in mice and critically ill human cardiac arrest survivors, and administration of recombinant cardiac LIM protein to mice altered renal function. These findings demonstrate that glomerular filtrate is accessible to nanoscale proteomics and elucidate the population of proteins filtered. The identification of cardiac-specific proteins in renal filtrate suggests a novel signaling mechanism in CRS-1. We expect these findings to advance understanding of CRS-1.

S5-3

Tubular inflammation via cGAS-STING pathway is a therapeutic target for Acute Kidney Injury

¹Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, ²Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo, ³Division of Chronic Kidney Disease Pathophysiology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine
Hiroshi Maekawa¹, Masaomi Nangaku², Reiko Inagi³

Recognition of pathogen-associated molecular patterns or damage-associated molecular patterns via pattern-recognition receptors is critical for a host's defense, triggering signaling cascades that lead to innate immune response. Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) pathway detects cytosolic DNA and induces innate immunity. We have recently reported that tubular mitochondrial damage leads to mitochondrial DNA leakage into the cytosol, via BCL-2-like protein 4 (BAX) pores on the mitochondria outer membrane, activating cGAS-STING signaling and subsequent tubular inflammation in cisplatin-induced Acute Kidney Injury (AKI). Suppression of the STING ameliorates tubular inflammation and progression of AKI. Taken together, we conclude that therapeutic strategies targeting this pathway could be beneficial in preventing or treating AKI. In this session, I would like to talk about general information on the cGAS-STING pathway, our data, and perspective.

S5-4

Tertiary lymphoid tissue as a novel kidney injury marker and potential therapeutic target

Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Kyoto University
Yuki Sato, Motoko Yanagita

AKI to CKD progression has now been recognized as one of the most pressing unmet needs in renal medicine, highlighting the need for novel therapeutic strategies. Although more than one hundred therapeutic interventions have been successfully tested in animal models, no drug has been demonstrated to be effective for preventing progression of AKI to CKD in human patients. This lack of clinical translation has called into question the animal models being used. Because aging is one of the relevant risk factors for CKD progression after AKI, we previously induced AKI models to young and aged mice and found that aged but not young kidney exhibited tertiary lymphoid tissues (TLTs) after kidney injury. TLT is an inducible ectopic lymphoid tissue, which function as a site for lymphocyte activation. TLTs were also detected in human aged kidneys, with a composition similar to those of mouse TLTs. We have recently explored the potential of TLT as a novel histological marker reflecting kidney injury as well as a novel therapeutic target for various TLT-associated diseases. We have established a phenotypic evaluation method for TLTs in human kidneys based on the presumed developmental stages, and showed that the TLT stages were associated with the severity of kidney injury in mice and humans and could be reversible even after TLTs mature into advanced stages. We have also identified a key signaling pathway for TLT formation, which can be a novel therapeutic target for kidney diseases. In this session, we would like to discuss about TLTs in the kidney from two clinical point of views described above.

S5-5

Role of the DNA damage response in kidney tubular epithelial cells on acute kidney injury and subsequent CKD transition

Kawasaki Medical School
Seiji Kishi

The regenerative potential of renal proximal epithelial tubular cells (RPTECs) is not unlimited and is dependent on the severity of injury. G2-M arrest of RPTECs was identified by our previous and others works, which promoted fibrosis and AKI-to-CKD transition through acquiring senescence-like phenotypes. This phenotype was bypassed by p53 inhibitors and DNA damage response (DDR) is thought to be an important factor of the AKI-to-CKD transition. However, there have been no studies in which modification of a DDR component in the kidney has been evaluated for its effect on the long-term response of the kidney to injury. Using a transcriptome analysis, cyclin G1 (CG1) was identified as an important mediator of G2/M arrest. We have identified formation of the target of rapamycin (TOR)-autophagy spatial coupling compartment (TASCC) in G2-M arrested PTECs both in vitro and in vivo. TASCC is a new compartment of the senescent cell and is formed from the fusion of late autophagosomes with lysosomes that contain mTORC1. Deletion of CG1 reduced G2/M phase cells, TASCC formation and fibrosis after injury in vivo. Prevention of TASCC formation in cultured PTECs blocked secretion of profibrotic factors. PTECs specific Raptor knockout reduced kidney fibrosis in mice. By using the mice with RPTEC deletion of the ATM- and Rad3-related (ATR), a master regulator of DDR we revealed that disruption of DDR resulted in more cumulative DNA damage, apoptosis, acute impairment of kidney function, and worse kidney fibrosis following injury. In addition, greater numbers of TASCC/cell were also found. These results were corroborated by in vitro studies of RPTECs and kidney organoids. Our data indicate the DDR modulates the AKI-to-CKD transition through a pathway involving CG1 mediated G2/M arrest, TASCC formation and profibrotic factor secretion, as well as identifying novel therapeutic targets.

S6-1

核酸医薬開発の現状と今後の展望

国立医薬品食品衛生研究所
井上 貴雄

アンチセンス, siRNA に代表される核酸医薬品は, これまで治療が難しかった遺伝性疾患や難治性疾患に対する新しいモダリティとして注目を集めている. 従来の核酸医薬開発では生体内における安定性や有効性に課題があったが, 修飾核酸技術や DDS 技術が進展したことで状況は一変しており, 局所投与のみならず, 全身投与でも高い効果を発揮する候補品が次々と開発されている. 核酸医薬品は抗体医薬品と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で, 低分子医薬品と同じく化学合成により製造することができる. また, 核酸モノマーが連結した「オリゴ核酸」という共通の構造を有すること, 有効性の高いシーズ (核酸配列) を短期間で取得できること, 得られたシーズがそのまま (あるいは短いステップで) 臨床開発品になることなどから, 一度開発スキームが完成すれば, 創薬標的が変わっても迅速に開発を進めることが可能である. 2020年2月現在, 11の核酸医薬品が上市されており, 200近い候補品で臨床試験が行われている.

本講演では低分子医薬品, 抗体医薬品に続く「第3のモダリティ」と考えられている核酸医薬品について, 定義, 分類, 特徴, 作用機序, 優位性等を概説するとともに, 既承認核酸医薬品を中心に開発動向と今後の展望を議論したい.

S6-2

腎とエピゲノム創薬と核酸医薬の将来

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
三村 維真理

DNA メチル化やヒストン修飾, microRNA などのエピゲノムは, 遺伝子配列による発現調節とは別の, 翻訳後のクロマチン構造を基盤とした遺伝子発現調節をおこなう. エピゲノムの異常は, 個体の発生, 腫瘍形成さらには臓器障害などの様々な生体の働きに関与することが知られてきた. 例えばエピゲノムの一つとして, 長鎖非翻訳 RNA (Long non-coding RNA : lncRNAs) は転写因子や種々のクロマチン修飾因子を誘導し, microRNA との相互作用によって遺伝子の転写や翻訳を調節する. また, microRNA は転写後の RNA の分解や翻訳を阻害し, 標的遺伝子の発現を制御する. 腎臓領域においても, DNA メチル化異常が糖尿病性腎症でみられることや, 虚血再灌流モデル, 片側尿管結紮モデルなど様々な腎線維化モデル動物において, ヒストン修飾が変化することなどが報告されてきた. エピゲノム創薬はこれらのエピゲノム異常を治療標的とした新たな治療薬の開発であり, 今後の重要な課題である. 近年, エピゲノム創薬と同様, 遺伝子発現を介さずに直接生体に作用し, 化学合成により製造が可能な核酸医薬 (Oligonucleotide therapeutics) にも注目が集まっている. 核酸医薬にはアンチセンスオリゴ (ASO), RNAi (二本鎖 RNA), アプタマー (一本鎖 RNA) などがある. 核酸医薬はスケレオチドを基本骨格とする薬物であることから配列特異性が高く, mRNA や non-coding RNA など細胞内の標的分子をターゲットとすることが可能である. そのため, がんや遺伝子疾患に対する革新的な医薬品として発展が期待されている. しかし, これらの核酸医薬はどのように標的臓器にデリバリーするか, という問題点があり, 腎臓を標的とした場合にも腎臓特異的なドラッグデリバリーシステムを必要とする. 本講演では, エピゲノム創薬と核酸医薬の実例を紹介しながら, その問題点と今後の発展の可能性について考察する.

S6-3

セリン修飾を利用した腎臓ターゲティング型ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発と腎臓疾患治療への応用

京都薬科大学薬剤学分野

勝見 英正, 森下 将輝, 山本 昌

腎細胞がんや慢性腎不全などのアンメット・メディカル・ニーズの高い腎臓疾患を有効かつ安全に治療するためには、標的部位である腎臓へ薬物を効率良く送達するドラッグデリバリーシステム (DDS) 技術の開発が必要不可欠である。しかしながら、これまでの DDS 技術を利用した腎臓ターゲティングのアプローチでは、腎臓選択性の高い薬物担体の開発は困難であり、有効性と安全性に優れる腎臓ターゲティング型 DDS の開発成功例はほとんどみられない。

我々はこれまでに、アミノ酸の一種である L-セリン (Ser) を高分子薬物担体に結合させた Ser 修飾高分子薬物担体がマウス静脈投与後に腎細胞がんや慢性腎不全などの発症部位である腎臓の近位尿管へ急速かつ選択的に集積することを見出している (腎臓ターゲティング効率約 80%)。さらに、セリン修飾高分子薬物担体を用いることで ACE 阻害剤や抗酸化剤などの腎臓ターゲティング及びそれらの利用による腎臓障害の改善が可能であることなどを明らかにした (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 115: 10511-10516 (2018), *Pharmaceutics*, 10: pii: E251 (2018))。

本講演では、これらのセリン修飾に基づく腎臓特異的ターゲティング技術を活用した治療薬及び治療用放射性核種の体内動態制御による腎臓疾患治療及び腎細胞がんのセラノスティクスへの応用の可能性について紹介する。

S6-4

ウイルスベクターと腎 一たどり着くべき導入先は、尿管か糸球体か

¹慶應義塾大学, ²東京歯科大学市川総合病院長谷川 一宏¹, 安田 格¹, 坂巻 裕介², 林 晃一², 脇野 修¹, 伊藤 裕¹

COVID-19 の流行で、正確なる知行合一によるウイルスとの共存が、注目されている。当セッションでは、ウイルスベクターと腎の基本を今一度掘り下げたい。ウイルスベクターを操る基本所作は、遺伝子治療、ゲノム編集、iPS 細胞への最先端創薬への援用に直結できるため、腎臓医の立場から以下 3 点を議論したい。①ウイルスベクターを用いた遺伝子導入で主に用いられる 3 ウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、AAV (Adeno Associated Virus: アデノ随伴ウイルス) についての基本的な違いと特徴・②腎構成細胞別に考えるウイルスベクターを用いた遺伝子導入の活用例と最新研究・③今後の展望と立ちほだかる壁、の 3 点である。発表者は、糖尿病性腎症における尿管代謝と糸球体機能の連関である“尿管糸球体連関”について抗加齢遺伝子サーチュインや NAD 前駆体 NMN (nicotinamide mono nucleotide) を中心に研究を遂行している (長谷川一宏 *Nature Medicine* 2013, 大島賞 2017, *Sci Reports* 2018, *Cell Reports* 2019, AMED 分担研究者 2020 など)。ウイルスベクターにより標的分子の改変や導入のため、1) たどり着くべき先は尿管か糸球体か、2) それがいづ可能になり、3) 克服すべき課題は何か? の 3 視点から、最新報告を交え、議論したい所存です。

S6-5

Bench to Bedside を目指した産官学連携プラットフォームづくり; 腎臓再生実用化を例に

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

横尾 隆

将来的な臨床応用を目指し基礎研究を進める研究者は多いと思うが、*in vitro* や小動物でうまく行っても、いざヒト臨床に向けて研究を展開しようとする段階で止まってしまい、それ以上進まないことがほとんどであろう。特にこれまでの治療法開発は製薬会社によって開発された化学合成低分子を、治験によって効果や副作用を評価するのが医師の役目であったため、アカデミアで作られたシーズが産業界の協力を得て臨床現場に昇華するという道筋はほとんどなかった。しかし、近年になり抗体医薬や核酸医薬、遺伝子治療などモダリティのパラダイムシフトが生じた結果、大手製薬企業が自社で開発するのではなく、将来性のあるシーズをベンチャー企業が育てたのちに上場するか、大手製薬企業が回収するスキームが主流となったようである。これによってアカデミア発の *innovative* なシーズが臨床に到達する道が少しずつ開けてきたと考えている。しかし一方で、一回の治療費が数千万円を超える治療法が上市され医療経済の崩壊を招くことが危惧され、国も費用対効果を重視するようになってきている。その中で、腎疾患は進行しても透析や移植にて死に直結しないため、重要度が低いと捉えられてきた。しかし、透析医療に伴う莫大な医療費と費用対効果を勘案すれば既存治療が高額な分、参入のチャンスが増えると考え、つまり企業にとっては患者の *wellness* はもちろんのこと国際的マーケットの大きさや *profitable* かどうかを考慮して、腎臓領域が企業にとって魅力的な分野といえよう。そこでシンポジウムでは、腎臓領域におけるアカデミアと企業、さらには規制に関する国との関係性を考えた産官学プラットフォーム作りの重要性と問題点を腎臓再生研究を例に提示し、今後の創薬での展開を考えてみたいと思う。

S7-1

嚢胞性腎疾患の分類と病理診断

名古屋第二赤十字病院腎臓内科

武田 朝美

嚢胞性腎疾患は散発性および遺伝学的に腎臓に嚢胞が形成されてくる状態であり、腎嚢胞はネフロンの中の部位にも発生しうるが主に尿管に由来する。嚢胞性腎疾患は様々な表現型を伴う広範な疾患群を含むもので、遺伝性と非遺伝性に分けられる。その中で診断時の年齢、嚢胞形態や分布などの腎画像特性、腎外症状の存在や分布などの臨床的特徴によって区別される。腎障害を呈して末期腎不全に至る時期が疾患ごとに異なるという点で遺伝性嚢胞性腎疾患の分類診断は重要となる。遺伝性嚢胞性腎疾患は、多発性嚢胞腎 (ADPKD, ARPKD)、髄質性嚢胞性疾患 (ネフロン癆, ADTKD)、遺伝性癌症候群嚢胞 (結節性硬化症, フォンヒッペルリンドウ病)、原発性糸球体嚢胞腎 (GCKD) に分けられる。多発性嚢胞腎と遺伝性癌症候群嚢胞は、発症年齢や臨床像、腎画像特性によりほぼ診断がなされ、補助的に遺伝子検査が行われるが、病理診断が必要となることはない。しかし、ネフロン癆, ADTKD, GCKD では、腎形態学的に画像で腎嚢胞を確認できないことも多く、臨床像のみから診断されることは難しく、腎機能障害精査のために施行された腎生検により診断に至ることもありうる。ネフロン癆/ADTKD の病理組織像は慢性的の間質尿管障害像を呈し、特徴的な尿管の形態を認める。間質にはびまん性に軽度の単核球浸潤を伴った線維化がひろがり、嚢胞性変化や憩室状・萌芽状など奇妙な形に拡張した尿管が目立つ。萎縮していない尿管では、尿管基底膜が部分的に菲薄化・消失し、あるいはレース状に肥厚している。GCKD は正常の 2 から 3 倍を超えるポーモ腔拡張として定義される糸球体嚢胞を示し、ADTKD (UMOD, HNF1B) でも呈してくる。嚢胞性腎疾患の臨床像・画像や遺伝学的特徴だけでなく、ネフロン癆/ADTKD, GCKD の腎病理像を認識しておくことは腎臓専門医として必要である。

S7-2

常染色体優性尿細管間質性腎疾患の分類と病理診断

国立病院機構千葉東病院臨床病理診断部

北村 博司, 岡田 絵里

常染色体優性尿細管間質性腎疾患 (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: ADTKD) は、かつて髓質嚢胞性腎疾患 (MCKD) や家族性若年性高尿酸血症腎症 (FJHN) と呼称されていた疾患であり、近年、責任遺伝子の観点から整理され分類が見直された。ADTKD は常染色体優性の遺伝形式をとり尿細管間質障害を主体とした進行性の腎障害をきたす疾患群の総称であり、原因遺伝子により ADTKD-UMOD, ADTKD-MUC1, ADTKD-REN, ADTKD-HNF1B, ADTKD-SEC61A1 に細分類される。責任遺伝子の差異により疾患ごとにいくつかの特徴的な臨床所見を呈するものの、何れの疾患も尿濃縮力の低下を背景に多飲・多尿が見られ、尿所見異常の乏しい進行性の腎機能障害を呈し末期腎不全に至る。腎組織所見も髓質を中心に出現する尿細管萎縮・間質線維化、尿細管基底膜 (TBM) の肥厚・多層化、尿細管の微小嚢胞様拡張など疾患特異性に乏しい変化が主体となる。ADTKD の診断は、常染色体優性遺伝型の家族歴、ADTKD によく認める上述の病理所見、かつ遺伝子異常があれば確定である。しかし、遺伝子異常が判明する症例は必ずしも多くはなく、孤発例も存在するなど、診断に難渋する場合も少なくない。一方、近年、遺伝子変異に基づく異常蛋白に対する免疫染色を行うことにより、ADTKD の診断への突破口とする試みが相次いでいる。尿細管に異常集積した蛋白や変異蛋白を免疫染色にて確認することにより、遺伝子解析に依らない、腎組織への免疫染色を用いた診断の可能性が指摘されている。光顕所見においても、遠位尿細管には TBM の不規則な多層化や小憩室状の突出、いわゆる “irregular splitting TBM (ISTBM)” が着目される。他の疾患には認めない所見であり、ADTKD を示唆する特徴的な病変の可能性もある。本シンポジウムでは腎に認める形態変化に基づく ADTKD の診断への可能性について追及し、提示を行いたい。

S7-3

小児領域における嚢胞性腎疾患

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科

佐藤 舞, 亀井 宏一

近年、多くの遺伝性嚢胞性腎疾患が、一次線毛とその関連構造物の形成異常が原因であることが示された。一次線毛の形成異常は種々の臓器の形成不全につながり、これらを総称して線毛病 (ciliopathy) と呼ぶ。腎病変を示す主な線毛病として、小児領域ではネフロン癆と多発性嚢胞腎が重要である。

ネフロン癆 (NPHP) は、小児期に末期腎不全に至る原因として頻度の高い疾患である。約 10~20% は様々な腎外病変 (網膜色素変性、脳瘤、内臓逆位、心奇形、肝線維症、骨格異常など) を有し、Joubert 症候群などの症候群を来す。臨床症状として、尿細管や集合管での Na 喪失による多飲・多尿がみられ、尿濃縮力障害のために試験紙法では蛋白尿が検出されにくく、学校検診などのスクリーニング検査では見逃されやすいのが、本症診断の最大の問題点である。

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、多数の腎嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる。通常発症時期は成人期とされているが、約 2% は新生児・乳児期に発症し ARPKD に類似した重篤な経過を辿るとの報告もある。

常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) は腎集合管の拡張と胆管異形成および肝内門脈周囲線維化を含む肝病変を特徴とする。最重症例では胎児期からの腎不全・羊水過小による肺低形成により約 25% が周産期に死亡する。生存し得た症例においては、幅広い臨床像を示し、特に肝・腎合併症がともに重症な症例においては、どちらの移植を先行するべきかの選択が困難となる。また、呼吸障害の軽減・腹腔内スペースの確保のために腎摘出が必要になることがあるが、片腎か両腎か、また摘出時期についての判断も困難である。

診断、治療に難渋した各疾患の症例、特に治療戦略が困難になりうる ARPKD について当院における腎摘出・移植の治療戦略について紹介する。

S7-4

ADPKD と遺伝子

¹東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門、²東京女子医科大学血液浄化療法科、³東京女子医科大学腎臓内科
望月 俊雄¹, 片岡 浩史¹, 土谷 健², 新田 孝作³

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の原因遺伝子として PKD1 ならびに PKD2 遺伝子が同定されている。PKD1 が大きな遺伝子であることや複製領域をもつことなどから、その遺伝子解析は非常に煩雑であった。しかし次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer: NGS) の登場により解析が比較的容易になったが、すべての変異を検出できるわけではない。2011 年に初めて報告された NGS 解析の検出率は約 70% であった。その後、同様の解析が報告され検出率は上昇し、NGS 解析のみで多くが 80% を超えている。私たちは ADPKD 患者 111 人に対し、PKD1, PKD2 遺伝子の特異的に選別するターゲット DNA 法を用いた NGS 解析ならびに Long range PCR 法を用いた NGS 解析だけでなく、大きな遺伝子欠失を検出する Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 解析も行った。さらに NGS 解析で検出率が極端に低い PKD1 遺伝子のエクソン 1 領域についてサンガー法による解析も行い、変異検出率を約 92% まで上昇させることができた (Clin. Exp. Nephrol. 2019, 23, 1022-1030)。さらに上記方法および以前にサンガー法にて遺伝子変異を検出した患者とその家族 123 人の腎予後解析を行った。その結果、PKD1 truncating 変異は PKD1 non-truncating 変異ならびに PKD2 変異と比較して予後不良であった。ただし PKD1 truncating 変異の中で比較すると、frameshift 変異と splicing 変異に対して nonsense 変異は予後良好であった。また予後良好とされる PKD2 変異では 5 人中 3 人で末期腎不全到達年齢は 58 歳未満であり、PKD2 変異でも必ずしも予後良好とはいえないことが示唆された (J. Clin. Med. 2020, 9, 146)。最後に、ADPKD 患者の中に glucosidase II subunit a (GIIa) をコードする GANAB 遺伝子変異の患者の存在が近年報告されており、それについても紹介したい。

S7-5

ADPKD の自然経過と生涯治療戦略

北海道大学病院内科 2

西尾 妙織

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は両側の腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、60 歳までに約半数が末期腎不全に至る。進行を予測するバイオマーカーとして確立したものはなく、現在一番多く用いられているのが腎容積であり、腎容積が大きいと予後が悪い。遺伝子変異では、PKD1 truncating mutation では末期腎不全に至る平均年齢が 55 歳であるのに対し、PKD1 non-truncating mutation では 67 歳、PKD2 では 79 歳と遺伝子によって予後が違ふ。さらに進行速度は同一家系内でも同じではない事が知られており、若年からの高血圧発症や血尿・嚢胞感染が予後に影響すると言われている。近年、塩分摂取、カロリー摂取、肥満などの因子が進行に影響することが明らかになってきている。薬物治療としては、現時点ではバソプレシン V2 受容体拮抗薬が臨床の場で使用可能であり、本邦では両側総腎容積が 750 mL 以上でかつ腎容積増大速度が主ね 5%/年以上の患者に適応となっているが、アメリカやヨーロッパでは急速に進行する ADPKD 患者に使用されている。複数の薬剤の臨床試験も行われており、今後、新たな薬剤の使用が期待される。これからの ADPKD の治療は、早期に遺伝子診断を行い、腎容積などとあわせて予後が悪いと予測される患者に対しては、食事指導を含めた生活指導に加え、薬物治療を早期から開始し、一人でも多くの患者が末期腎不全に至らないように変わっていくべきかもしれない。

S7-6

ADPKDの治療—これまでとこれから—

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学
武藤 智

常染色体優性多発性嚢胞腎 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease : ADPKD) は両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、肝臓など腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる、最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。加齢とともに進行性に腎機能が低下し、70歳までに約半数が末期腎不全に至る。2015年に難病指定され、2014年3月にパゾプレシン V2 受容体拮抗薬トルバプタンがCKD G1-4、両腎容積 750 ml 以上、増大速度概ね年間 5%以上の患者に対して保険適応された。ADPKD に対する初めての根本治療薬であり、事実上全く治療法のなかった従来状況と比べて劇的な改善が期待され、本邦では2019年末で6,000近い症例に投与が開始されている。ADPKDの病態を引き起こす責任遺伝子として *PKD1*、*PKD2* の2つがあり、各々蛋白として Polycystin1 (PC1) と Polycystin2 (PC2) をコードしている。ADPKD 患者の約 85% が *PKD1* の遺伝子変異が原因で、残り約 15% は *PKD2* 遺伝子変異が原因とされ、*PKD1* 遺伝子に変異を有する患者は *PKD2* より一般に臨床症状が重い。また、*PKD1* 遺伝子変異の truncating mutation は non-truncating mutation よりも腎機能低下速度が早い。トルバプタン治療の有用性は *PKD1* 遺伝子変異症例、さらに truncating mutation に対してより有用であることが示されている。しかし、現在トルバプタン以外にも根本的治療薬として複数の治験が global に行われている。薬剤の選択が増すことにより、患者にとってより有効で負担の少ない治療の選択が今後期待される。本シンポジウムでは、今後の治療展開の期待について報告する。

S8-1

圧負荷の観点から慢性腎臓病患者の血圧管理を考える

九州大学循環器内科
井手 友美

心腎連関という言葉が使われるようになり、心不全における腎機能低下は、それぞれに増悪機転として相互に連関しているとされる。特に近年、心臓への圧負荷により、自律神経を介して様々な神経体液性因子やサイトカインによる炎症性細胞の関与が報告され、圧負荷から腎臓へ、腎臓とくに腎集合管から血管内皮細胞を介して心肥大応答という経路が実験的にも明らかにされてきている。一方で、より臨床的に圧負荷状態における「血圧管理」という観点では、治療目標の具体的な血圧値を考える必要があり、必ずしも一元的な説明は容易ではないことは事実である。圧負荷を、「左室内のみの圧負荷」と「左室内外の圧負荷」にわけて考えると、前者は大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症のような病態であり、後者は、いわゆる高血圧性心疾患が該当することになる。高血圧の合併症としての慢性心不全、慢性腎臓病 (CKD) の治療および予防における血圧管理の重要性はいうまでもないがその目標値、薬剤については未だ十分なエビデンスには至っていない。特に、慢性心不全の観点からは、後負荷の軽減として血管拡張剤による血圧は、理論的には低い方が良いが、特に問題となる収縮力が保たれた心不全 (HFpEF) を合併した腎不全患者において、厳格な降圧効果のエビデンスは十分でない。特にこれらの患者群は、高齢者が多いことなどからも、CKDの患者では、150/90 mmHg未達が推奨され、低血圧や腎機能の急速な悪化に気をつけながら140/90 mmHg未滿への緩徐な降圧を目指すこととされる。また、圧負荷と関連が深い動脈硬化は、腎糸球体硬化や尿管間質繊維化を生じ、腎交感神経の活性化を伴い、さらなる腎障害を進行させ、悪循環を形成する。心合併疾患およびCKDの程度、蛋白尿の有無により、心内、腎内の圧を考慮した適切な薬剤の選択と目標血圧の設定が重要である。

S8-2

心容量負荷の観点から慢性腎臓病患者の体液管理を考える

北里大学北里研究所病院循環器内科
猪又 孝元

慢性腎臓病は、心不全患者において強力な予後悪化因子である。最も留意すべき臨床病型は、うっ血である。退院時うっ血が少しでも残存すると、再入院率が上がる。徹底したうっ血解除という利益は、一定範囲内なら腎機能障害という不利益を凌駕する。また、腎うっ血を解除し、ときに腎機能に有利に働く場合もある。低心拍出の露見を恐れるがあまり、うっ血解除が甘くならぬように留意すべきである。この際に重要なのは、うっ血の残存を正確に把握する診断力であり、特異的かつ簡便な血管内うっ血指標として頸静脈怒張が有用である。体液量過多がみられた場合、利尿薬は必須である。なかでもループ利尿薬は、強力な利尿作用を持ち、第一選択である。ただし、様々な弊害をもたらすため、「必要な分だけ」投与する。フロセミド耐性例へは、パゾプレシン拮抗薬トルバプタンを試みる。高度腎機能障害例でも利尿が図られることがあり、他の利尿薬よりは低血圧に左右されにくい。血管内の体液量を保持しつつ、血管外の体液処理ができる点がユニークな点である。慢性腎臓病を合併し、Na排泄型利尿薬での体液量コントロールがままならず、繰り返し入院を来している例がよい適応である。トルバプタンでも有効なうっ血解除が図れなければ、血液濾過や透析の導入を考える。

S8-3

糖尿病性腎臓病における心筋障害発症メカニズムと治療を考える

久留米大学内科学講座腎臓内科部門
深水 圭

糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease : DKD) 患者の心筋障害発症には高血糖・uremic toxin など様々な要因が関わっている。糖尿病患者における心不全の発症は、年齢をマッチさせた一般集団と比較しても肥満や高血圧・脂質異常症と独立して有意に増加していることが報告されている。糖尿病性心筋障害は冠動脈疾患が関与せず、特に高血糖やインスリン抵抗性が誘引となり左室心重量を増加させ心機能が低下する。特に、高血糖下の酸化ストレス増大により、終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products : AGEs) の産生・蓄積が生じ、その受容体である receptor for AGEs (RAGE) との interaction により心筋障害発症が惹起される。以上の様々な反応は final common pathway としてのミトコンドリア機能不全によりミトコンドリア由来酸化ストレス産生亢進が誘導され、最終的に心筋障害の進展に向かう。さらに蓄積した脂肪酸によるミトコンドリア uncoupling からのリモデリング、代謝の低下により最終的に ATP 産生障害をきたす。DKD を併発すると、uremic toxin としての AGEs がさらに蓄積し、動脈硬化関連因子である Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)・Asymmetric dimethylarginine (ADMA) などの蓄積により、心筋障害のみならず微小血管傷害の進展が加速する。腎臓内科医として DKD 治療に際し、包括的な考え方で糖尿病性心筋障害の診断・治療にあたるべきである。近年、SGLT2 阻害薬の心不全への有用性が確認されている。本シンポジウムでは、DKD 患者における心筋障害機序について概略し、SGLT2 阻害薬を含めた今後の治療戦略について考える。

S8-4

FGF23の観点から慢性腎臓病患者の心筋障害を考える

大阪大学腎臓内科学

松井 功, 猪阪 善隆

Fibroblast growth factor はヒト/マウスにおいて Fgf1~Fgf23 からなるファミリーを形成しているシグナル分子であり、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。腎臓内科領域において FGF23 が大きな注目を集めるきっかけになったのは、透析導入期の血漿 FGF23 高値が独立して生命予後と相関する事を明らかにした Gutierrez らの報告であり、その後 血中 FGF23 濃度高値と生命予後悪化が正相関する事が透析患者に限らずさまざまなコホートにおいて確認された。また、FGF23 と生命予後悪化が相関する原因として血中 FGF23 濃度高値が左室肥大・心不全にも正相関することが相次いで報告された。腎不全患者における心臓病は uremic cardiomyopathy と総称され、心拡張能障害・心筋線維化・左室肥大といった病理的特徴を有している。その発症には加齢、高血圧、糖尿病、高脂血症などの古典的因子群に加え腎不全特有の因子群が関与するため、古典的因子群に対する治療介入のみでは uremic cardiomyopathy の病態を十分に改善させることはできない。本邦の透析患者においても心不全は死亡原因の第一位を占め続けており、uremic cardiomyopathy に対する適切な治療介入方法の確立、すなわち腎不全特有の因子群に対する適切な治療介入方法の確立は、腎不全患者の生命予後を改善するために非常に重要である。本セッションでは、腎不全特有の uremic cardiomyopathy 発症危険因子と考えられるリン・FGF23 と uremic cardiomyopathy の病理的特徴である心肥大の関係について最近の知見について概説する。

S8-5

貧血および鉄動態の心筋障害への影響について

神戸大学腎臓内科, 腎・血液浄化センター

藤井 秀毅

慢性腎臓病 (CKD) において、生命予後に最も直接的に影響を与えるのは腎機能そのものの悪化ではなく、心血管疾患 (CVD) である。CVD の中でも CKD において最も問題となるのは心不全である。CKD を合併した心不全は生命予後が悪いことが知られており、CKD における心不全発症抑制が我々腎臓内科医にとっても重要な使命であると考えられる。心不全は、心収縮能および心拡張能の障害の存在下で引き起こされ、様々な因子が関わってくる。その基礎となるのは心筋障害、そして心機能障害であり、CKD ではこの心障害をベースに CKD 特有の様々な因子が関わり、心不全を容易に発症させることとなるが、この両方に影響する因子として貧血が挙げられる。貧血の存在は血行動態に影響し心臓に負荷を与えるだけでなく、酸素供給を低下させ、心臓のパフォーマンスの低下、心筋の障害を引き起こす。CKD における貧血の根本は、エリスロポエチンの産生低下と鉄代謝異常である。エリスロポエチン製剤 (ESA) の出現により、CKD における貧血管理は劇的に改善したが、これが有効でないケースにも遭遇することもしばしばある。こうしたケースはえてして鉄動態の異常を伴うことが多い。心不全の病態において、以前より貧血の問題とそれのみならず鉄動態の異常が考えられてきた。海外のガイドラインでは、心不全では鉄の積極的な補充が推奨されている。現在我々は、腎性貧血の治療に関して、様々な手段を手に入れている。しかしながら、CKD においては、ESA、鉄剤 (鉄含有リン吸着薬)、そして最近登場した HIF-PH 阻害薬を心不全を考えた上でどのように使用すべきかはまだはっきりとは示されていない。本シンポジウムにおいて、CKD における心筋障害に関して、貧血と鉄動態の観点から現在存在するエビデンスを踏まえて考えてみたいと思う。

S9-1

重症病態における造影剤使用のリスク・ベネフィット

¹東京大学医学部研究科腎臓内科, ²東京大学医学部附属病院救急科宮本 佳尚¹, 土井 研人²

ヨード造影剤は代表的な腎毒性物質として知られ、造影剤腎症はその使用後に起こる「他の原因では説明し得ない」腎障害と定義される。しかし、造影剤使用をランダム割付する介入試験の実行が倫理的に困難であったことから、造影剤使用と腎機能障害の因果関係の検証は不十分であった。こうした限界に対し、観察研究であっても、傾向スコア等の統計学手法を使用して、造影剤使用とその後の急性腎障害 (AKI) の因果関係を推定しようとした研究が近年報告されている。つまり造影剤使用・非使用の2群において、重症度・その他の腎毒性物質の要因などの背景因子が同様になるような調整を行い、本来のアウトカムの差を推定しようとするものである。こうした研究の多くで、造影剤と AKI の関連は見られない、あるいは以前指摘された程は大きくない、ことが示唆されている。造影剤使用が考慮される患者は、敗血症、低血圧、体液量低下など AKI の要因を複数持つことが稀でない。臨床現場では、造影剤使用による腎予後悪化のリスクと造影剤の使用による検査精度上昇のベネフィットは天秤にかけられるべきである。本発表では、主に CT 撮影時の造影剤とその後の AKI 発症の関連を検討した国内外の観察研究を紹介するとともに、すでに AKI が起こり持続的腎代替療法を受けている敗血症患者に対する造影剤使用と腎代替療法離脱の関連を検討した研究 (Miyamoto et al. Intensive Care Med 2019) についても紹介する。

S9-2

AKI に心房性 Na 利尿ペプチドは本当に有効か？

¹京都大学医学部附属病院腎臓内科, ²京都大学医学部附属病院初期診療・救急科山田 博之¹

心房性 Na 利尿ペプチド (Atrial Natriuretic Peptide; ANP) は、1980 年代に発見されて以来研究開発が進み、本邦では急性心不全に対する治療薬として保険収載されている。加えて、本薬剤は腎臓において、輸入細動脈の拡張および輸出細動脈の収縮を促すことで、糸球体濾過量を増加させることが知られている。また、尿細管でナトリウムおよび水の再吸収を抑制することによって、利尿作用を促すことから、理論的には急性腎障害 (Acute Kidney Injury; AKI) に対して有効である可能性が示唆されてきた。

以上の理論的背景から、ANP が AKI に対して有効かどうかを検証するために、これまで多くの臨床研究が行われてきた。実はこれらの臨床研究のほとんどが本邦から報告されている。つまり、今回の Clinical Question は、KDIGO AKI ガイドラインでも取り上げられるなど世界中の臨床家に注目されている一方で、その Question に対して我々日本人がプライオリティをもって答えを出せ得る数少ない課題分野と言える。

ここでは、これまでに報告された AKI に対する ANP の効果を検証したランダム化比較試験を用いて、ANP の可能性とこれまでの研究では示されていない限界点について共有し、今後のさらなる研究へと繋げていきたい。

S9-3

腎うっ血は積極的に解除すべきか？

日本大学腎臓高血圧内分泌内科

阿部 雅紀, 逸見 聖一郎

心不全患者の予後は心筋梗塞の既往や左心機能よりも腎機能に有意に依存していることが知られている。心不全と腎障害が合併するといかなる対象においても予後不良に直結する。また、いかなる患者背景でも、GFRの低値と院内死亡率には強い相関が認められている。循環器領域では入院経過中に血清Cr値が上昇することをworsening renal function (WRF) と呼ばれているが、定義は急性腎障害 (AKI) とほぼ同一である。急性腎障害 (AKI) をきたす原因の一つとして腎静脈圧の上昇 (腎うっ血) が知られている。特に急性 (非代償性) 心不全においては、必ずしも左心機能の低下や心拍出量低下を伴わなくても静脈圧の上昇による腎うっ血がAKIの原因になるとされ、中心静脈圧 (CVP) 上昇または腹水貯留による腹腔内圧上昇が糸球体濾過量 (GFR) の低下をもたらす可能性が報告されている。CVP 上昇による腎機能低下が生じる機序として、腎静脈圧の上昇が腎動脈圧較差の低下をもたらす結果としてGFRが低下すると考えられる。また、腎静脈圧の上昇は腎間質圧の上昇、尿細管腔内圧の上昇をきたし、限外濾過圧低下やGFR低下をもたらすことが複数の研究で支持されている。さらに血行動態的要素以外にも神経体液性因子として、RAAS、バゾプレシン、交感神経活性の亢進などが腎機能障害に関与する。また、体静脈うっ血は活性酸素種、エンドセリン-1、炎症性サイトカインの産生を亢進して血管内皮障害、NO動態の異常をきたす。これらは腎臓のみならず心機能障害を進展させ心不全の進行を加速する。そのため、心不全発症早期から腎うっ血の病態を評価し、それを早期に解除することがAKIからの回復や腎機能保持のみならず、生命予後の改善につながる可能性が示唆される。

S9-4

AKI 診療に Renal functional reserve が及ぼす影響

浜松医科大学第一内科

磯部 伸介, 安田 日出夫

糸球体ろ過 (GFR) は最も広く使用されている腎機能の指標である。しかし、一個人のGFRは腎機能の最大値を示しているわけではなく、様々な生理的 (妊娠、加齢、心拍出量増加、高蛋白負荷など)、病的 (糖尿病、高血圧、CKD、AKI、片腎摘出など) 負荷に対してGFRを増加させる余力 (RFR: Renal functional reserve) を有している。蛋白/アミノ酸負荷によりRFRを評価すると、GFRが正常域の場合RFRは30-40 ml/min/1.73 m²にも及ぶことが知られている。このため、十分なRFRを有している患者にAKIが生じた場合、最大で50%のネフロンが障害されるまで血清Cr値の上昇が生じない。実際にRFRが少ない患者でAKI発症が多いこと、逆にAKIを生じた患者では発症前と比べて有意にRFRが減少することが報告されている。RFR測定がAKI診療に及ぼす可能性について考察する。

S10-1

特定健診データ：CKD 疫学研究の実績と政策提言への展開

¹山形大学公衆衛生学衛生学, ²AMED「CKD 進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究」今田 恒夫¹, 旭 浩一², 渡辺 毅², 山縣 邦弘²

2008年より行われている特定健診は40~74歳の地域住民を対象とし、様々な疾患の早期発見に用いられている。我々は、主に慢性腎臓病の発症や進行のリスク因子や腎疾患と生命予後の関連を明らかにする目的で、特定健診受診者約66万人のデータを用いた横断的な検討と人口動態データベースによる生命予後情報と連結した縦断的な検討を行っている。本研究は厚労省科研費難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業) (旧渡辺班) として開始され、現在はAMED「CKD 進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究」(山縣班) の事業の一つとして継続されている。その研究成果は多くの原著論文として発信され、尿検査や血清クレアチニンなどの腎関連指標の特定健診における重要性、腎疾患の医療経済への影響についての科学的根拠となっている。特定健診データの特性として、日本人地域住民のCKDの発症前や発症早期の状態を観察できる、全国で統一された項目・フォーマットを用いるため集計しやすい、地域毎や年代毎に分析できる、他の生活習慣病との関連を検討できるなどがあり、得られた成果を健康政策に反映させやすい利点がある。一方、限界点として、健診対象者バイアス、検査の項目や頻度が限られる、観察研究のため介入効果を直接には評価できない、多人数を長期観察する労力が大きい、などがある。しかし、近年の統計解析法の進歩などにより、これらの限界点も克服できるようになってきている。今後、膨大な情報をもつ特定健診データを新たな視点でより詳細に解析することで、CKDのみならず、様々な疾患の早期発見や発症進行の抑制に有用な知見を生み出すことが期待される。

S10-2

臨床研究を可能とした国保データベース (KDB) による地域保健活動への展開

¹筑波大学腎臓内科学, ²岩手医科大学腎臓高血圧内科, ³筑波大学保健医療政策学, ⁴沖繩心臓腎臓機構永井 恵¹, 旭 浩一², 近藤 正英³, 井関 千穂⁴, 井関 邦敏⁴, 山縣 邦弘¹

KDBは、全国的な国保受給者 (40歳から75歳まで) の年1回の特定健診結果と、毎月の各個人の医療介護レセプト情報をKDB番号で紐付けした、各自治体所有のデータベースであり、全国の各自治体の保健事業に利活用する目的で樹立されたものである。統計情報を学術的に解析・公表する事は、その目的に符合すると考えられ、28都道府県301市町村 (平成30年末) 自治体と覚書の上、健診結果などの帳票データを収集した。第一の成果として、10万人規模の帳票データ、人工透析情報、医療レセプトを組み合わせ縦断的に解析し、腎機能障害の進行速度と翌年の医療費の関係を明らかにした (PLoSone 2019; e0216432)。当研究班でKDBを活用した研究報告としては初めてであるが、今後規模を広げた人数・追跡人数を行う事で、疾患別の解析など詳細な検討が可能と考えられる。次に、収集された106万人の帳票のうち、76万人が経年的な腎機能の評価が可能であり、この集団における確定診断 (2年連続の腎機能低下あり) に基づくCKDの罹患率が同定された。ただしこれは、一般人口を反映しておらず、日本人の代表的な有病率として考えるには、他のコホートによる補完や整合性の確認を必要とする。現在、保健活動のために指導介入の有無とその後の予後や医療費の解析が進行中であり、長期にデータを追跡する事が、保健指導がCKDあるいはCVDの予後改善に寄与するかの検証に必須である。

S10-3

大規模レセプトデータを利用した腎臓関連疾患および治療の分析
医療経済研究機構
満武 巨裕

本研究では、はじめに AMED 事業として実施した次世代 NDB (レセプト情報・特定健診等情報データベース)、次に IT 研究者との共同研究により、複数のユースケースに対して適切なデータ抽出を行い正確かつ迅速にデータを提供できるモデルおよび実例を紹介する。また、次世代 NDB データベースのプロトタイプとして、三重県と岐阜県の地域保険 (国民健康保険、後期高齢者医療広域連合、介護保険広域連合) の医療レセプトデータと介護レセプトデータを連結した分析についても紹介する。

S10-4

包括的慢性腎臓病データベース (J-CKD-DB) とリアルワールドデータベースの活用
川崎医科大学
神田 英一郎

高齢化にともなって慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) 患者は増加傾向にある。CKD の進行および発症をいかに抑制するかが、患者および医療費の観点から重要な課題である。近年、人工知能 (AI) や情報通信技術 (ICT) が発達したことにより、CKD の病態解明や治療にこれらの技術が取り入れられるようになってきた。

CKD は包括的な疾患概念であり、その病態解明には様々な因子を解析する必要がある。大規模な患者データが必要となる。医療機関では電子カルテを介して膨大な電子化された医療情報が日々蓄積される。この情報を共有するため、厚生労働省は標準形式 (SS-MIX2) を開発している。そこで、日本腎臓学会と日本医療情報学会は包括的 CKD データベース (J-CKD-DB) を構築した。

この J-CKD-DB では、全国の大学病院の電子カルテから、基本情報、処方、検査値などの患者情報が、SS-MIX2 で自動的に抽出される。自動データ抽出システムにより、これまでの患者データを用いた研究と異なり、データ入力の際に生じる入力ミスや入力負荷を軽減することが可能になっている。このデータベースの解析は CKD 患者の実態 (リアルワールド) を反映していると考えられる。

また、発表者らは J-CKD-DB だけでなく、別のリアルワールドデータベースである診療報酬データベースを解析し、高カリウム血症と死亡リスクが U 字型の関係にあることを明らかにし、診療報酬との関係についても示した。

このようなリアルワールドデータベースを活用した臨床研究では、透析導入や死亡などの危険因子の解明だけでなく、使用薬剤の評価や他疾患との関係など、これまで解析することができなかった観点から解析することが可能になる。また、ランダム化比較試験の患者レジストリーとしての利用や薬剤の市販後調査などにも活用することが可能であり、今後の発展的活用が期待される。

S10-5

Pharmaco-Epidemiological Studies from Real-World Administrative Data: 解析の方向性と CKD 領域への展開の可能性
慶應義塾大学循環器内科
香坂 俊

1990 年代にコンセプトが確立された Evidence-Based Medicine (根拠に基づく医療) であるが、その根底にはランダム化前向き試験 (RCT) の結果への信頼がある。実際のところ根拠の創設を目指し、21 世紀に入ってから数多くの RCT が行われ、演者が専門とする循環器領域でもその恩恵を受けてきた。しかし一方で、RCT で扱われるリサーチ・クエスチョンが細分化するに従い、行われる試験の規模は大きくなり、さらに試験の登録基準や除外基準、そしてアウトカムの規定にもより「クリーン」な内容が求められるようになってきている。その結果、大規模臨床試験に登録される患者とリアルワールドの患者層に解離が生じつつある。昨今の RCT では、スクリーニング集団の 10% 以下しか登録されないことも稀でなく、さらにより健康な患者が参加する傾向が生じている (healthy-volunteer effect)。その解離を補完するために活用されているのが Real-World Database (RWD) と呼ばれる分野の研究である。多くの RWD で登録されてくるデータは「通常のケア」を受けている患者群から集積されるものであり、複数の背景疾患や介入を持つことも少なくない。EBM というコンセプトが登場して 20 年になるが、現在はこうした重層的な検証が必要な時代に入っている。本セッションでは、まず循環器領域におけるこうした流れを総攬し、さらに CKD 分野での用途に関して考えていきたい。

S11-1

エネルギー必要量の設定
滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
森野 勝太郎, 前川 聡

糖尿病診療ガイドライン 2019 では、エネルギー必要量の設定に関して 3 つの変更が加えられた。年齢や病態に応じて個別化を図るために、これまで BMI 22 に相当する標準体重を用いていたが、65 歳以上では BMI 22~25 となる体重を「目標体重」と設定されることとなった。また、従来は標準体重とかけあわせた「身体活動量」係数は、「身体活動レベルと病態によるエネルギー係数」へと変更されている。さらに、「普通の労作 (30~35 kcal/kg 標準体重) が、「立ち仕事が多い職業など」から「座位中心だが通勤・家事、軽い運動を含む」に変更され、多くの患者が普通の労作を用いて計算されることとなった。言い換えると、これまでよりも「エネルギー必要量が多い」と判断される症例が増える事となる。エネルギー必要量は、日本人の食事摂取基準 (2020 年版) では WHO の定義に従い、「ある身長・体重と体組成の個人が、長期間に良好な健康状態を維持する身体活動レベルのとき、エネルギー消費量との均衡が取れるエネルギー摂取量」と定義されている。さらに、比較的短期間の場合には、「そのときの体重を保つ (増加も減少もしない) ために適当なエネルギー」と定義される。二重標識法を用いた総消費エネルギーの測定により、糖尿病患者と非糖尿病患者ではエネルギー必要量が大きく変わらない事が明らかとなった。DKD の必要エネルギーに関して明確なエビデンスに基づく明確な指針は現時点で存在しないが、肥満を伴う糖尿病患者では体重を保つ「エネルギー必要量」に対して消費エネルギーの増加が摂取エネルギーの減少によりエネルギー出納を負にする事で体重を減少する事が薦められる。一方、るい瘦患者や高齢患者では、現体重より増加する事が望まれる。

S11-2

CKD, DKD 患者への食事療法: 腎臓専門医の立場から (たんぱく質制限の効果も含め)

¹新潟大学腎研究センター病態栄養学講座, ²新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学, ³新潟大学保健管理センター, ⁴新潟大学腎研究センター機能分子医学講座

細島 康宏¹, 蒲澤 秀門¹, 成田 一衛², 鈴木 芳樹³, 斎藤 亮彦⁴

CKD, DKD 患者におけるたんぱく質制限は, その有効性の有無, 危険性, 遵守率の問題などから, 未だに多くの議論がある. しかし CKD 診療ガイドライン 2018 においては, 非糖尿病性 CKD 患者や 1 型糖尿病 DKD 患者の GFR 低下抑制に対して有効であり, 2 型糖尿病 DKD 患者でも有効な可能性があることから, 画一的な指導は不適切であるものの, 個々の患者の病態やリスク, アドヒアランスなどを総合的に判断し, 腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下でたんぱく質摂取量を制限することを推奨している. また, アメリカ糖尿病学会においても, DKD の早期から 0.8 g/kg 理想体重/日程度のたんぱく質摂取量を推奨している. さらに最近, 高たんぱく質食が腎予後に悪影響を与えるとした複数の報告を踏まえ, 'High-protein diet is bad for kidney health: unleashing the taboo' と題して, たんぱく質制限の有用性をあらためて見直すべきとする総説が報告された (Kalantar-Zadeh K, et al. Nephrol Dial Transplant, 2020).

一方で近年, 高齢者を中心にサルコペニアやフレイルが社会的にも大きな問題となっており, 2019 年には新しいサルコペニアの診断基準が発表された. そのような流れの中で, 高齢糖尿病患者における食事療法に対する新しい考え方 (糖尿病診療ガイドライン 2019) が発表され, また, CKD 患者に対してもそれらを念頭においたガイドラインや提言がなされている (腎臓リハビリテーションガイドライン, サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言). 本講演ではそれらの報告も踏まえ, 高齢の CKD, DKD 患者における食事療法 (特にたんぱく質制限) についても, 考察してみたい.

S11-3

糖尿病患者における食事療法～炭水化物と食塩に着目して～
京都府立医科大学内分・代謝内科

牛込 恵美, 福井 道明

糖尿病患者における食事療法においては, 性別, 年齢, 身体活動量, 合併症の有無などを考慮して適正なエネルギー摂取量を決定することから始まる. 食事療法開始後の代謝状態を評価しながら, 適正体重の個別化を図り, その後の体重の増減や血糖コントロール状況を勘案して設定を見直すことも重要である. 尚, 決定したエネルギー量内で炭水化物, タンパク質, 脂質のバランスをとり, ビタミン, ミネラルの摂取も過不足のない状態とする. 炭水化物は一般的には指示エネルギー量の 50-60% である. 低炭水化物食は減量効果や短期的な血糖コントロールに対して一定の効果は認めるも, 高タンパク質になることによる腎機能障害や脂質摂取過多による高 LDL コレステロール血症を介した動脈硬化のリスク, また死亡のリスクを高めることも報告されている. 低炭水化物食の心血管死/イベント, 認知機能, サルコペニアに対する影響については今後長期的検討を要する. 糖尿病と高血圧は, インスリン抵抗性を共通の背景因子とし, それぞれ動脈硬化による大血管障害の重要な危険因子である. 更に両者の合併は, 心血管疾患発症を大きく増加させる. 高血圧合併糖尿病患者においては, 血圧管理及び腎保護の観点からも 1 日 6 g 未満の食塩制限が推奨される. 糖尿病性腎症第 3 期以降は高血圧の合併の有無にかかわらず食塩制限が必要である. 食塩過剰摂取と高血圧との関連は広く知られており, 大規模研究にて減塩による降圧効果が示されている. 本シンポジウムにおいては, 糖尿病患者における食事療法のなかでも炭水化物と食塩に着目した食事療法について述べたい.

S11-4

高齢 DKD 患者への配慮: フレイル対策の観点から

¹滋賀医科大学附属病院血液浄化部, ²滋賀医科大学糖尿病内分・腎臓内科

武田 尚子¹, 荒木 信一², 前川 聡²

DKD の治療目標は, 健常人と同じ生活の質と寿命の確保であり, そのために末期腎不全への進行・心血管疾患発症の阻止が重要となる. さらに, 高齢 DKD 患者では, 生命予後や生活の質に大きく影響を及ぼすサルコペニア・フレイルの発症予防も重要となる. サルコペニア・フレイル予防のためには, 運動療法とともに食事療法が重要であり, 十分なエネルギー摂取と良質なたんぱく質摂取が推奨される. しかしながら, これまでの DKD の食事療法では, 腎機能正常時にはエネルギー制限を中心とした糖尿病食が, DKD の進行に伴い腎機能が低下してくるとたんぱく質制限を中心とした腎臓病食が指導されるため, フレイル対策が必要な高齢 DKD 患者の食事指導に混乱を生じていた. そこで, サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言では, サルコペニア・フレイルを合併した CKD 患者では, 必ずしも画一的なたんぱく質制限食ありきではなく, サルコペニア・フレイル対策が重要と考えられる患者ではたんぱく質制限を緩やかにしても良いとの考え方と, その場合のたんぱく質摂取量の目安が提唱された. また, 昨年に改訂された糖尿病診療ガイドライン 2019 では, 食事療法におけるエネルギー摂取量の考え方が変更され, BMI 22 を標準体重として算出してきたエネルギー摂取量を, 年齢別の目標体重から算出する方法へ変更された. このように, これら最近の食事療法に関する提言やガイドラインでは, 年齢, 合併症の程度, 老年症候群の有無, 身体活動量など個々の患者背景に応じて柔軟に対応していく食事療法が推奨されている. とくに, 高齢 DKD 患者では, サルコペニア・フレイル予防の観点から, 画一的なエネルギー・たんぱく質摂取制限ではなく, 個別化を図りより柔軟に対応していくことが必要である.

S12-1

保存期腎臓病患者の血清リン値の管理目標値はどこにすべきか?

東海大学医学部腎内分・代謝内科

駒場 大峰

保存期の慢性腎臓病 (CKD) 患者において, リンの過剰負荷—ネフロンあたりのリン負荷量の増大—は, CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) の病態形成の中心的要因である. CKD 末期に至るまでは, ステージ進行とともに上昇する fibroblast growth factor 23 (FGF23), 副甲状腺ホルモン (PTH) のリン利尿作用により, 血清リン値は正常範囲に維持される. FGF23 は腎臓における活性型ビタミン D (1,25D) 産生を抑制する作用があり, この作用は 1,25D 産生を刺激する PTH の作用を凌駕するため, ステージ進行とともに 1,25D 値は低下し, 低カルシウム血症, およびさらなる PTH 上昇の一因となる. また PTH や FGF23 には, 心肥大や免疫能低下など, さまざまな非古典的作用が基礎実験で示されている. このような病態生理を鑑みると, 血清リン値が一見, 正常範囲にあっても, PTH や FGF23 を中心とする代償機転は働いていると考えられ, これが潜在的に腎予後や生命予後の悪化につながるという仮説も成り立つ. 実際, 保存期 CKD 患者を対象とした研究では, 正常範囲をわずかに超える血清リン値の上昇や, ネフロンあたりのリン負荷を反映すると想定される FGF23 値の上昇が CKD 進展, 総死亡のリスク上昇に関連したことも報告されている. では, 血清リン値が正常範囲にあってもリン降下療法 (リン摂取制限, リン吸着薬) を開始すべきであろうか? このような治療アプローチを支持するエビデンスはどの程度あり, 実際に腎予後, 生命予後の改善につながると期待できるだろうか? 本講演では, 保存期 CKD 患者における血清リン値の管理, および管理目標値に関する近年のデータを紹介し, 今後の課題について考察する.

S12-2

保存期腎臓病患者におけるリン吸着薬の使い方

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

溝渕 正英

高リン血症が保存期腎臓病 (CKD) 患者のネガティブな臨床アウトカムと関連することが示されているとともに、数多くの基礎および臨床研究によりリン自体の毒性の機序が示され、高リン血症への介入の重要性が認識されるに至った。このような背景のもと、様々なリン低下薬が臨床応用・開発されている。現時点でのこれらのリン低下薬の主なリン低下作用は吸着作用であり、リン吸着薬が高リン血症治療に用いられている。一方で、これまでにこれらのリン吸着薬がCKD患者の心血管病を中心としたハードアウトカムの改善に有用であったことは示されておらず、また、食事性のリンの過剰な暴露は高リン血症が認められなくとも有害となり得ることが示唆されている。このため、CKDのステージにおいて高リン血症がみられる以前の早期からのリン吸着薬による介入が、体内へのリン負荷を抑制することで、心血管病リスクの軽減をもたらすのではないかとこの観点から、リン吸着薬の予防的使用についても議論されている。本シンポジウムでは、CKD患者へのリン吸着薬に対する役割と展望について、個々の吸着薬の特性を踏まえて認識できる機会を提供できればと考えている。

S12-3

リンの管理におけるマグネシウムの重要性

大阪大学腎疾患臓器連関制御学寄附講座

坂口 悠介

保存期CKD患者のリン管理は主に食事療法やリン吸着薬によってなされる。しかし、これらのリン低下療法には必ずと限界があり、食事制限による栄養状態の悪化やリン吸着薬の副作用の問題は根深い。また、透析患者に比べて診療時間がはるかに制約される保存期CKD患者にこれらの治療を効果的かつ継続的に実践することはしばしば困難である。

ここで認識すべきは、我々の目標は第一義的には『リン毒性の制御』であって、リン管理はその方法論の基盤であることに相違ないが、そこに限界がある以上、他のアプローチも巧妙に取り入れるべきである、ということである。言い換えれば、個々の患者の病態に合わせてリン管理を最適化した上で、依然として残存するリン毒性を軽減する方策に目を向ける必要がある。

近年、リン毒性の実態としてcalciprotein particles (CPPs)の役割が注目され、リン毒性を客観的に定量する方法がいくつか考案されている。このような指標を用いると、リン毒性がリン以外の物質にも規定されていることが理解される。特に顕著なのはマグネシウムである。保存期CKD患者へのマグネシウム製剤の投与や血液透析患者での高マグネシウム透析液の使用はCPPs成熟阻止能の指標であるT50を改善させることが報告されている。さらに、マグネシウムは実験レベルで血管石灰化を抑制するだけでなく、保存期CKD患者の冠動脈石灰化の進行を抑制することがランダム化比較試験で示された。

今後の診療パラダイムとして、リン毒性は亢進しているにもかかわらず『リン低下療法が十分に行えない』または『血清リン濃度自体はそれ程高くない』という症例へのマグネシウムによるリン毒性の緩和、が想定され、その確立に向けた臨床研究を進める必要がある。

S13-1

食塩による高血圧発症のメカニズム～ASN Homer W. Smith Award 受賞記念講演～

東京大学先端科学技術研究センター

藤田 敏郎

食塩の摂り過ぎが高血圧の原因であることは自明のことですが、食塩に対する血圧の上昇反応性には個人差 (食塩感受性) があります。高血圧患者や高血圧になり易い人では正常血圧者に比べて食塩感受性が高いことから、まず食塩感受性を規定する因子の探索を行ない、腎臓のナトリウム排泄機能を司る内分泌因子 (アルドステロン-鉱質コルチコイド受容体MR) と神経性因子 (腎交感神経系) の関与を明らかにしました。更に、これらの食塩感受性規定因子の異常活性化を生じる原因について研究を進め、胎児期から高齢期に至る全ライフコースにおいて環境要因 (生活習慣の歪) が関与していることが分かってきました (エピジェネティクス)。初めに壮年期、カロリー過多による肥満が食塩感受性高血圧を生じる機序としてアルドステロン-Rac1-MR-ENaC と視床下部-腎交感神経-NCCの2経路の異常活性化を見出しました。次に、妊娠時に低栄養などのストレスを受けた子供が成長後に高血圧を生じるエピゲノム機序を明らかにしました (DOHaD 仮説)。更に、我が国は急速なスピードで高齢化社会を迎えており、加齢に伴う高血圧発症機序の解明は喫緊の課題でした。最近、抗加齢因子Klothoの低下が食塩感受性高血圧を生じる分子機序を明らかにしました。高齢マウスでは血中Klotho濃度が減少し、そのため食塩負荷時に血管のWnt5a-RhoA no-canonical pathwayの活性亢進を生じ、その結果腎血流低下が食塩感受性高血圧を生じることを示しました。またKlotho補充により、食塩による血圧上昇を抑制できたことから、生活習慣の改善によりKlotho減少を抑制維持することが高齢者高血圧の予防法に繋がる可能性があります。現在、ヒトでの検証を行うため臨床研究を進めています。

S13-2

MR拮抗薬と高血圧関連疾患

帝京大学医学部内科学講座腎臓内科

柴田 茂

生体内で血圧を調節するメカニズムには様々なものがあるが、中でもアルドステロン・ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 系は長期的な血圧調節に中心的な役割を果たしており、両者の異常は高血圧の成因として根源的に重要と考えられる。MR拮抗薬の歴史は古く、最初のMR拮抗薬であるスピロラクトンが米国アメリカ食品医薬品局に認可されたのは1960年にさかのぼる。その後、EvansらによりMRの全塩基配列が明らかにされ、第二世代であるエブレノンの開発を経て、2019年から第三世代の非ステロイド型MR拮抗薬であるエサキセレンが本邦で使用可能となった。そのほかにもフィネレンなどのいくつかの新規MR拮抗薬の開発もすすめられている。二次性高血圧としての原発性アルドステロン症の認知度の高まりや、治療抵抗性高血圧におけるMR拮抗薬の有用性を示す臨床研究の蓄積を経て、特に塩分摂取量の多い日本人の血圧管理において今後、MR拮抗薬は欠かせないのでない選択肢になっていくものと考えられる。MR拮抗薬には降圧効果に加えて心不全や慢性腎臓病などに対する臓器保護効果も期待されている。本発表では高血圧の成因に占めるMRの役割と、高血圧関連疾患におけるMR拮抗薬の有用性について最近の知見をまとめてみたい。

S13-3

受容体結合タンパク (ATRAP) による血圧と臓器障害制御 Up date

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学
涌井 広道, 田村 功一

種々の病的刺激の持続による慢性的な細胞・組織の酸化ストレス増加や炎症反応亢進とそれらに伴う代謝系への悪影響によって、高血圧、腎臓病、心血管病などが発症・進展する。特に、組織局所における1型アンジオテンシン受容体 (AT1 受容体) 情報伝達系の過剰活性化がもたらす組織レニン-アンジオテンシン系 (R-A 系) の異常亢進状態は、高血圧、腎臓病、心血管病を進展させる機序として重要である。同時に、R-A 系自体は生物の進化の過程で獲得されたように生体内の水・電解質代謝や循環系の恒常性維持、および臓器発生・分化にとっては重要な生理的調節系である。

AT1 受容体結合性低分子蛋白 (ATRAP) は、AT1 受容体への直接結合因子としてクローニングされた。心血管系細胞・組織におけるこれまでの検討から、ATRAP は、細胞・組織表面に存在する AT1 受容体の細胞内取り込みを促進し、臓器の発生・形態形成や恒常的生理機能維持を担う AT1 受容体の生理的情報伝達系活性には悪影響を与えずに、病的刺激の持続による AT1 受容体下流の臓器障害と関連した情報伝達系の過剰活性化に対してのみ機能選択的抑制作用を発揮できる可能性がある。

腎臓において、内在性 ATRAP は近位尿細管から遠位尿細管にかけて幅広く分布する。尿細管 ATRAP は、尿細管 R-A 系に対する受容体結合性機能選択的制御作用により、アンジオテンシン依存性高血圧、食塩感受性高血圧、慢性腎臓病病態下高血圧などの発症・進展を抑制する内在性システムとして機能している可能性がある。さらに、近位尿細管における ATRAP は、アンジオテンシン非依存性に抗加齢制御作用・抗線維化作用を発揮する可能性がある。

S13-4

慢性腎臓病における塩分感受性亢進と免疫機構による WNK シグナル制御

東京医科歯科大学腎臓内科
蘇原 映誠

WNK, SPAK キナーゼはリン酸化カスケードを形成し、遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体 (NCC) の活性化を介して塩分出納を正に制御している。WNK-SPAK-NCC シグナルの過剰亢進は、メタボリック症候群やカリウム摂取不足に伴う塩分感受性高血圧発症に寄与しているが、慢性腎臓病 (CKD) の塩分感受性高血圧への関与は不明であった。また免疫機構による塩分感受性の制御が近年報告されているが、炎症や免疫シグナルによる WNK シグナル制御は報告がない。我々は炎症による WNK シグナル制御が CKD における塩分感受性亢進に関与するかどうか、またその機序について検討した。我々はまずアリストロキア酸腎症 (AAN) モデルの腎臓遠位尿細管において WNK1 蛋白発現が増加し、それに伴い下流の SPAK, NCC のリン酸化が亢進していることを確認した。WNK シグナルを他の CKD モデルでも評価したところ、WNK1 蛋白の増加はアデニン腎症でも観察された一方、5/6 腎摘モデルでは認めなかった。WNK1 蛋白増加に関わる因子の探索のため3種類の CKD モデル腎臓の mRNA 発現を比較したところ、TNF α が WNK1 の蛋白発現を制御する可能性が示唆された。事実、培養細胞に TNF α を負荷したところ、WNK1 分解を担う E3 リガーゼである NEDD4-2 が転写、蛋白レベルで減少し、WNK1 蛋白が増加していた。さらに、TNF α 阻害薬エタネルセプトが AAN モデルマウスの遠位尿細管において減少した NEDD4-2 の転写、蛋白発現を回復させ、WNK1-SPAK-NCC シグナルの亢進を抑制した。TNF α は腎の WNK1-SPAK-NCC シグナルを亢進させ、CKD の塩分感受性高血圧に関与していると考えられ、WNK シグナルが腎臓内の炎症/免疫シグナルと塩分感受性をつないでいることを初めて明らかにした。

S13-5

アンジオテンシン関連ペプチド Up date: 組織レニン・アンジオテンシン系とビッグアンジオテンシン-25

宮崎大学内科学講座循環体液制御学分野
永田 さやか, 北村 和雄

レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の研究は、1898 年のレニン発見より 100 年以上が経過した現在も基礎から大規模臨床試験まで国内外で幅広く行われている。RAS は、古典的にはアンジオテンシノーゲン (Aogen) がレニンによって特異的にアンジオテンシン I (Ang I) に変換され、ACE によって Ang II となって主要な作用が引き起こされる (循環 RAS)。また、組織中にはレニン非依存性の Ang II 生成経路 (組織 RAS) が循環 RAS とは独立して存在しており、高血圧や臓器障害に重要な役割を果たしていると考えられるが、その生成機構や役割に関しては不明な点が多い。一方で RAS の新たな役割を解明すべく Ang III や Ang (1-7) といった作用の異なるアンジオテンシン関連ペプチドが同定されてきた。しかしながらこれらのペプチドは、Ang I よりも短いものばかりであり、452 個のアミノ酸からなる Aogen からたった 10 個のアミノ酸からなる Ang I が生成される事に疑問を感じた。そこで我々は、アンジオテンシン関連ペプチドを系統的に探索し、14 番目の Asn が糖鎖修飾を受けた 25 個のアミノ酸からなるペプチドを単離・同定し、ビッグアンジオテンシン-25 (Bang-25) と命名した。Bang-25 は、血中には少ないが、心臓や副腎髄質、脾臓ではラ氏島の β 細胞、腎臓のポドサイトをはじめ組織中に幅広く分布していた。また、合成 Bang-25 はレニンによる Ang I 産生が遅い一方で、キマーゼにより速やかに Ang II を生産する事が明らかとなった。さらに様々な疾患の尿中 Bang-25 を比較したところ糖尿病や腎疾患で有意に高い事が明らかとなった。以上の結果、Bang-25 は組織 RAS の新たな構成要素と考えられ、循環調節や循環器・腎疾患の病態に関与している可能性が高いと考えられた。

S13-6

炎症・酸化ストレス Up date

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
長洲 一

慢性腎臓病は包括的疾患群であり、その増悪因子は多数存在する。一方で本シンポジウムでは腎疾患進展における共通経路として酸化ストレス-慢性炎症に着目し治療意義について論じたい。多くの知見から活性酸素種の増加が腎疾患の進展には重要な役割を担うこと知られている。その産生源として NADPH oxidase や eNOS uncoupling の重要性を報告してきた。糖尿病性腎症の進展過程で内皮細胞由来の NADPH oxidase 活性の増加が早期腎症発症に重要であり、過剰な活性酸素種により糸球体上皮細胞の形態変化をきたす。同時に過剰濾過により糸球体係蹄壁より漏出された原尿中のアルブミンは近位尿細管で吸収される。その結果結合されている free fatty acid 負荷により、近位尿細管におけるミトコンドリア障害をきたす。ミトコンドリア由来活性酸素種の増加を認め、Inflammasome を介した炎症の拡大へ重要な役割を持つ。高血圧性臓器障害の進展で重要なミネラルコルチコイド受容体 (MR) の活性化がマクロファージでのミトコンドリア活性酸素の産生増加を促し Inflammasome 活性化を促す。またミトコンドリア活性酸素を消去する治療として Nrf2 活性化薬を投与すると近位尿細管におけるミトコンドリア障害が抑制され、腎障害進展を制御することができた。一方で慢性炎症の主因でもある Inflammasome 活性化自体が Caspase-1 依存的にミトコンドリア障害を惹起することを報告してきた。このようにミトコンドリア障害は活性酸素を介して Inflammasome を活性化させ慢性炎症を促す。さらに Inflammasome 活性化がミトコンドリア障害を惹起し悪循環をきたすことがわかってきた。この悪循環を切り立つ治療としてミトコンドリア保護・活性酸素種の制御及び Inflammasome 活性化制御に着目した治療戦略が重要である。

S14-1

日本人集団における ANCA 関連血管炎および全身性エリテマトーデス関連遺伝子の解析
筑波大学分子遺伝疫学研究室
土屋 尚之

ANCA 関連血管炎 (AAV) の疫学はヨーロッパ系集団と東アジア系集団において大きく異なり、この背景には両集団の遺伝的背景の違いが存在すると想定されるが、東アジア系集団における遺伝子解析研究は十分進展していない。われわれは、厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」「進行性腎障害に関する調査研究班」参加施設をはじめとする多施設共同研究により、日本人集団における AAV 関連遺伝子解析を進めている。これまでに、東アジア系集団の AAV の多くを占める顕微鏡的多発血管炎 (MPA) および MPO-ANCA 陽性 AAV の疾患感受性に日本人集団において頻度の高い *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* ハプロタイプが関連すること、疾患抵抗性に *DRB1*13:02* が関連することを報告した (Kawasaki et al. PLoS ONE 2016)。また、AAV における間質性肺疾患の合併に、*MUC5B* 遺伝子プロモータ領域に位置する一塩基バリエーション (SNV) が強く関連することを見出した (Namba et al., Ann Rheum Dis 2018)。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) においては、近年、東アジア系集団において、転写因子をコードする *GTF2I* 遺伝子周辺領域が顕著な関連を示すことが注目されている。この領域には、活性酸素産生に重要な役割を有する *NCF1* 遺伝子もコードされているが、ゲノム構造の複雑性のために、これまで日本人 SLE における関連解析は報告されていない。われわれは、*NCF1* のアミノ酸置換を伴う機能減弱型バリエーションが、SLE の疾患感受性に、*HLA-DRB1*15:01* 以上の顕著な関連を示すことを、日本人集団において確認した (Yokoyama et al., Sci Rep 2019)。本講演ではこれらを中心に、AAV, SLE の遺伝子解析に関する最近の知見を紹介する。

S14-2

ANCA 関連血管炎の臨床：診療ガイドラインの現状と今後の課題
杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科
駒形 嘉紀

ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis: AAV) は、小血管 (細小動脈・毛細血管) の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通とする特徴とする血管炎で、MPA, GPA, EGPA の 3 疾患からなる。どの疾患も、小血管が豊富な腎臓に障害を来すことが比較的多いが、特に MPA では約 9 割に腎障害をきたす。壊死性半月体形成性の糸球体腎炎を呈し、時に急速進行性糸球体腎炎の臨床像になることがある。診断には従来厚生労働省の診断基準に加え、国際的には EMEA 分類 (いわゆる Watts の分類) が広く用いられてきた。しかし、日本を含むアジア諸国では西洋とは症状や ANCA の陽性率なども違うことから日本においてこれを使うと分類不能の患者が多く出る。このことより国際的な基準の必要性から 2008 年より DCVAS 研究という新たな診断基準を作る国際研究が始まり、最近 ACR/EULAR でその draft が公開された。治療については、厚生労働省難治性血管炎研究班などの 3 班合同で ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインが 2017 年に GRADE 法に準拠して発行された。しかしこのガイドラインは AAV のうち MPA, GPA だけを対象としていたため、本年、EGPA についても加えた血管炎症候群の治療の手引きが、同じ 3 班合同により発行されるに至った。ほぼ同時に ACR/EULAR からの治療のガイドラインが公表されている。これらのガイドラインにおいては、従来の steroid に CY を併用する治療から、新しい治療としてリツキシマブが重要視されており今後ますますその重要性は増してくることが予想される。

S14-3

ループス腎炎の腎局在細胞を介した病態解明
長崎大学病院リウマチ膠原病内科
一瀬 邦弘

ループス腎炎 (LN) はいまだに全身性エリテマトーデス (SLE) の生命予後を左右する重要臓器合併症の一つである。SLE 患者ではアポトーシス細胞の除去に異常があり、その細胞からクロマチンが細胞外に放出される。放出されたクロマチン由来のペプチドは古典的樹状細胞により処理された後、MHC Class II 分子を介してヘルパー T (Th) 細胞に提示され、共刺激分子の発現増強、サイトカイン分泌などにより T 細胞が活性化される。これにより B 細胞は形質細胞へ分化し、抗 dsDNA 抗体などを分泌するようになる。抗 dsDNA 抗体は糸球体の構成成分である、内皮細胞、メサンギウム細胞、ポドサイトなど多くの抗原と幅広く交差反応性を示し、免疫複合体として糸球体に沈着する。これらの分泌された抗体は補体やレセプターを介して、糸球体内の炎症や細胞シグナル伝達の変化を引き起こす。LN においては、T 細胞や B 細胞などの免疫担当細胞だけでなく、腎臓に局在しているメサンギウム細胞や糸球体上皮細胞 (ポドサイト) もその発症に重要な役割を果たしている。メサンギウム細胞では IL-6 などのサイトカインを放出し、局所の炎症細胞浸潤や IL-6R を発現しているポドサイトに障害を起こす。ポドサイトは蛋白尿の濾過障壁としての機能だけでなく、immune-podocyte として免疫担当細胞と同様の MHC-Class II や CD80/86 などの表面分子を呈示し、免疫担当細胞と相互作用することが示唆されている。我々は Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMKIV) が表面抗原発現を調整し、メサンギウム細胞での IL-6 産生やポドサイト機能に影響を与えている可能性を示した。本シンポジウムでは T 細胞、メサンギウム細胞、ポドサイトの機能異常を介した LN の病態についてディスカッションしたい。

S14-4

ループス腎炎の改訂組織分類と新規バイオマーカー
藤田医科大学腎臓内科学講座
坪井 直毅, 林 宏樹

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス患者の生命予後に影響を与える重要な臓器障害である。近年、我が国でも欧米における標準治療薬や生物学的製剤が承認され、世界標準のループス腎炎治療が行える環境が整ってきている。今後は多種の薬剤を病期や治療ターゲットに応じて適切に選択する必要があるが、その根拠となる診断法には近年変化が見られている。組織分類に関しては、従来の WHO 分類、2003 年 ISN/RPS 分類を経て、2018 年 ISN/RPS 改訂分類案が提示された。同案では、ループス腎炎の代表的糸球体所見について、定義の変更や明確化、名称変更などが行われた。また大きな改定として、IV 型での S/G 亜分類は撤廃され、活動性・慢性評価指標 (A・C・A/C) は、全病型で activity/chronicity index を用いた半定量的評価に変更された。これにより、ループス腎炎の糸球体および間質障害の組織学的な病勢把握の向上が期待される。ループス腎炎患者の治療方針決定に腎組織所見が大きな影響を与える一方で、腎生検はその侵襲性から経過中に頻回に施行できる検査ではない。そのため、血液や尿検体から得られ、かつループス腎炎の病期・病態をより特異的に反映する臨床診断指標 (バイオマーカー) は、ループス腎炎初発時よりも、経過中に治療抵抗性を示す場合や再燃時においても有用である。今までに数多くのループス腎炎バイオマーカーが報告されているが、我々も炎症糸球体に集簇する白血球由来するタンパクの尿中漏出に着目し、インテグリン Mac-1 の α 鎖である CD11b や免疫制御性 M2 型マクロファージ表面発現分子 CD163 が、活動性ループス腎炎の腎組織所見を反映することを報告してきた。本講演では、2018 年 ISN/RPS 改訂分類案での組織診断や、バイオマーカーと臨床所見、治療反応性、予後との関連について、我々の研究結果を含めて概説する。

S14-5

IgA 血管炎の病態と治療

¹宮崎大学血液・血管先端医療学講座, ²宮崎大学医療人育成支援センター

藤元 昭一¹, 小松 弘幸¹

IgA 血管炎は IgA 腎症と異なり, 毛細血管を標的とする全身性の疾患である。IgA 血管炎における腎症 (IgAV-N) は, 通常は全身症状 (紫斑, 関節痛, 腹痛など) の発症後数日から 1 か月内に出現することが多い。JRBR 登録データを用いた我々の横断研究では, IgAV-N は IgA 腎症と比べて, 小児 (≤18 歳) と高齢 (≥65 歳) での発症割合が高く, 腎組織所見や臨床所見も重症である傾向にあった。しかしながら, 両疾患の成因に関しては, 環境因子や遺伝的素因により血清中に増加した糖鎖不全 IgA とそれに対する抗糖鎖抗体との免疫複合体がメサンギウム領域に沈着するという同様の機序が考えられている。IgAV-N に対する治療に関しては, 組織学的重症度を加味してステロイド薬 (メチルプレドニゾロンパルス療法を含む), 扁桃摘出術, 多剤併用療法が用いられているが, 確固とした治療指針は示されていない。成人においても国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) による組織分類が利用されているが, 最近では IgA 腎症に対するオックスフォード分類の有用性も報告されている。JRBR に登録された成人 (19 歳~64 歳) 109 例, 高齢者 (≥65 歳) 46 例の予後調査では, 9 年後の腎予後は両者ともに 90% を超えていたが, SCr2 倍化率は高齢者で有意に高く, 臨床的寛解は有意に少なかった。多変量解析ではステロイドパルス療法や扁桃摘出術が腎予後改善に寄与していた。本講演では, 難治例と考えられた症例提示や文献的に示されている新たな治療法にも触れてみたい。

S15-1

MGRS 症例への治療により得られた腎組織の変化

広島大学病院腎臓内科

平塩 秀磨, 正木 崇生

monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS: 腎障害を伴う M 蛋白血症) は, 明白な多発性骨髄腫・B 細胞増殖の基準は満たさず, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS: 血液学的には意義不明の単クローン性 γ グロブリン血症) の病態において, 非悪性 B 細胞クローンから産生される単クローン性免疫グロブリンが原因となるすべての腎障害を指す概念である (Bridoux F, et al. Kidney Int. 2015)。MGRS は血液学的には治療対象ではないが, MGRS に対し M 蛋白を産生するクローン細胞を標的とした化学療法による早期治療介入が検討されるべきであるとされる (Leung N, et al. Blood. 2012)。我々は, 尿検査異常を主訴とした症例に腎生検を行い, 顕著な糸球体沈着症と血清学的, 骨髄検査にて MGUS と低補体血症を呈し, 電子顕微鏡で dense deposit disease と診断した症例に対して治療を行った。精査により, MGUS で産生されている少量の単クローン性免疫グロブリンが, 補体制御因子である Factor H に対する自己抗体として存在することが判明した。多発性骨髄腫に準じた BD (ボルテゾミブ・デキサメタゾン) 療法を行ったところ, 尿蛋白と低補体血症の改善, 治療後の腎組織の改善を確認した。本講演では本症例を中心に提示する。

S15-2

腎臓内科からみた MGRS: 常識にとらわれず次の一步を

JCHO 仙台病院腎センター

水野 真一

MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) は, M 蛋白に関与した腎障害を惹起する病態を指し, その背景には悪性腫瘍の治療適応を満たさない MGUS などの形質細胞異常症や B 細胞増殖性疾患が存在し, その血液疾患をターゲットにした治療も推奨されている。つまり MGUS は治療をしないという従来の常識を覆しつつある概念でもある。これまで M 蛋白関連疾患が腎領域で話題になるときは腎病理が主役であったが, 治療という分野にもシフトすべき時代が来たのではないかと考えられる。また質量分析などの診断技術が進んだことで, 病因蛋白や構成蛋白の特徴の解析も進むと考えられ, 将来的な治療への応用も期待される。さらに Onconeurology という新概念ができた今, 腎臓医が癌医療のチームの一員として, その新しい一步を踏み出す上で, MGRS がひとつのきっかけにもなり得るのではないかと考える。なぜなら, ほかの固形癌とは違い M 蛋白関連腎疾患は以前から腎臓病とのかかわりが深く, 癌に不慣れた腎臓医でも癌分野への一步を踏み出しやすい下地がある。また MGRS は病理医, 血液医との診療連携に役立つ新しい共通の単語であると同時にお互いの課題であるともいえる。MGRS だけではなく骨髄腫も同様に, 腎生検診断までが我々の主な役割というこれまでの流れから少し抜け出し, 積極的に治療や患者ケアにも携わり癌医療に密に触れ合うことで, 腎臓医が腎障害を伴う癌患者に寄り添う時代になればと考える。

S15-3

POEMS 症候群と TAFRO 症候群

国際医療福祉大学医学部血液内科

中世古 知昭

POEMS 症候群と TAFRO 症候群は, 全身性浮腫と胸腹水, 腎障害などを伴い, リンパ節腫脹を認める症例ではキャッスルマン病様の病理組織所見を呈することから, しばしば鑑別に難渋する全身性疾患である。POEMS 症候群はモノクローナル形質細胞増殖 (M) を伴い, 多発性骨髄腫類縁疾患に分類され, 多発神経炎 (P) による四肢麻痺, 臓器腫大 (O), 内分泌障害 (E), 体液貯留, 皮膚症状 (S) などを呈する全身性疾患である。血清 VEGF が異常高値であり, VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。モノクローナル軽鎖はほぼ全例で λ 型であり, わずか 2 種類の特定の germline 遺伝子に由来することが判明している。15-20% にキャッスルマン病を伴い, 診断基準では minor criteria の一項目とされている。近年, 多発性骨髄腫に準じた自家造血幹細胞移植やサリドマイド, ボルテゾミブなどの新規薬剤の有効性が報告され, ADL の改善と生命予後の延長が得られるようになった。一方, TAFRO 症候群は, Thrombocytopenia (血小板減少), Anasarca (全身浮腫, 胸腹水), Fever (発熱), Reticulin fibrosis (骨髄の細網線維化) または Renal insufficiency (腎機能障害), Organomegaly (臓器腫大), の頭文字をとって 2010 年に我が国の高井らによって新たに提唱された。M タンパク血症は通常伴わない。生検可能なリンパ節腫脹を伴わない例も多いが, 生検が可能であった症例のリンパ節の病理像がキャッスルマン病と類似するため, 多中心型キャッスルマン病の一亜型とするか, 独立した疾患とするか未だ論争が続いている。副腎皮質ステロイドにて初期治療が行われる例が多いが, 不応例では抗 IL-6 レセプター抗体, リツキシマブ, シクロスポリンなどが使用され, 有効例が報告されている。今回はこれら二つの疾患について, 血液内科医としての立場から病態や治療の進歩について解説する。

S15-4

多発性骨髄腫における腎障害の鑑別と治療

名古屋市立大学血液・腫瘍内科

飯田 真介

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma: MM) は形質芽細胞に由来する腫瘍で、単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) を分泌する。通常は骨髄内微小環境で増殖するが、進行に伴い骨髄非依存性となり髄外病変を形成する。CRAB と称される高カルシウム血症、腎障害 (Renal insufficiency: RI)、貧血と溶骨病変を呈する、または免疫グロブリンアミロイドーシスを合併する場合に治療適応となる。MM 患者の経過中 20-50% に血清 Cr > 2 mg/dL または eGFR < 60 mL/min/1.73 m² で定義される RI を合併し、その予後は不良である。MM に伴う RI の原因としては、Cast nephropathy (CN) が大多数を占め、続いて AL アミロイドーシス (AL) と免疫グロブリン沈着症 (MIDD) の頻度が高いが、稀に腎尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群、MM 細胞の直接浸潤などの病態も認める。高カルシウム血症に伴う腎前性腎不全や NSAID、造影剤や抗菌剤による薬剤性腎障害の鑑別も必要である。尿タンパク電気泳動 (UPEP) で Bence Jones 蛋白優位で血清遊離軽鎖値が高値の場合は CN と臨床的に判断するが、アルブミン尿が主体で血清遊離軽鎖が低値の場合には AL や MIDD を疑い皮下脂肪織生検 (吸引)、口唇、骨髄、胃粘膜生検などで AL の鑑別を行い診断が確定しない場合には腎生検が必要となる。CN に対しては初期治療としてボルテゾミブ含有レジメンを用いることで 70% 以上の RI 患者で腎奏効 (Renal response) が得られる。AL の臓器障害の改善には VGPR 以上の深い奏効を目指す。RI 患者にもメルファラン 100-140 mg/m² 投与と自家造血幹細胞移植は可能であるが、治療関連死亡が 5% 程度起こりえることに注意が必要である。

S15-5

腎アミロイドーシスをめぐる病態と診療の最前線—アミロイドーシスの新規診断体制

熊本大学病院アミロイドーシス診療センター/脳神経内科

山下 太郎

アミロイドーシスは、前駆蛋白質に対応する病型に分類され、AL アミロイドーシス (免疫グロブリン性)、AA アミロイドーシス (続発性/反応性)、Aβ2M アミロイドーシス (透析性)、遺伝性トランスサイレチン (ATTR) アミロイドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー、FAP)、野生型 ATTR アミロイドーシス (老人性全身性アミロイドーシス) などの病型がある。これらの全身性アミロイドーシスでは、多臓器障害のため多彩な症候がみられる。初発症候として、腎障害、心不全や、消化器症候、末梢神経障害などがある。アミロイドーシスの症候が多彩であることは、早期診断が困難な原因の一つとなっている。生検組織のコンゴレッド染色でアミロイドが検出されれば、免疫組織化学的検査にて沈着蛋白を同定する。しかし、アミロイドは、変性による抗原性の変化により特異抗体に偽陰性となることがあり、さらに、組織に血清蛋白質が混入すれば偽陽性反応がみられることもあり、判定が困難なことも多い。そのため診断には複数の特異抗体を用いた特異抗体パネルによる評価を要する。FAP が疑われる場合には、TTR 遺伝子検査も実施し、同時に質量分析法にて血清異型 TTR の検出も行う。近年、プロテオミクス解析法の発展により、プレパラート上の標本から、レーザーマイクロダイセクション (LMD) によりアミロイドを採取し、液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析器 (LC-MS/MS) による解析で、沈着蛋白を同定することが可能となっている。アミロイドーシスは、確定診断による疾患修飾療法が確立してきており、早期診断と、早期治療介入が重要と考えられる。当施設の熊本大学病院アミロイドーシス診療センターでは、全国からの依頼に対しアミロイドーシスの病型解析サービスを行っている。

S15-6

造血幹細胞移植後の腎障害

虎の門病院腎センター内科

澤 直樹

様々な血液疾患に対して造血幹細胞移植 (SCT) が行われる。化学療法後に造血幹細胞を輸注し生着を支持する。化学療法の強度、ドナーのレシピの関係、幹細胞のソースにより様々な種類がある。化学療法の効果に加えて、ドナーが非自己の場合、生着幹細胞の移植片対腫瘍 (GVT) が期待されるが、同時に移植片対宿主病 (GVHD) も起こす。SCT 後 100 日以内は急性腎障害 (AKI) の発症率が高い。免疫抑制剤や抗生剤など多数の薬剤が使用され、敗血症の頻度は高く、血球減少を伴うため腎生検施行は困難でその機序は不明である。AKI 発症率は化学療法の強度、ドナーのレシピの関係、幹細胞のソースにより異なる。AKI の stage が進行するにつれて死亡率も上昇する。SCT 後 100 日以降は慢性腎障害 (CKD) 発症が問題となる。SCT 後の AKI 発症や高血圧が CKD 発症危険因子と言われている。当院は 1993 年より 2019 年 9 月まで総数 2727 件、2018 年は 186 件の臍帯血移植を中心とした SCT を施行している。KDIGO criteria による AKI 累積発症率は stage 1: 91.4%, stage 2: 74.4%, stage 3: 50.0%, であり、HD 施行率は 12.5% であった。SCT 後 100 日の全生存率は no AKI: 87.1%, stage 1: 84.3%, stage 2: 60.6%, stage 3: 40.7% であった。SCT 後競合 risk を死亡とした 7 年後の CKD 累積発症率は 43.6% であった。臍帯血移植、SCT 後の AKI、血栓性微小血管症 (TMA)、糖尿病、高血圧が有意な CKD 発症危険因子であった。腎生検は 39 人に施行された主な診断は慢性 GVHD に関連する膜性腎症 11 例、TMA 6 例、尿細管障害 12 例であった。当院の Data を元に造血幹細胞移植後腎障害の概要と、腎組織の提示を行う。

S16-1

サポーター制度の概要

¹金沢医科大学腎臓内科学, ²吉祥寺あさひ病院腎臓内科
古市 賢吾¹, 安田 隆²

日本腎臓学会のサポーター制度は、あらゆる腎臓学会会員が、学会の様々な活動に、自身の意思で積極的に、意欲的に参画できる仕組みとして設立された。サポーターとしての活動に参加するための日本腎臓学会サポーターリストへの登録は、学会員であれば、だれでも可能である。登録されたサポーターは、臨床研修医のための腎臓セミナー・タスクフォース、各種試験の準備支援、腎臓学会学術集会をはじめとした国内外の学術集会でのブースサポートなど、日本腎臓学会の企画する様々な活動に、自らの希望で参加する事が可能である。サポーターとしての参加依頼は、サポーターリストに登録された会員にメールで送信される。それぞれのサポーターの興味にあった企画に参加を申し出れば良く、参加はそれぞれのサポーターの自由意思による。腎臓学会のホームページにおけるサポーター制度のページも一新され、より見やすく使いやすい形となった。2019 年末までに、376 人のサポーターが登録されており、二年間で 100 人を超える新規サポーターの登録があった。サポート依頼の企画も定期的なものから不定期なものまで毎年複数あり、それぞれのサポーターの興味に合わせて参加している。サポーター活動を通しての新たな交流の広がりや、特別な経験を積めたとの感想も多く、学会における貴重な交流の場になってきている。特に、若い学会員が、全国的な会に企画側として参加する、貴重な機会を提供するシステムとして定着してきている。繰り返しのサポート参加者も多く、活動の輪の広がりを感じさせる。一方で、サポーター数の地域格差など、問題点も明らかになってきている。本シンポジウムでは、サポーター制度の概要を紹介するとともに、より活発なサポーター制度の今後についても議論したい。

S16-2

腎臓病の克服のために～診療ガイドライン作成など複数のサポートにより得られたこと～
市立福知山市民病院腎臓内科
金森 弘志

日本腎臓学会サポーター制度が2014年4月から始まり、当時私は地元京都北部地域の病院に一人医長として赴任して4年、日常診療に振り回される毎日でしたが、何か病院外でも自分のキャリアアップとして活動できないものか…と学会HPを開いたことが契機でした。地方の一臨床医でも参加出来るように思われ、サポーターになりました。最初は、企画に参加するのにちょっとした勇気が要りました。その小さな壁を乗り越えられたのは、サポーターブースで声をかけていただいたことです。知り合いができますと背中を押された感じで、前向きに行動していくことができました。

いくつかの企画に参加させていただきました。最も多く参加させていただいたものは、腎臓学会総会や西部学術大会ブースにおける啓蒙普及活動・交流活動です。そのほか、診療ガイドライン作成や腎臓病療養指導士認定に関する試験認定小委員会などにも参加させていただきました。そのなかで、薬剤性腎障害診療ガイドライン作成では、システマティックレビューチームの一員として参画させていただきました。ガイドラインは今まで使用するばかりでしたが、作成の立場を経験させていただき大変勉強になりました。サポーターブース活動では、サポーター制度の啓蒙はもちろんですが、全国の色々な方々と知り合いになれたことが、何よりの財産と思います。

このように、腎臓病の克服という大きな目標に向け、地方の一臨床医でも自分のペースで参画でき、そこで色々な方々と交流して勉強や経験ができることが、この制度の魅力です。

S16-3

腎臓学会会員を5倍楽しむ方法—World Kidney Day 活動支援などの経験から
吉栄会病院内科
嶋 英昭

サポーター企画には魅力的なものも多く、そこには新たな出会いと学び、そしてかけがえのない経験がある。私はこれまで多くのサポーター企画に参加し、現在もサポーター支援委員として活動を続けている。今回 World Kidney Day 活動支援企画を例に、サポーターとして得られた経験や支援実態、課題などについて紹介するとともに、今後のサポーター制度に求められるもの、サポーターに求められていることは何か、自分なりの回答例を提示したい。サポーターに登録したものの活動できる時間がない、企画に参加する少しの勇気が出せない、上級医に指示されて登録してみただけ、そんな会員もいるだろう。しかし、それではもったいない。活動することで広がる世界がそこにある。己を知り、他者を知り、組織を知り、制度を知り、発展の可能性と限界を知るまで堪能してみよう。これまでのサポーター企画の中で私が最も好きな企画は何だったかと問われれば、各大会で設置されている委員会ブース支援活動と答える。COVID-19で本大会でのブース設置が可能か非常に難しい状況にあるが、制御されブースが設置されていれば必ずブースに立ち寄ってほしい。サポーターになるための条件は日本腎臓学会員であること、のみである。単なる会員であるだけでは味わえない楽しみを感じながら、腎臓病の克服のために貢献しよう。

S17-1

オーバービュー：DKD 診療の現状と課題
金沢医科大学腎臓内科学
古市 賢吾

膨大な糖尿病症例を背景に、糖尿病による腎障害は重大な健康問題である。アルブミン尿は、糖尿病例における腎障害の診断に必須の臨床所見である。また、それは、腎予後、心血管予後および生命予後に対する独立した危険因子である。しかし、近年アルブミン尿が増加しないまま腎機能が低下している症例の存在と、その病態に注目が集まっている。このような症例も含めて、糖尿病における腎障害の臨床表現型は、症例により大きく異なる。くわえて、病理学的な変化も症例により大きく異なることが明らかになってきている。さらに、糖尿病例に腎生検を施行した際に、糖尿病以外の病変が一定頻度で認められることも報告されている。このように、糖尿病による腎障害の診断は、腎生検を含めて慎重に判断する必要がある。糖尿病における腎障害に対しては、基礎疾患である糖尿病のコントロールに加えて、主にタンパク尿軽減効果と腎機能保持効果を期待したレニン・アンジオテンシン系阻害薬による治療が基本の治療として行われている。くわえて、近年 SGLT2 阻害薬による治療の有用性が明らかになり、広く臨床でも使われるようになってきている。しかしながら、治療的となる症例の最適化や、これら治療によっても残存リスクがあることが明らかになってきている。このような状況において、基礎研究から得られる病態形成機序の解明と新たな治療法の開発は、今後の治療戦略を考える上で重要である。さらに、新規薬剤による治療の取り組みも各方面で取り組みられ、その成果も期待されている。本シンポジウムでは、最新の治療の取り組みとその結果と共に、基礎研究から得られる病態形成機序の解明の試みと、新たな治療戦略の可能性についても議論したい。

S17-2

内皮および上皮細胞の恒常性破綻と糖尿病腎線維化

¹金沢医科大学糖尿病内分泌内科学、²鳥根大学内科学講座内科学第一
高垣 雄太¹、金崎 啓造²、古家 大祐¹

糖尿病腎において血管内皮細胞・尿管上皮細胞は高血糖による細胞内代謝異常・尿中に排泄された糖やアルブミンなどに常にさらされ障害を受け、恒常性が破綻する。したがって、これらの細胞の恒常性維持は糖尿病症例における腎障害に対する治療ターゲットとなる。内皮細胞および上皮細胞の恒常性破綻により誘導される腎線維化の分子機構に関してこれまでに様々な報告がある。内皮細胞の恒常性破綻に関して、transforming growth factor (TGF)- β 、炎症性サイトカイン刺激、低酸素などにより内皮細胞は間葉系マーカーを発現する細胞へと変化し(内皮-間葉細胞転換: EndMT)、細胞外基質を産生、また上皮など周囲細胞との相互作用で腎線維化プログラムを誘導することが知られている。さらに最近我々は、内皮細胞の恒常性維持に重要なオートファジー機能不全が IL-6 誘導を介した EndMT を誘導し腎線維化を惹起することを報告している。一方、障害を受けた尿管上皮においても TGF- β シグナル増強により上皮-間葉細胞転換 (EMT) が誘導されることが報告されている。我々は 1 型糖尿病マウスの尿管上皮において過剰な糖の再吸収により惹起される異常解糖系および関連した EMT 誘導が生じ、解糖系阻害薬が EMT を抑制すること、及び SGLT2 阻害薬が過剰な糖吸収を抑制し異常解糖系・EMT を抑制すること、結果的に周囲細胞の表現系にも影響を与えることを報告した。腎機能低下に直結する腎線維化は、腎臓を構成する様々な細胞の恒常性破綻の結果生じる表現系転換と周囲細胞との相互作用の結果生じる筋線維芽細胞の活性化が重要と考えられる。本演題では内皮および上皮細胞恒常性破綻が糖尿病腎線維化過程に及ぼす影響および治療ターゲットとしての可能性に関して、我々のデータも交えながら概説する。

S17-3

SGLT2 阻害薬の臨床的有用性

¹福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学, ²医療法人南昌江内科クリニック, ³一般社団法人南糖尿病臨床研究センター
川浪 大治¹, 前田 泰孝², 南昌江³

糖尿病性腎臓病は我が国の透析導入原疾患第一位であり、末期腎不全への進展抑制が喫緊の課題となっている。これまで、糖尿病性腎臓病は血糖、血圧、脂質といったリスク管理が主体であったが、SGLT2 阻害薬の登場はこの領域における新たな治療の選択肢をもたらした。SGLT2 阻害薬は血糖低下作用のみならず、その腎保護効果が注目されており、糖尿病薬物治療において極めて重要な役割を担っている。EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI58 に加え、腎アウトカムを主要エンドポイントとした CREDESCENCE 試験において SGLT2 阻害薬による腎保護効果のエビデンスが示され、クラスエフェクトであることが証明された。これらランダム化比較試験のみならず、日本を含めて実施された観察研究である CVD-REAL3 試験においても SGLT2 阻害薬による腎保護効果が示されており、リアルワールドエビデンスも構築されたと言える。我が国においては 2 型糖尿病のみならず 1 型糖尿病患者にも SGLT2 阻害薬が投与可能となり、その処方機会が広がっており、血糖管理の面において欠かすことの出来ない存在となっている。本シンポジウムでは、SGLT2 阻害薬のこれまでのエビデンスをまとめると共に、その実臨床での有用性と今後の展望について、糖尿病専門医の立場から述べたい。

S17-4

低分子量 G タンパク質シグナル異常と腎障害

東京慈恵会医科大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科
的場 圭一郎

低分子量 G タンパク質 Rho の下流分子である Rho-kinase (ROCK) は、細胞の接着や遊走、増殖など多彩な細胞機能を制御する serine/threonine kinase である。申請者はこれまで動物モデルを用いて、(1) ROCK が糖尿病の病型を問わず腎組織で活性化されていること、(2) ROCK の選択的阻害薬は糖尿病腎症の特徴的所見である尿中アルブミン排泄量の増加や糸球硬化を抑制すること、(3) 活性化された ROCK は腎糸球体の炎症機転や低酸素応答を介した硬化性変化を促進し、糖尿病腎症の発症と進展に関与していること、を報告した。糖尿病腎症の患者腎組織においても ROCK は活性化されており、少数例かつ短期間での検討ではあるが、ROCK 阻害薬は尿蛋白排泄量を減少させる。一方で、ROCK には ROCK1, ROCK2 という二つのアイソフォームが存在するが、これらは活性化に至る分子機序が異なる。全身の遺伝子欠損マウスでも異なる表現型を呈することから、各アイソフォームは独自の機能を有すると想定される。腎糸球体には ROCK2 が強く発現しており、糖尿病腎症ではその発現量が増加する。ROCK2 は糖尿病腎症におけるメサングウム領域拡大や糸球体上皮細胞のアポトーシス、血管内皮細胞での炎症機転に強く関与しており、ROCK2 特異的な治療アプローチが糖尿病腎症の進行抑制に有効である可能性がある。

S17-5

DKD 新規治療戦略としてのインクレチン関連薬への期待

秋田大学内分泌・代謝・老年内科学
藤田 浩樹

インクレチン関連薬である GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬の血糖降下作用から独立した腎保護効果が基礎研究と大規模臨床試験から報告されてきている。2 型糖尿病患者を対象とし、GLP-1 受容体作動薬の Liraglutide と Semaglutide の心血管イベントに対する安全性を検証した LEADER 試験と SUSTAIN-6 において、糖尿病性腎臓病 (DKD) ならびに腎イベントの評価も行われ、LEADER 試験では Liraglutide 投与群での複合腎アウトカムの減少、持続性 Macroalbuminuria の新規発症の抑制が示され (NEJM 2017)、SUSTAIN-6 においても Semaglutide 投与群での DKD の新規発症や悪化の抑制が報告された (NEJM 2016)。また、心血管および腎リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とし、DPP-4 阻害薬の Linagliptin の心血管および腎アウトカムを評価した CARMELINA 試験においても、Linagliptin 投与群でのアルブミン尿の進展抑制が示された (JAMA 2019)。こうしたインクレチン関連薬の腎保護効果の機序を説明し得る基礎研究からの知見も報告されてきている。我々の教室からは、(1) In situ hybridization および RT-PCR 解析でマウスの腎臓において GLP-1 受容体は糸球体係蹄壁および血管壁に局在して発現していること (Kidney Int 2014)、(2) GLP-1 受容体作動薬の投与により腎臓内で増加する GLP-1 受容体シグナルはその主要なセカンドメッセンジャーである cAMP のレベルを高めることで、高血糖状態下で増加する腎臓内酸化ストレスを減少させ、糸球体や血管を保護する役割を果たしていること (Kidney Int 2014)、(3) DPP-4 阻害薬の投与は腎臓内 GLP-1 受容体シグナルを高めるだけでなく、DPP-4 の別のターゲットであるケモカイン SDF-1 の遠位ネフロンでの発現を増加させ、これを介して尿中 Na 排泄を促進することにより糸球体高血圧を改善すること (Kidney Int 2016) などの新しい知見を報告してきた。本シンポジウムでは、上記を中心に概説させていただく。

S17-6

糖尿病性腎臓病に対する新規治療薬の開発状況～新たなエビデンス～

岡山大学病院新医療研究開発センター
四方 賢一

糖尿病性腎症の成因には、レニン・アンジオテンシン系の亢進と糸球体血行動態の変化、酸化ストレス、Advanced glycation endproducts (AGEs) の増加、ポリオール代謝の亢進、protein kinase C の活性化、TGF- β などのサイトカインの増加、炎症などの多くのメカニズムが存在し、これらのメカニズムを標的とした治療薬の開発が進められてきた。現在、糖尿病性腎症の治療薬として十分なエビデンスを持つ薬剤は、ACE 阻害薬と ARB の 2 剤のみである。その後、糖尿病性腎臓病を対象とした多くの治療薬の開発が行われているが、現時点まで承認に至った薬剤はない。しかしながら、最近、糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の臨床試験の中で、これらの薬剤が糖尿病患者において腎保護作用を示すことが報告され注目を集めた。さらに、その後 SGLT2 阻害薬による糖尿病性腎臓病を対象とした治験が行われている。また、この他にも選択的 MR 拮抗薬や Nrf2 活性化薬であるバルドキシロンメチルの治験が進行中である。本シンポジウムでは、糖尿病性腎臓病に対する治療薬として期待される薬剤とその開発状況を紹介したいと考えている。

S18-1

生体ドナー評価と、レシピエントの移植後腎機能に与える影響について

東邦大学医学部腎臓学講座
小口 英世, 酒井 謙

2018年度の臓器移植ファストブックによると、わが国の腎移植のうち88.6%が生体腎移植である。この現状をふまえ、生体ドナーの評価と移植された側のレシピエントの腎機能との関連を考えることも、生体ドナーの安全性と共に、大変重要な課題と言える。本シンポジウムは主に前者にスポットをあてて概説する。近年海外から、献腎移植におけるドナー評価と移植グラフト予後スコアで評価したKDRI, KDPIが報告され、さらに、生体腎移植においてもドナー評価をスコア化したLKDPIが報告されており、ドナー年齢(50歳以上)・肥満(BMI)・人種・喫煙・ABO不適合・HLA不一致(B及びDR)がレシピエント側のグラフトサバイバルとの関連因子として、報告がなされている。本邦においても、祖父江らがドナー腎の動脈硬化や高血圧・アルブミン尿などが短期のレシピエントの移植後腎機能に与える影響を報告している。日常臨床でドナーの術前評価を行う際にも、ドナーの肥満・高血圧・糖尿病、総腎機能、腎提供側の低腎機能など、ドナー自身の術後の腎予後、もしくはレシピエントの移植後腎機能に与える影響について、しばしばディスカッションになるケースが多い。本シンポジウムでは現時点でのエビデンスを踏まえた上で、生体ドナー評価と、移植されたレシピエント側の移植後腎機能に与える影響について概説する。

S18-2

移植腎長期生着のための移植腎機能低下要因の管理～特に非免疫学的要因について～

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
谷澤 雅彦

移植腎機能障害の原因は大きく、拒絶反応を中心とした免疫学的要因と、それ以外の非免疫学的要因に分けられる。非免疫学的要因はさらに、移植特有の合併症であるBKポリオーマ腎症、カルシニューリン阻害薬の腎毒性、再発腎炎、血栓性微小血管障害、手術に伴う外科的合併症、泌尿器科合併症、移植腎生検に伴う合併症等が挙げられる。非移植特有の合併症としては、通常の慢性腎臓病とほぼ同様で高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などのメタボリック系合併症、腎不全に伴う合併症である副甲状腺機能亢進症の遷延、代謝性アシドーシス、貧血等が挙げられる。

現在の良好な免疫抑制薬と本邦の恵まれた医療保険制度(米国では3年で公的医療制度であるMedicareが使用できなくなる)、及びきめ細かい移植外科医・移植内科医の管理等により、本邦では生体腎移植の生着率は10年85%を超えており、現在直面している最大の問題点は比較的長期経過した時点での免疫学的要因である慢性抗体型拒絶である。これについては他シンポジストが解説していただけるものと考え、本シンポジウムの大きな2本柱である「長期生着」と「腎臓内科医」という視点から、(1)腎移植患者のメタボリック系合併症と腎不全関連合併症について、腎臓内科医のすでに持っている知識の腎移植への適用とエビデンスの整理を行い、(2)腎臓内科医視点での移植特有の外科的合併症や移植腎生検に伴う合併症の診断についてお話しさせて頂く。

また、欧米を中心に移植腎廃絶および死亡のprediction scoreが国単位もしくは施設単位でのレジストリー研究から多数報告されている。これらの利点と本邦への適応の限界なども併せてお話しさせて頂く。

S18-3

時系列別にみる移植腎病理の考え方

神戸市立医療センター中央市民病院
原 重雄

限られた診断時間の中で、移植腎の病理診断はどこから見ていけばよいのだろうか。4種類(時には5種類)の染色、1切片当たり複数枚載っている硝子標本を前に、全ての切片、染色を端から端まで見て、複雑なBanff分類の細かい記述と照合し、鑑別疾患の可能性を一つひとつ探っていく作業は現実的ではなく、移植腎病理の診断を苦痛にさせる。Banff分類や拒絶反応に対する考え方がこれほど複雑になった現在、新しく学ぶには移植腎病理は高いハードルであり、そもそもどこから見るべきかの糸口が難しい。また、以前に比較すると治療法や移植腎マネジメントの進歩により、弱拡大でみた隣間に誰でもわかる苛烈な拒絶反応に遭遇することはほとんどなくなった代わりに、程度の弱い変化が増え、教科書の絵合わせどおりにはいかない場面が増えたことも、移植腎病理診断をより近づきたいものにする要因の一つと考えられる。移植腎には、移植直後のベースライン生検から各時期のプロトコル生検までの時間経過ごとに、問題となりやすい病態や遭遇する頻度の高い所見がある。まずはこれら可能性の高い選択肢に落とし込めるかどうかを考え、そうでなければ他の要因を考える。移植腎機能障害についても、移植後どの時期に生検されたかによって、まず考えるべき疾患や病態、出現する可能性の高い鑑別疾患から考えていく。これまで移植腎病理は抗体関連型拒絶反応とT細胞性拒絶反応という2大拒絶反応を、病態の観点から語ることが多かったが、本発表では移植後経過という時間軸から病理像をみて、どう考えていけばよいのかに主眼を置いた内容を予定している。移植腎病理の一つの見方として参考になれば幸いである。

S18-4

腎移植後拒絶反応に対する方策

¹名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科、²増子記念病院、³名古屋第二赤十字病院腎臓内科
平光 高久¹、二村 健太¹、後藤 憲彦¹、打田 和治²、武田 朝美³、渡井 至彦¹

移植腎長期生着を左右する原因の一つにドナー特異的HLA抗体(DSA)による抗体関連型拒絶反応があげられる。DSAには、移植前に何らかの原因で感作された既存抗体(preformed DSA)、移植後の新たにできた新生抗体(de novo DSA)がある。Preformed DSAが術前に存在している場合には、術前に十分な脱感作を行うことにより腎移植後の拒絶を予防している。腎移植後にde novo DSAが認められた場合は、最終的に慢性抗体関連型拒絶反応(CAMR)にまで悪化するリスクが高くなり、さらに、CAMRを認めた場合は移植腎予後が不良となることも示されてきた。当院ではCr上昇時、蛋白尿発現時にCAMRを疑い、DSAをチェックするほか、スクリーニングとして毎年1回DSAチェックを行っている。De novo DSA発現時には、免疫抑制剤の投与量の適正化を行うことはもとより、症例によっては腎生検を行い、血漿交換、リツキサン、IVIg等により治療を行ってきた。当院におけるpreformed DSA、de novo DSAに対する取り組みとその現状について検討を行いたい。

S18-5

腎移植後のフレイルやサルコペニアと腎臓リハビリテーション
¹関西医科大学腎泌尿器外科科学講座, ²関西医科大学附属病院腎センター, ³関西医科大学附属病院健康科学センター
 矢西 正明¹, 小糸 悠也¹, 塚口 裕康², 木村 穰³, 木下 秀文¹, 松田 公志¹

一般高齢者において社会的・身体的な機能を維持すること、いわゆる健康寿命を延ばすために、近年フレイルやサルコペニアといった概念が提唱されその重要性が指摘されている。腎移植患者は一定期間の末期腎不全期を経て、腎移植を受けることでCKD 保存期へ戻るという複雑な経緯をたどっており、ステロイドをはじめとする免疫抑制剤の長期内服や糖尿病など生活習慣病を有することも多く、献腎移植患者の場合に至っては長期に渡る透析期間など個々に様々な課題を有しており、腎移植患者にとってフレイルやサルコペニアへの対策はより重要であると考えている。我々の検討では保存期腎移植患者はサルコペニアやフレイルの有病率が高く、関連因子としては年齢以外に移植前透析期間や低い身体活動量があげられる。更に移植後6ヵ月・12ヵ月目の筋肉量評価では、移植前と比較して骨格筋量は低下しその後もなかなか回復していないことがわかった。つまり腎移植を受け末期腎不全から離脱するだけでは骨格筋に好影響を与えるには弱く、生活習慣や運動習慣の改善がなければ筋肉量は回復しないことがわかった。そこで当施設では腎臓リハビリテーションに力を入れており、移植前にCPX（心肺運動負荷試験）を含めた運動耐用能や筋力の評価を行い、移植直後より身体活動量を上げる運動指導と、ビタミンD 摂取などの食事指導で介入療法を行っており一定の効果を得られている。しかし、エビデンスの不足や患者のモチベーション維持など腎移植患者への腎臓リハビリテーションはまだ課題が多くこれからの発展が期待される。

S18-6

移植後のCKD-MBD および貧血の管理に対して腎臓内科医ができること
¹兵庫県立西宮病院腎疾患総合医療センター・腎臓内科, ²兵庫県立西宮病院腎疾患総合医療センター・泌尿器科
 藤井 直彦¹, 米本 佐代子¹, 山中 和明², 岸川 英史²

術後安定期の腎移植患者を腎臓内科医がフォローするという診療パターンは、緩徐ながら着実に本邦で広がっているが、依然として腎代替療法（RRT）に占める腎移植の割合は国際的に見て極めて低い状態が続いている。腎移植患者を診る腎臓内科医が増えれば、その病態が他疾患で免疫抑制剤を服用している保存期腎不全患者と似ることが解り、移植に対する過度な苦手意識は減り、患者に腎移植という選択肢を提示する機会をもっと増えるかもしれない。しかしながら、その類似点に気づくと同時に一般の保存期CKD 患者と大きく異なる点についても把握しておかなければ真に移植患者を診ていることにはならない。

近年、ガイドラインの拡充によりCKD-MBD や貧血の管理はより一般化され、専門医でなくとも大きく間違った対応をする危険は少なくなったが、エビデンスが不足している腎移植領域においては、最新のガイドラインでも十分な指標を指し示すことができていない。このような場合、対象となる病態の本質を理解し、類似の病態との共通点・相違点をきちんと把握することで、ガイドラインで示されていない部分にある程度類推・補完することができるかもしれない。CKD-MBD に対する新規薬剤や腎性貧血に対するHIF-PH 阻害剤の登場が、今後、腎移植医療にどのような影響を与えるかについて触れながら、長期移植患者における合併症管理について再考したい。

S20-1

HIF-PHD を介した低酸素感知・応答システムの制御機構
 早稲田大学理工学術院
 合田 亘人

2019年10月に発表されたノーベル医学生理学賞は、細胞における低酸素の感知・応答システムに関する研究に貢献した研究者に贈られた。低酸素とは、酸素の供給と消費のバランスが破綻することで生じるストレス環境である。低酸素環境は、がんや虚血性疾患に代表される疾患だけで認められる訳ではなく、個体発生過程や正常な組織・臓器においても恒常的に存在する。このストレス応答の中心分子が転写因子Hypoxia inducible factor (HIF) である。HIFs は α と β の2つのサブユニットからなる転写因子で、酸素感受性を示す α サブユニット(HIF α)が主にHIFsの転写活性化能を司る。一方、HIFsの酸素応答性を上位で制御している細胞内酸素センサー分子が、プロリン水酸化酵素(prolyl hydroxylase domain-containing protein, PHD)である。PHDは酸素を基質としてHIF α の特定のプロリン残基を水酸化することで、HIFsの転写活性化能を制御する。本講演では、HIF-PHDを介した低酸素感受・応答システムの分子機構について概説する。また、我々がこれまでにHIF α s 遺伝子欠損マウスを用いて蓄積してきたHIFsの病態生理作用、特に代謝制御における役割について、さまざまな知見を交えながら紹介する。

S20-2

EPO産生能を喪失した障害腎でのHIF-PHD阻害薬によるEPO産生誘導機構
 東北大学
 鈴木 教郎

EPO産生は腎尿細管間質の線維芽細胞「REP細胞」が担っており、貧血などによる低酸素ストレスは転写因子HIF2 α の活性化を介してREP細胞のEPO遺伝子発現を誘導する。REP細胞では、低酸素センサー分子であるPHD因子群のなかでも主にPHD2が機能しており、通常酸素環境下ではHIF2 α を分解に導くが、低酸素ストレスはPHDを不活性化し、HIF2 α の活性化を引き起こす。EPO遺伝子以外にも低酸素誘導性遺伝子は多数あり、そのほとんどはPHD因子群の不活性化によるHIF転写因子群の脱分解(脱抑制)によって発現制御されている。HIF-PHD阻害薬はPHD因子群を不活性化するため、EPO産生不全による貧血をEPO補充によって治療するESAと異なり、数多くのHIF標的遺伝子を発現誘導し、赤血球造血促進の他にも様々な作用を示す可能性がある。また、腎臓は腎障害によって低酸素状態に陥るうえに、腎性貧血は酸素供給を低下させることから、障害腎ではPHD因子群が不活性化されていると考えられる。さらに、腎障害が進行するとREP細胞のHIF2 α およびEPOの遺伝子領域がDNAメチル化され、発現が鎮静化されるため、HIF-PHD阻害薬が無効となることがわかっている。このように、HIF-PHD阻害薬が病態低酸素状態の障害腎のREP細胞でEPO産生を特異的に誘導する機構には不明な点が多く残されている。これらの疑問を解明するためにマウスを用いて行った研究の成果を紹介する。

S20-3

HIF-PHD 阻害薬の腎臓への影響について

東京大学腎臓・内分泌内科
田中 哲洋

本邦で昨年、新規腎性貧血治療薬である HIF-PHD 阻害薬が製造販売承認を取得した。本薬剤は低酸素誘導因子 HIF を安定化して内在性のエリスロポエチン (EPO) 産生を高めることで赤血球造血を促進する。一方で HIF は EPO 以外にも細胞の低酸素応答に関与する 100~200 の遺伝子群の発現を協調的に誘導することから、虚血・低酸素を背景に有する臓器障害に対して様々な影響を及ぼす可能性がある。HIF の活性化が虚血性腎障害を軽減させる効果については、これまで実験 AKI モデルにおいて多数報告されてきた。一方で CKD モデルにおける知見は限定的である。糖尿病性腎臓病 (DKD) は末期腎不全に至る原疾患の中で最も割合が高い。DKD の腎臓は尿細管酸素消費の亢進やミトコンドリア脱共役、尿細管周囲毛細血管網の脱落などによって低酸素状態にあるが、本疾患モデルに HIF-PHD 阻害薬を投与したところ糖・脂質代謝が改善し、糸球体での MCP-1 産生が低下してマクロファージ浸潤が抑制され、アルブミン尿が減少した。また、実験 DKD の病初期において HIF-PHD 阻害薬は腎臓における脂質・アミノ酸代謝の過剰な活性化を抑制し、解糖系や TCA 回路の中間代謝物、酸化型グルタチオンの蓄積を解消し、糸球体肥大を改善した。これらの知見は HIF の活性化が DKD の治療手段となり得ることを示唆するが、一方で持続的な HIF の活性化は腎線維化を増悪させたり、多発性嚢胞腎の病態を進行させる負の側面も報告されている。HIF の活性化が CKD 及ぼす影響は、実薬による全身性の多面的影響によって規定され、対象疾患や病期によっても異なるものと推測される。ヒト臨床においては、2019 年のアメリカ腎臓学会で HIF-PHD 阻害薬 roxadustat を用いたランダム化比較試験の統合解析結果が報告された。実薬投与群ではプラセボに対して eGFR の経時的な低下が有意に抑制されていたことから、HIF-PHD 阻害薬の腎保護効果に関心が寄せられている。

S20-4

HIF-PH 阻害剤—低酸素応答が個体を与える影響—

群馬大学大学院医学系研究科生化学講座
南嶋 洋司

慢性腎臓病 (CKD) 患者などの腎機能が低下した症例においては、腎における造血ホルモンエリスロポエチン (EPO) の産生減少による腎性貧血が問題となる。腎性貧血に対しては EPO 補充療法が施行されてきたが、副作用・医療コスト・内服薬ではなく注射製剤しか存在しないなどの問題から、代替療法が模索されていた。成人では EPO は主に腎臓で産生されるが胎生期には肝臓で産生される。そこで、腎機能が低下して EPO の産生が低下した患者においても、胎生期には EPO を産生していた肝細胞にもう一度 EPO を産生させることが出来れば、腎性貧血の治療に繋がるのではないかと考えた。EPO は転写因子 HIF2 α によって誘導されるのだが、その HIF2 α の蛋白発現量は酸素濃度センサー分子であるプロリン水酸化酵素 PHD1/2/3 によって負に制御されている。動物実験の結果から、肝臓において PHD1/2/3 の酵素活性を阻害すれば、正常酸素濃度下においても成体の肝細胞において HIF2 α の発現量が上昇して再び EPO が産生されることが明らかとなり、HIF-PH 阻害剤が腎性貧血の EPO 製剤に替わる治療薬として開発・承認されるに至った訳だが、動物実験の結果から慢性的な低酸素応答の活性化は拡張型心筋症に酷似した心不全や脂肪変性を誘発することも判明している。そこで、今回は、HIF-PH 阻害剤投与によって低酸素応答を活性化した結果、生体に生じうる反応について考察したいと思う。

S20-5

HIF-PHD 阻害薬の臨床試験における効果について

名古屋市立大学腎臓内科
濱野 高行

HIF-PHD 阻害薬の Roxadustat は早くも透析患者の腎性貧血治療のために日常臨床で使われている。炎症状態が高い状態でも著しい効果があることは既報の通りだと実感できよう。ただ他の HIF 安定化薬と違って、この薬剤の治験では鉄投与が 24 週まで原則禁じられ、ESA 未治療患者においてはフェリチン < 30 ng/mL あるいは、TSAT < 5% で医師の判断で鉄使用が可能というガイドラインから逸脱した基準のため、ほとんどの医師が鉄欠乏を放置した結果となっている。そのため添付文書で書かれた切り替え用量を使うと、フェリチンが高い症例では、Hb のオーバーシュートが見られることもあり、注意を要する。また鉄欠乏が脳梗塞や心筋梗塞の原因になることが健常人で報告されていることを考えると、この薬剤で血栓症が多かったのは、この鉄を使わないプロトコールのためである可能性もある。HIF 安定化薬は、一般には hepcidin が抑制されることで鉄の囲い込みが改善され、生理的 EPO 濃度を実現することで、貧血が改善する。しかし、すべての薬剤でフェリチンが低下し、TSAT が上昇するかというところではない。これは、治験によって鉄の併用投与の基準が違いうこと、造血の強さが違うので鉄消費の程度が違うこと、hepcidin の抑制度が違うことに起因する。また LDL が低下する薬剤もあるが、この程度においても薬剤間の差が大きく、造血にはあきらめない HIF-1 に対する作用の違いを感じさせる。また安全性に関しては、この薬剤が程度の差はあれ VEGF を上昇させることから、黄斑浮腫や糖尿病性網膜症における眼底出血などの眼に対する影響が気になるが、現在のところ、プラセボ群との明瞭な差は出ていない。また癌に関しても長期の安全性は不明であるが、ESA 高用量でも、癌発生が増えることを忘れてはならない。講演までに明らかになったデータをもとに薬剤間の差にもできるだけ触れてみたい。

S21-1

CEN/CEN, JJN の編集方針と査読の流れ

杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科
要 伸也

日本腎臓学会では、基礎・臨床に及ぶ幅広い腎臓学の情報交換の場を提供する目的で、2つの英文誌 (CEN: Clinical and Experimental Nephrology, CEN Case Reports) と和文誌 (日本腎臓学会誌 Japanese Journal of Nephrology; JJN) を発行している。基本方針は、これら学会誌の充実と国際誌としての地位向上を図り、学会および学会員の発展に寄与することである。そのためには、編集者と査読者による厳正な査読 (Peer review) システムと国際情報発信の強化が必要となる。英文誌の Associate Editor は編集委員会委員を兼ね、査読のみならず学会誌の運営にも参加している。近年、投稿数は順調に伸びており、2019 年から年間 CEN 12 号、CENC 4 号に増刊されたことにより、さらなる増加が見込まれる。2018 年には CENC が Medline 掲載となった。本講演では、編集委員会の活動方針と取り組みの現状についてご紹介し、CEN/CENC における査読の流れについて概説する。皆様からのご投稿を心よりお待ちしております。

S21-2

査読の心得と査読方法の実際

新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学
後藤 眞

日本腎臓学会では、Clinical and Experimental Nephrology (CEN), CEN Case Report, 日本腎臓学会誌を出版しているが、これら学会誌への投稿論文は学会査読委員により査読を受ける。学術誌の価値は査読の質によって向上するとも言われ、また研究者はすべて、査読を受け、査読を行う機会を有する。日本腎臓学会編集委員会では、CEN および CEN Case Report の国際的な位置づけを向上させるために国際情報発信を強化しており、その中で査読体制の充実は重要な役割を果たしている。査読は、投稿論文の技術的な適格・妥当性および新規性の両面を客観的に評価し、科学的な文献を強固なものにする基盤を形成する。査読は、論文の改善を手助けするだけでなく、査読に必要とされる批判的な思考は研究者自身にとってもメリットがある。一般的には、以前の報告と比較して概念的な進歩があったかどうかの概要、その論文の優位性と弱点について、図の質・表現、統計学的手法の妥当性、などに対して評価が行われる。日本腎臓学会編集委員会では Springer 社「How to peer review」をもとに査読マニュアルを作成した。本発表ではその内容に基づき概説する。

S21-3

医学論文の書き方

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
久米 真司

医師は日常診療での多くの症例経験を通じて医師としての技量を伸ばし、研究者は自らの仮説を証明するためにいつ見えるかわからない光を求め日々地道な研究生活を送っている。我々がこのような日々の生活を通じて得た経験や成果を世界に発信することで、同じような病状に悩む患者さんを一人救うことができるかもしれない、あるいは、行き詰まった研究者に何か新しいヒントを与え、その後の大きな科学の発展に寄与することができるかもしれない。このように、我々の日々の生活の中に潜む小さな光には、その後の大きな成果につながる第一歩となる可能性が常に秘められている。この小さな光を大きな成果につなげるには、世界中にその可能性を発信する必要がある、その一つの方法が論文発表である。このような論文発表の重要性は多くの方々を理解しているものの、日々の日常診療や多くの業務の多忙さが、論文作成への大きな障害となることも多い。そのような環境の中で投稿した論文が「Accept」された際には大きな喜びを感じることができ、「Reject」の一文字にはこの上ない失墜感を覚えることになる。同じ材料を持ってしても、その表現方法一つで、読者の印象は大きく変わっていく。本講演では、演者のこれまでの執筆活動や査読経験を元に、医学論文の書き方について私見を元に議論させていただく。

S22-1

腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) 2019 年次報告と経過報告

¹岡山大学, ²日本医科大学, ³東北大学
杉山 齊¹, 清水 章², 佐藤 博³

日本腎生検レジストリー J-RBR (Japan Renal Biopsy Registry) は、わが国に腎生検に関する全国調査システムが存在しないことを背景にして、腎病理診断標準化委員会において、UMIN-INDICE を利用して全国 24 施設が協力し 2007 年 8 月より登録が開始された。日本の腎生検登録を目標に (Nationwide)、インターネットを利用した (Web-based)、前向き (Prospective) の登録システムである。日本腎臓病総合レジストリー J-KDR (Japan Kidney Disease Registry) は、J-RBR を包含して非腎生検症例も含めた登録システムであり、2009 年 1 月より学会の評議員施設に呼びかけを行い開始された。2019 年 12 月末現在、参加 144 施設、累積 49,163 例の登録がある。

J-RBR/J-KDR は、年次登録 (横断研究、一次研究) を行うと同時に、経年的な連続調査による独立した各個研究 (縦断研究、二次研究) を行うことが可能な前向きコホート研究システムである。年次報告の内容は、CEN に公表、あるいは腎臓病総合レジストリーレポート一覧として腎臓学会ホームページで会員に公開されている。二次研究において予後調査が進行中であり、2011 年より開始した公募研究では、通算 25 研究が採択され、学術総会あるいは ASN 等で発表されている。これまでに 19 研究論文が CEN あるいは国際誌に掲載され、数報が投稿中の状況にある。

2018 年 1 月開始の新登録フォームでは、臨床診断と最終診断 (主病名) の登録項目に変更され、一次登録で病理詳細分類の登録が可能となった。また、研究計画が 2028 年末まで延長され、バーチャルスライドの登録が可能となっている。本発表では 2019 年に登録された J-RBR/J-KDR 症例の臨床診断、疾患分類を中心に、2020 年上半期の登録状況、累積登録数と新規登録数推移、腎臓病総合レジストリーに関するデータ管理および利用規定、二次研究と公募研究の状況、今後の課題等を含めて発表を行う。

S22-2

J-RBR 登録症例におけるわが国のファブリー病関連腎症の実態調査

¹久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門, ²旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野, ³神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科

那須 誠¹, 中川 直樹², 原 重雄³, 深水 圭¹

【目的】ファブリー病は X 連鎖性遺伝形式をとる難病疾患であり、現在 800 人程度の患者が酵素補充療法を受けている。しかしながら、わが国におけるファブリー病関連腎症に関する観察研究の報告は少ない。そこで J-RBR 登録症例からファブリー病関連腎疾患症例を抽出し、これらのデータ解析を行うことでわが国におけるファブリー病の疫学研究の基盤としたい。【方法】対象は 2007 年 7 月から 2018 年 1 月の期間に J-RBR に登録された 41,039 症例。ファブリー病の診断および疑いのある症例を抽出し、腎生検時の臨床所見を解析する。【結果】ファブリー病の診断症例 30 例と疑い症例 2 例を合わせた 32 例 (0.078%) が抽出された。性別は男性 22 症例、女性 10 症例、年齢は 13 歳~72 歳、男性平均 43.2±16.6 歳、女性平均 46.5±10.4 歳、18 歳未満は男性 2 例 (6.25%) であった。尿蛋白は 0.82±0.67 g/日、推定で 1.12±1.23 g/gCr, eGFR は 62.6±38.0 ml/min/1.73 m²、血清アルブミンは 3.83±0.81 g/dL、血清コレステロールは 201.1±40.9 mg/dL であった。血圧は全体で収縮期血圧 (SBP) 126.8±16.9 mmHg、拡張期血圧 (DBP) 76.4±12.6 mmHg、降圧薬無投与例で SBP 116.3±8.4 mmHg、DBP 72.7±9.7 mmHg、降圧薬投与例で SBP 128.3±13.7 mmHg、DBP 75.4±11.8 mmHg であった。糖尿病合併症例は 3 例 (9.37%) であり、HbA1c は 6.80±0.85% であった。eGFR と尿蛋白に相関は認めなかった (P=0.34)。【まとめ】今回の J-RBR データを用いた解析から、生検例は腎機能が比較的保たれており、尿蛋白量も 1 g/日未満と軽微な症例が多かった。男性患者は全年齢層から生検が行われていたが、女性は中年以降のみであった。ヘテロ型では残存酵素があるため腎障害が顕在化しにくいことが示唆された。

S22-3

J-RBR を利用したわが国の腎性 AKI の臨床像および組織所見の検討

¹札幌医科大学循環器腎臓代謝内分泌内科, ²慶應義塾大学病理学教室, ³奈良県立医科大学腎臓内科学
茂庭 仁人¹, 田中 希尚¹, 後町 結¹, 橋口 明典², 鶴屋 和彦³, 三浦 哲嗣¹

【背景】腎性 AKI は病理所見により治療法が異なる場合があり腎生検の適応となるが, 本邦におけるその実態は明らかではない。【方法】2007 年 1 月~2018 年 1 月までに日本腎臓学会腎病理レジストリー (J-RBR) に登録された症例のうち (1) 臨床診断が急性腎不全 (AKI) と薬剤性腎障害 (DIN), (2) 病理組織診断 2 (病型診断, 病診 2) が急性間質性腎疾患 (AIN), 急性尿細管壊死 (ATN) のものを抽出し, 移植腎は除外して解析した。【結果】全登録症例 38,351 名のうち, AKI, DIN は 381 名, 232 名, 病診 2 が AIN, ATN のものは 589 名, 110 名であった。AKI の病理組織診断 1 (病因診断, 病診 1) はその他 (備考入力) 272 名, 高血圧性腎硬化症 25 名, 原発性糸球体疾患 (CGN) 24 名の順で, 病診 2 は AIN 127 名, ATN 61 名, 慢性間質性腎疾患 (CIN) 28 名の順であった。DIN の病診 1 はその他 196 名, CGN 10 名, IgA 腎症 8 名の順で, 病診 2 は AIN 91 名, CIN 51 名, その他 31 名の順であった。AIN の臨床診断は AKI 127 名, DIN 80 名, 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 74 名の順で, 病診 1 はその他 501 名, MPO-ANCA 陽性腎炎 26 名, 感染関連腎症 12 名の順であった。ATN の臨床診断は AKI 61 名, DIN 10 名, RPGN 10 名の順で, 病診 1 はその他 89 名, CGN 5 名, 感染関連腎症 3 名の順であった。AIN は ATN と比較し, 男性の割合 (48 vs 66%), 尿蛋白・尿潜血の半定量, 血清 Cre (3.2 vs 5.4 mg/dl), 血圧が有意に低く, eGFR (25.7 vs 20.2 ml/min/1.73 m²), 血清総蛋白 (7.3 vs 6.2 g/dl), 血清 Alb (3.5 vs 3.1 g/dl), HbA1c (6.1 vs 5.6%) は有意に高かった。【まとめ】腎生検に占める AKI の割合は 1.0% と少ない。その中で AIN の割合が多く, ATN は少ないがより重篤な腎障害例で生検が施行されていると考えられた。AKI での AIN は 33% と, DIN での割合 (39%) に近かった。

S22-4

日本腎臓病総合レジストリーにおける小児と AYA 世代についての臨床像と病理所見の検討

¹徳島大学病院小児科, ²東京女子医科大学病院腎臓小児科
漆原 真樹¹, 服部 元史²

日本腎臓病レジストリーでは登録されたデータベースをもとに成人例については多くの解析が行われてきたが, 小児例に関しての詳細な説明はまだ行われていない。そこで, 腎臓病総合レジストリーに登録された小児と AYA 世代症例についてそれぞれの臨床診断および病理診断を解析し比較検討してみることにした。2007 年 7 月から 2018 年 1 月にかけて腎臓病総合レジストリーに登録された小児例 (15 歳以下, 3685 例) と AYA 世代 (15 歳から 30 歳, 6669 例) を抽出し, 疾病構成や病理組織診断所見の疫学について解析を行った。臨床診断におけるネフローゼ症候群の登録は小児で全体の 31.3% であったのに対して AYA 世代では 16.4% に低下していた。一方, 病因分類での IgA 腎症の登録は AYA 世代が 48.2% に対して小児は 26.0% と少なかった。ネフローゼ症候群の病型分類は 5 歳ごとの年齢層別では 0-5 歳は微小糸球体変化が 79.6% と最も多く, 年齢が進むとその割合は小さくなり 26-30 歳では 45.2% になっていた。さらに IgA 腎症の病型分類ではいずれもメサンギウム増殖性糸球体腎炎が 90% 以上を占めていたが小児では微小糸球体変化が 5.3% みられ, AYA 世代では 2.0% のみであった。今回の解析で小児と AYA 世代では臨床像と病理所見の特徴に違いがあることが判明した。今後はこれらの年齢層における腎臓病の実態が明らかになることが期待される。

S22-5

原発性糸球体腎炎における発症・病勢の季節性変動

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²福岡大学病理部・病理診断科, ³金沢医科大学腎臓内科, ⁴JR 仙台病院院長
神崎 剛¹, 坪井 伸夫¹, 上杉 憲子², 古市 賢吾³, 佐藤 博⁴, 横尾 隆¹

【背景】原発性糸球体疾患の発症には何らかの液性因子や組織因子が関わりとされている。その病態に影響を与える外的要因として, 主に感染症とアレルギー性疾患が挙げられている。しかし, これらの発症と関連の深い季節要因と, 原発性糸球体腎炎の発症や病勢との関係に関する報告は少ない。そこで本研究は日本腎臓学会腎臓病総合レジストリー (J-RBR) を利用することで本邦における原発性糸球体腎炎の発症・病勢の季節性変動 (腎生検日を基準とした) を解析し, 外的要因と関連の深い季節と各種糸球体腎炎の関連を明らかにする事を目的とした。【方法】本研究は 2007 年より J-RBR に登録されている原発性糸球体腎炎 (1. IgA 腎症 (IgAN), 2. 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS), 3. 膜性腎症 (MN), 4. 感染後急性糸球体腎炎 (PIAGN)) 患者データより, 必要な臨床・病理所見項目を抽出し, 後ろ向きに調査した。【結果】解析対象は 17,300 症例。季節毎の解析では表に示す結果が得られた。【考察】年齢, 腎機能, 平均血圧, 疾患による季節性の相違が認められた。今後は, 疾患別による解析を加え, 季節と各種糸球体腎炎の関連性について再検討を行う。

	Overall	Spring	Summer	Autumn	Winter	p-value
N(%)	17,300	4,157(24.0)	5,145(29.7)	3,945(22.8)	4,053(23.4)	
Age(SD)	43.1(21.2)	42.4(20.8)	42.6(21.2)	42.6(21.0)	44.9(21.6)	<0.001
Male(%)	9,279(53.6)	2,272(54.7)	2,749(53.4)	2,072(52.5)	2,186(53.9)	0.268
eGFR(SD)	75.3(31.0)	75.6(29.4)	76.0(30.4)	77.1(31.5)	72.2(32.7)	<0.001
MAP(SD)	94.9(49.8)	91.0(17.1)	91.9(27.6)	100.8(78.3)	97.9(59.8)	<0.001
IgAN(%)	11,307	2,695(23.8)	3,491(30.9)	2,512(22.2)	2,609(23.1)	<0.001
MCNS(%)	2,851	701(24.6)	859(30.1)	656(23.0)	635(22.3)	
MN(%)	2,977	722(24.3)	755(25.4)	742(24.9)	758(25.5)	
PIAGN(%)	165	39(23.6)	40(24.2)	35(21.2)	51(30.9)	

S22-6

日本腎生検レジストリーにおける急速進行性糸球体腎炎の臨床・病理学的特徴の検討

¹岡山大学病院医療情報部, ²岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学
森永 裕士¹, 杉山 齊²

RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) は, 世界保健機構 (WHO) 1995 年分類により「急性あるいは潜在性に発症する血尿, 蛋白尿, 貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される。腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群と定義され, 多彩な腎疾患を含んでいる。

2007 年より開始された日本腎生検レジストリー (J-RBR) では, 当初より臨床診断のカテゴリとして「急速進行性腎炎症候群」が設定され, 例年 6% 前後の症例が RPGN として登録されている。2018 年に登録フォームが変更されるまでの間, 臨床診断とともに病理組織分類として病因診断, 病型診断, および各種臨床データが登録された。今回は 2007 年~2017 年登録症例のデータベースを解析に使用した。

2007 年から 2017 年までに登録された 2,000 例余りの RPGN 症例のうち約半数が ANCA 関連腎炎であり, 抗 GBM 抗体型腎炎は約 5% である。病型診断として半月体形成性壊死性糸球体腎炎は 6 割を超える。CKD 重症度分類において赤に該当する症例が 9 割を超えており, 腎機能予後, 生命予後に関して高リスク群である。

一方, 半月体形成性壊死性糸球体腎炎のうちおよそ 3 割は非 RPGN であり, RPGN 症例の方が高齢かつ eGFR が低値である。また, RPGN に分類されない症例においても ANCA 陽性腎炎や抗 GBM 抗体型腎炎の症例が散見される。

本研究により, わが国の腎生検例における RPGN の臨床・病理学的特徴が明らかとなることを期待される。

S23-1

ハルペリンの哲学を学ぶ～AG 正常の代謝性アシドーシスの症例を通して～

慶應義塾大学医学教育統轄センター

門川 俊明

米国の電解質の教科書でよく使われているものには、ローズらの書いた「Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorder」と、ハルペリンらが書いた「Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach」がある。後者は、より病態生理に基づき、独自の哲学で電解質、酸塩基平衡異常を解説している。初学者には、難解であるが、掲載された症例を通して考えることによって、より病態生理を深く理解できる。今回は、ハルペリンらの教科書に掲載されているアニオンギャップ (AG) 正常の代謝性アシドーシスの症例を取り上げ、ハルペリンらの哲学を理解することを目的とする。AG 正常の代謝性アシドーシスでは、アルカリを失う場所が消化管などの腎臓外の場合か、腎臓 (尿細管性アシドーシス) かを判断する。ハルペリンらは、AG 正常の代謝性アシドーシスでは、尿 NH_4^+ 排泄量の推定、尿 pH、アルカリ尿の P_{CO_2} などを使って、病態を考察する。

S23-2

ナトリウム・水代謝異常 臨床に役立つ腎生理

滋賀医科大学総合内科学講座・東近江総合医療センター

杉本 俊郎

ナトリウム代謝異常は体液量・循環血漿量の異常、水代謝異常は血清ナトリウム濃度・血漿浸透圧の異常を引き起こし、臨床の現場でもっとも多く遭遇する水・電解質代謝異常の一つである。私は、簡単な腎生理学の知識を用いることで、これらの代謝異常の成因の解明や適正な治療に選択が可能であると考え、診療や研修医の教育を行なっている。本講演では、うっ血性心不全治療におけるループ利尿薬の適正使用、低ナトリウム血症例の一例を提示し、臨床に役立つ腎生理の考え方について解説したい。

S23-3

腎生理から考えるカリウム代謝異常の臨床的意義

¹熊本大学病院地域医療連携ネットワーク実践学寄附講座、²熊本大学腎臓内科学泉 裕一郎¹、向山 政志²

血漿カリウム (K^+) 値の異常はしばしば認めるが、致死的不整脈などに重篤な合併症を引き起こすため、その管理は重要である。食事により体内に取り込まれた K^+ は細胞内に多く貯蔵され、余剰分は尿中に排泄される。尿中への K^+ 排泄は、主に血漿 K^+ 値の上昇により分泌されるアルドステロンに依るとされる。古典的には、尿中ナトリウム (Na^+) 再吸収、酸 (H^+) 排泄もアルドステロン作用に依存するが、 K^+ 代謝と相まってどのように調節されるか十分に分かっていない。近年、血漿 K^+ が遠位尿細管や集合尿細管を刺激し、尿中 K^+ 排泄と共に Na^+ 再吸収と H^+ 排泄にも作用する詳細な機序が明らかとなってきた。たとえば、遠位尿細管の Na^+/Cl^- 共輸送体 (NCC) と集合尿細管の上皮型 Na チャネル (ENaC) を介した尿中 Na^+ 再吸収は血漿 K^+ により調節される。すなわち、血漿 K^+ 値が上昇すると、NCC を介した電気中性的 Na^+ 再吸収が抑制される。すると、集合尿細管に流れ込む Na^+ 濃度が上昇し、ENaC を介した起電的 Na^+ 再吸収の増加に伴い、尿中 K^+ 排泄が促進される。また、血漿 K^+ 値の上昇は、集合尿細管の H^+ 輸送体 (H^+-ATPase) やアンモニア輸送体 (Rhcg) の発現を抑制し、尿酸排泄を阻害する。アルドステロンと反するこの作用は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬が多用される現在、代謝性アシドーシスと高カリウム血症の悪循環の一因と考えられる。さらに、体液量減少に反応して分泌されるアンジオテンシンが Na^+ と K^+ 、 H^+ の統合的な調節に貢献する。血清 K^+ 値の異常は、このような体液恒常性維持の障害を反映しており、病態生理を意識して積極的に治療介入することで、より良い疾患管理が期待できると考える。最近の知見をもとに、私たちが腎疾患の治療で遭遇するカリウム代謝異常の病態生理や治療について再考する。

S23-4

見逃してはいけない代謝性アシドーシス

愛知医科大学

山口 真

“代謝性アシドーシス” は、日常臨床で遭遇する頻度の高い病態であり、見逃してはならない急性疾患が多く含まれる。“代謝性アシドーシス” を呈した患者さんを目の前にした際、患者さんの臨床的背景と“代謝性アシドーシス” との関連性について、矛盾ない解釈ができるかどうか、原因診断の鍵となる。そのためには、“代謝性アシドーシス” の発生機序を理解し、典型的な臨床場面をパターン認識することが重要である。本セッションでは、実際の症例をもとに、見逃してはならない“代謝性アシドーシス” のポイントを挙げ、明日の臨床に活かせる一助となれば幸いである。

S23-5

気をつけるべき薬剤

川崎幸病院
塚原 知樹

電解質異常を起こす薬剤は多数あり、今後も増えていくから、腎臓内科医はこれらの知識をアップデートし続けなければならない。しかし、実際に臨床で求められるのは判断だ。

原因の薬剤を同定して中止するだけで済むなら話は簡単であるが、その場合には薬剤が本来意図した治療効果が得られないことになる。

いっぽう、本来意図した治療効果を優先して薬剤を継続する場合、電解質異常を別の方法で解決しなければならないが、その選択肢は限られている(補充・制限など)。

こうしたジレンマに対して、腎臓内科医としてベストな判断を下すために必要なことは何だろうか。本講演が、それについて考える機会となれば幸いである。

ES-1

Overview : MR 関連高血圧および臓器障害

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
柴田 洋孝

高血圧の診断治療法の進歩や高血圧治療ガイドラインの策定にもかかわらず、わが国の脳心血管病による死亡者数に最も寄与するリスク因子は高血圧である。このような高血圧治療における矛盾(Hypertension paradox)の原因の一つにミネラルコルチコイド受容体(MR)の活性化による高血圧の病態が考えられ、私たちは「MR 関連高血圧」という新しい病態を提唱し(Am J Hypertens 2012)、発症メカニズムや背景因子との関係を解明する研究を進めている。

MR はリガンド依存性転写因子であり、アルドステロンまたはコルチゾールが結合すると細胞質から核内に移行し、標的遺伝子に結合して mRNA への転写が活性化される。したがって、リガンド濃度が上昇すると MR 活性化が促進されるが、リガンド濃度が正常でも MR の発現量の上昇や核移行の促進などにより MR 活性化が促進される。すなわち、MR 関連高血圧は、血漿アルドステロン濃度の上昇を伴うタイプと、正常範囲内にあるタイプの2つに分けられる。前者には、原発性アルドステロン症、アルドステロンブレイクスルー現象、閉塞型睡眠時無呼吸症候群などが含まれる。

一方、後者には肥満、糖尿病、慢性腎臓病などの生活習慣病が含まれ、治療抵抗性高血圧も呈する。食塩の過剰摂取下では Rac1 の活性化に伴い MR の核移行が促進されることが示されている。また、高血糖では、MR 蛋白分解の抑制や MR mRNA レベルが上昇することが示されている。

MR 関連高血圧の治療として、生活習慣では減塩による MR 活性化の抑制が期待される。また、降圧治療では、ARB や ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬などの第一選択薬に MR 拮抗薬を併用することにより、血圧の改善やアルブミン尿が減少することが示されており、Hypertension paradox の改善が期待される。

ES-2

食塩感受性高血圧の臨床像と MRB を用いた治療戦略

製鉄記念八幡病院
土橋 卓也

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン(JSH2019)では血圧区分 130-139/80-89 mmHg を「高値血圧」として管理対象としたこと、降圧目標を下方に強化したことより、減塩を中心とした非薬物療法の強化と適切な降圧薬併用療法の実践が必要となった。日本人の食塩摂取量は徐々に低下傾向にあったが、平成 30 年の国民健康・栄養調査では、男性 11.0 g/日、女性 9.3 g/日と低下が見られていない。高血圧患者における減塩目標 6 g/日未満の達成率も低いことから、有効な減塩手法の提示、啓発は大きな課題である。現在、わが国では Ca 拮抗薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の併用を中心とした降圧療法が行われている。2剤で降圧目標を達成できない場合、3剤目としてサイアザイド系(サ系)利尿薬の使用が推奨されているが、低 K 血症や高尿酸血症などへの懸念などから、その使用頻度は低く、このことが不十分な治療が持続する臨床イナーシャの一因となっていることが推測される。日本人は食塩感受性の高い民族であり、特に高齢者や慢性腎臓病(CKD)患者では、減塩あるいはサ系利尿薬の使用により有効な降圧が期待できる。また治療抵抗性高血圧を呈しやすいメタボリック症候群(MetS)も食塩感受性が高い病態である。MetS 合併高血圧患者は食塩摂取量も多く、サ系利尿薬の効果が期待できるが、高尿酸血症など合併する代謝異常への影響が懸念される。食塩の過剰摂取は、アルドステロン非依存性に MR を活性化させ、血圧上昇をもたらすことから、MRB は、サ系利尿薬との併用で、あるいは低 K 血症や高尿酸血症合併例では、サ系利尿薬の代わりに使用することで有効な降圧が得られる可能性がある。臨床イナーシャを打破して降圧目標を達成するには、具体的かつ実践的な減塩指導とともに、サ系利尿薬と MRB の有効利用が不可欠と言える。

ES-3

高血圧治療における MRB の役割

国際医療福祉大学成田病院臨床検査科
下澤 達雄

2014 年の高血圧ガイドライン発行後、わが国の研究成果のほかにも米国での SPRINT 試験のような大規模臨床試験で適切な降圧目標値を探索する研究が発表されたことから 2019 年版では多くの高血圧患者の降圧目標は 130/80 mmHg となった。この目標値はメタアナリシスを元に設定されたもので、この目標を達成するには減塩、禁煙、運動といった生活習慣の改善をしっかりと行うことで薬物療法の効果を最大限に引き出し、少ない薬物で効果的に治療を行うことが望まれる。しかし、実臨床では生活習慣の改善は困難を伴い、降圧目標達成率は 25% 強に過ぎない。2019 年版ガイドラインの CQ5 にもあるように 3 剤を使っても降圧目標に達しない治療抵抗性高血圧には MR 拮抗薬(MRB)の使用が推奨の強さ 2、エビデンスレベル B として勧められているが、MRB はそれだけであろうか? 腎臓では 11 β 水酸化酵素 2 (11 β HSD2) によりコルチゾールが不活性化されアルドステロンが MR のリガンドとして作用するが、心臓においては 11 β HSD2 の発現は低く、コルチゾールもまたそのリガンドとして作用する。特に酸化ストレスが高いような不全心では MR による転写促進作用はコルチゾールを介することを我々は明らかにした。また、腎臓においても rac1 を介した MR の活性化作用が報告され、実際 CKD 患者や糖尿病を有する高血圧患者において MRB による尿アルブミン軽減作用が報告されている。本講演では MRB の可能性を基礎的研究、臨床的研究から探ってみた。

教育講演 1

リンの制御機構

徳島大学

宮本 賢一, 瀬川 博子

血中リン濃度は、腎臓からの排泄、骨吸収・形成のバランス、腸管吸収および軟組織移行により維持されている。その調節の中心は、腎臓からのリン排泄であり、副甲状腺から分泌される副甲状腺ホルモン (PTH) や骨細胞からの線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) などが関与している。リン再吸収機構には、近位尿管細胞の刷子縁膜に発現するナトリウム依存性リン輸送体 (Npt2a, Npt2c, PiT2) およびリン排泄分子 Xpr-1 がその役割を担うことが知られている。一方、リンの腸管吸収効率は、リンの摂取量の広い範囲にわたって高く維持されており、リン吸収と摂取量の間で直線的な関係が認められる。腸管リン吸収を担う分子として Npt2b, PiT1, PiT2 が知られている。Npt2b の発現調節は、活性型ビタミン D などにより行われる。通常のリン摂取量では、細胞間隙を介するリン吸収が重要であり、これらには、クローデインファミリーなどの膜タンパク質が関与していると予想されている。NHE3 阻害剤によるリン吸収阻害機構には、細胞間隙輸送によるリン吸収抑制と考えられている。さらに、肝臓切除後の低リン血症 (HP) が知られている。HP の原因は、Nampt (nicotinamide phosphoribosyl transferase) の活性化を介した腎臓・腸管内ニコチンアミド代謝促進と想定されている。全身性 Nampt の活性化により、軟部組織へのリン移動、腸管 Npt2b の抑制、腎臓 Npt2a・Npt2c 低下を介して、血中リン濃度の低下、およびリン利尿を促進する機構が存在する。さらに、Nampt/NAD システムは、血中リン濃度の日内リズムの維持に重要と考えられる。CKD 患者では、単位ネフロン当たりのリン排泄量が増加する。それらを引き金として、リン代謝における多臓器連関の破綻が予想されている。以上、リン制御機構に関して、最近の知見を概説する。

教育講演 2

尿路結石症全国疫学調査から見える日本人尿路結石症の特徴

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学

坂本 信一, 市川 智彦

尿路結石症は、ライフスタイル、栄養状態、気候、地理的要因に影響される多因子性疾患である。本邦では、第二次世界大戦以降、食生活の西洋化の影響もあり、尿路結石症の罹患率が継続して増加してきた。一方、2015年に施行された尿路結石症全国疫学調査では、戦後初、尿路結石患者の増加が留まる現象を認めた。様々な要因が考えられる中、日本人の食生活の改善、衛生状態の向上、CTを含めた画像診断機会の飽和などが挙げられている。尿路結石の成分として、最も頻度が高いのが、シュウ酸カルシウムである。前回の疫学調査では、シュウ酸カルシウム結石 (リン酸カルシウム結石を含む) が8割を占め、次に、尿酸結石 (3%)、シスチン結石 (1%)、感染性結石 (0.7%) と続く。尿路結石の発症のメカニズムとして、酸化ストレス、活性酸素、並びに、オステオポンチンの関与が示唆される。シスチン結石のような遺伝性結石においては、シスチントランスポーターの日本人特異的変異の存在も示唆されている。一般的なカルシウム結石においても、calcium-sensing receptor (CaSR)、ビタミン D 受容体、オステオポンチンの一塩基多型 (SNP) との関連が示唆されている。今回の講演では、疫学的、基礎医学的、遺伝学的な側面から尿路結石症について包括的にまとめてみたい。

教育講演 3

在宅医療としての腎代替療法

矢吹病院

政金 生人

2018年のUSRDSによる腎代替療法の国際比較では、腹膜透析 (PD) と在宅血液透析 (HHD) の総数である在宅透析の頻度は世界最下位レベルである。諸外国では医療費削減効果を期待して、在宅治療への切り替えが積極的に行われているが、我が国では施設 HD と PD や HHD の医療費の差が諸外国ほど大きくないため、在宅治療推進にドライブがかかりづらい。日本の国民皆保険の完成度は非常に高く、医療者に任せておけば安心という消極的な理由もある。

腎代替療法の効率を CCr で推定すると、標準的な週3回 HD では10%程度、PD は5%程度であり、残腎機能を考慮しても透析不足であることは明白であり、これが様々な透析特有の合併症や予後不良のリスクになっている。HHD では、様々な透析プログラムの選択が可能であり、夜間 HHD を行うと代替機能は50%近くに達する場合もある。HHD の生命予後は施設 HD よりよいが、その理由は上述の透析量ではなく、「自宅で自分で行う」という自己決定そのものによるというのが現在の理解である。しかし、これらは諸外国の報告であり、我が国では在宅治療の頻度が非常に低いためか、治療成績の全国的な解析すら行われていないのが現状である。このように PD や HHD を含めても、エビデンスに基づいた臨床パターンの推奨が行われているとはいえないというのが現状である。

今後 CKD 患者の病態や価値観はますます多様化するだろう。腎臓病専門医には、ライフプランナーのように、患者の病態、エビデンスに基づいた提案と、患者の価値観に基づく提案をうまく融合させることが必要である。そのためには、腎臓医は、腎臓移植を含めたすべての腎代替療法と保存的ケアを習熟する必要がある。これらの治療が広く、偏りなく行われるようになって、我が国独自のエビデンスに基づいた、臨床パターンが提案されるであろう。

教育講演 4

研究倫理とは何か—研究活動に引きつけて考える

大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

守山 敏樹

大学等での倫理講習は、研究倫理とくに、倫理審査の書類作成にあたっての注意事項や、手続、その背景となる法令・ガイドライン・規制についての解説に重点があると思われる。これは倫理審査が実務上極めて重要であり、倫理審査手続に通じることが臨床研究推進の第一歩であるためと考えられる。しかし、研究倫理は単に倫理委員会をクリアするための手段ではない。研究倫理とは研究活動が何らかの社会性をもち、かつその成果が社会に影響を与えるが故に社会が科学者・研究者集団に対して、何らかの規範を加えそれを適切に制御する概念と言える。学問研究の自由は基本的人権として保障されており、研究活動は研究者の独自で自由な活動である。それが外部から何らかのかたちでコントロールされることは一見理不尽なこととも思える。しかし、研究が社会の他の構成員に何らかの危害を及ぼすことは、その量的そして質的多様性によらず常に起こりえる。研究倫理はそのような危険性に対する介入であり、なんらかの「結果予見」やそれを踏まえた「結果回避義務」、さらには社会に対する「説明義務」が求められる。研究が「人類の幸福への貢献」という社会的使命を標榜し、社会から承認され研究費や期待を受けていることから、公共の福祉という要請も踏まえた研究倫理の規範を研究者のコミュニティーが定立し、それを遵守し、その姿勢を社会に示してゆくことは必要不可欠と言える。本講演は、研究倫理をより身近に実感できるよう、我々の研究活動に引き付けた視点から考察し、その理解を深める一助となることを目指している。

教育講演 5-1

腎臓内科医のための知的生産術

慶應義塾大学医学教育統轄センター

門川 俊明

若手の腎臓内科医に向けた知的生産術を紹介する。具体的には、脳のメモリーを拡張するメモアプリ (Evernote など)、忘れることで脳の空き容量を作る GTD によるタスク管理、メモリーから、プロセッシングしてアウトプットする、いくつかの試みを紹介する予定である。

教育講演 5-2

臨床に活かすための論文の読み方とその整理

吉祥寺あさひ病院腎臓内科

安田 隆

インターネット環境の進歩とともに、臨床上の問題点を解決する手段は多く変化し、忙しい我々臨床医もその恩恵を享受している。これらの進歩を踏まえた上で、本講演では日常臨床におけるスキルアップのための、論文の検索法、読み方、そしてその整理を、できるだけ無駄な時間を使わずに行うためのヒント、コツを以下の点を中心に概説する。目の前の症例で問題点や疑問点が見つかった際には、どの分野に関連する事項であるのか、さらに、その疑問が診断、治療、予後などのいずれか問題であるかを明確にしておくことが前提である。1) 予備知識の整理・補完: 教科書、特集雑誌、UpToDate や DynaMed など、Review 文献、そして関連した論文の Editorial を活用し、問題分野の概要を把握する。2) 論文検索: PubMed, 医中誌 Web, Google Scholar, Google などの一般の検索エンジンが利用可能であるが、一つでも良いので充分使いこなす技を磨く。3) 文献読み込み: 論文の目的、PICOTT, そして結果を素早く把握して、全文を読むべき論文を絞り込む。4) 文献の整理・保管: EndNote をはじめとした文献管理・論文作成支援ツール、Dropbox, Evernote などを使い勝手の良いもので、クラウド上に保存できるものを用い、自分なりの分野別のファイルを作成して、検索が容易となるような形式で整理して保管する。今後も様々な有用なツールが開発されていくと予想される。限られた時間でよりよい論文をしっかりと読み込み、実際に臨床に活かすことが最も重要である。さらに重要と思われる問題点と思われた場合には、学会発表や論文化することが、臨床力をつける上で大切である。

教育講演 6

腎生検病理診断における AI の活用

東京大学大学院医療 AI 開発学講座

河添 悦昌

画像の識別に高い精度を示す CNN (Convolutional Neural Network) の普及とともに、医療分野においても、病理や放射線画像診断の領域での応用が盛んに行われている。CNN は近傍の値同士が強い相関を持つデータに対して重要な特徴を抽出するよう設計された Neural Network である。画像を例にとると、CNN は入力画像全体を小さなパッチ画像でスキャンし、画像の特徴を際立たせる畳み込み処理と、得られた特徴の位置特性を吸収するプーリング処理とを繰り返しながら、入力画像を識別するうえで重要な特徴を抽出する。抽出された特徴を利用するタスクとして、1) 分類、2) 検出、3) 領域分割の 3 種類があげられる。腎生検病理画像においては、1 枚の Whole Slide Image から糸球体を四角形で囲むことが検出に相当し、検出された 1 枚の糸球体画像が半月体を有するか否かを判断することが分類に相当する。また、糸球体画像のうち、どの領域が半月体であるかを画素単位で示すものが領域分割に相当する。本講演では、Neural Network の動作原理を説明するとともに、3 種類のタスクを活用して、腎病理画像から自動で病理診断分類を行うための研究を紹介する。また、腎病理診断の更なる発展のために、このような AI を開発・活用する上での課題についても検討する。

教育講演 7

Evidence-Practice Gap

埼玉医科大学腎臓内科

岡田 浩一

診療ガイドラインは網羅的な教科書ではなく、臨床医の日常の疑問に答え、標準医療を提示することにより臨床決断を支援することを目的とするサポートツールとして作成される。そして診療ガイドラインは定期的に改訂がなされ、最新のエビデンスもしくはその時点で最も適切なコンセンサスに準拠した標準医療が提示されている。しかしその過程は一方性のことが多く、診療ガイドラインがどのように現場に受け入れられ、標準医療が実践されているのか (プロセス評価)、さらには推奨される標準医療が従来のランダムな医療に比較して、アウトカム改善や費用対効果において本当に優れているのか (アウトカム評価)、といった問題はほとんど省みられていないのが実情である。特に診療ガイドラインで推奨されている標準医療と実際に行われている日常診療との格差は Evidence-Practice Gap と呼ばれ、医療の質指標 (Quality indicator) である標準治療遵守率と対になる指標であり、診療ガイドラインの改訂には内容の刷新とともにこのギャップを埋めるための方策が求められる。CKD 診療ガイドライン改訂委員会では、2018 年版ガイドラインの改訂に際して、2013 年版ガイドラインの推奨に関する Evidence-Practice Gap をビッグデータベースを用いて評価した。本講演ではその結果をご紹介します。日本の CKD 診療の問題点とガイドライン改訂を通じた解決のためのアプローチについて考えてみたい。

教育講演 8

「化学療法と腎機能・腎障害」に関する最近の知見

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 臨床腫瘍科
陶山 浩一

近年の悪性腫瘍に対する化学療法の進歩は目覚ましい。その中で、合併症を有する患者に対しての用量調整は我々臨床医を悩ませることが多い。特に腎機能低下や人工透析中の場合に抗がん剤の用量調整並びに投与の間隔やタイミングをどうするかは日常的に生じる問題である。また、化学療法により発生する腎機能障害についても、従来の殺細胞薬による腎機能障害のみならず、分子標的薬による尿細管障害や免疫チェックポイント阻害薬による腎炎など多種多様となりつつある。このような背景を受け、日本腎臓学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本腎臓病薬物療法学会により、2016年に「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」が作成された。その内容はここ数年の変化を基に近日中に改訂予定である。

いずれにしても実臨床における対応は、限られたエビデンスの中で経験論も含めたこれまでの知見を総合的に判断し、必要に応じて腎臓内科医・泌尿器科医・臨床腫瘍医、といった専門医チームで行うことが望ましい。本教育講演ではその際に役立つような最近の知見について臨床腫瘍医の視点から概説する。

教育講演 9

内科医として知るべき尿路腫瘍

聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科
菊地 栄次

尿路腫瘍は下部尿路腫瘍である膀胱腫瘍、尿道腫瘍と上部尿路腫瘍である腎盂・尿管腫瘍の2つに分けられ、その約90%が尿路上皮癌で構成されている。膀胱癌は大きく3つのタイプに分けて治療を進めていく。筋層に浸潤を認めない筋層非浸潤性癌に対しては経尿道的膀胱腫瘍切除術後、必要により膀胱腔内薬物注入療法を、筋層浸潤性癌に対しては膀胱全摘除術を、転移性癌に対しては全身化学療法が1st line治療として施行される。腎盂・尿管癌は比較的稀な疾患で膀胱癌の約20分の1の発生頻度である。転移を認めない腎盂・尿管癌に対しては腎尿管全摘除術が標準治療であり、転移性癌には膀胱癌の治療に準じて全身化学療法が施行される。筋層を超える浸潤癌の予後は不良であり、ゆえに早期発見が予後改善に大きく影響する。早期発見の鍵は、血尿の診断フローにおいて尿路上皮癌の存在を絶えず意識することである。血尿は尿路上皮癌の発見の契機の約70-80%と大部分を占める。尿路上皮癌の場合、肉眼的血尿は間欠的な場合が多く、見逃されやすい。血尿診断において十分な泌尿器科医の介入がなされず、後に浸潤癌と診断された尿路上皮癌をしばしば経験する。血尿の診療は内科医との密な連携が重要であると考えられる。もう一つ内科医と共有すべき点は尿路腫瘍の治療は絶えず腎機能を意識して行われるという点であろう。例えば腎盂・尿管癌に対する腎尿管全摘後は単腎となるため術後の腎機能の慎重なフォローを要求される。また尿路上皮癌の化学療法の基本は腎毒性を有するシスプラチンベースの多剤併用化学療法であり、治療前後には腎機能障害の予防を中心とした管理姿勢が望ましい。尿路腫瘍の治療を行っている我々、泌尿器科医は制癌効果向上と同時に腎機能保持を意識した集学的治療を腎臓内科医とタイアップして、より発展させていく必要があると考える。

W1-1

実験的腎疾患モデル作成とその特徴

昭和大学微生物学免疫学講座
伊與田 雅之

腎疾患の病態解明や薬理学的研究をするために実験的腎疾患モデル動物が使用される。腎疾患モデルとしては自然発症型腎疾患モデルと腎疾患作成モデルに分類されるが、本公演では腎疾患作成モデルに焦点を置く。腎疾患作成モデルは、切除や結紮などの外科的処置、薬物の投与、異種タンパクや抗体投与による免疫学的方法など多岐にわたる。正常な動物や遺伝子改変モデルにこれらの処置を施すことでヒト類似の腎疾患を発症させ、各種研究の対象としてきた。代表的なモデルとして馬杉腎炎、Heymann腎炎、BSA腎炎、抗Thy1腎炎、PAN腎炎、アドリアマイシン腎炎、腎虚血再灌流、5/6腎摘、一側尿管結紮、STZ誘発糖尿病性腎症、シスプラチン腎症等がある。研究を開始するにあたり、1)各腎疾患モデルの特徴を理解する。2)研究の目的を明確にし、それに適したモデルを選択する。3)術者の手技習熟度、飼育環境、動物種、系統差、性差、週齢、絶食状態等で疾患モデル動物の臨床経過が変わるため、それぞれの研究室で安定したモデルを確立する事が必要となる。例えば、馬杉腎炎は通常100%の発症をみる抗GBM腎炎モデルであり、腎臓を異種動物に感作して得た抗血清投与のみで作成され、個体間のばらつきが少なく、抗体投与量調節により組織障害度を変える事ができる。このように再現性や誘発率高く作成でき、ばらつきが少なく、作成法も安易なものが扱いやすい腎疾患作成モデルと言えるであろう。本講演では当研究室で扱ってきたいくつかの腎疾患モデルを抜粋して、それらの作成法を紹介するとともに、それぞれの免疫病理学的特徴、臨床パラメーターの推移についても解説する。

W1-2

目的とする物質の局在を可視化したい!

日本医科大学腎臓内科学
三井 亜希子

腎臓内科では、臨床の現場において組織の解析が重要な役割を果たします。例えば腎生検をおこなった際には、光学顕微鏡所見による病変の確認、蛍光抗体法所見による免疫学的機序の関与、電子顕微鏡所見による微細構造や沈着物の確認をおこない診断をしていきます。同様に、基礎研究においても、動物実験モデルを作成したり、遺伝子改変動物を用いた実験をおこなったり、また細胞培養実験の系などでも、様々な場面で細胞・組織学的な解析が重要となります。さらに研究をおこなっていく過程で、自分が注目している物質の局在、つまりどの組織のどの細胞に目的物質が存在するのか、細胞内のどこに分布するのか、を知りたいと感じるようになるでしょう。これを解決する手段のひとつが免疫組織化学法で、実際に幅広く用いられている研究手法です。免疫組織化学法は、目的の物質（主にタンパク質やペプチド）を特異的に認識する抗体を反応させ（抗原抗体反応）、蛍光色素や酵素反応によって可視化する手法です。本セッションでは、特に『これから自分で免疫組織化学法をやってみたい!』、そして『目的とする物質の局在を可視化したい!』という方の参考になるよう、免疫組織化学法の原理と、わたしたちが普段行っている手順を紹介しつつ、実験する上での注意点を含めてお伝えしたいと思います。具体的には、組織や細胞の固定について（固定液の選択や固定のしかた）、組織切片の作成のしかた、抗原を検出しやすくする処理について、抗原抗体反応の実際、抗原抗体反応の可視化、顕微鏡観察までの手順になりますが、まずは手技が比較的簡便な蛍光抗体法による免疫染色を中心に概説します。

W1-3

知っておきたいゲノム編集とははじめ
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
山中 修一郎, 横尾 隆

近年、ゲノム編集という言葉を目にする機会が増えたのではないだろうか。ゲノムは我々が持っている生命の設計図であり、転写、翻訳を経ることでその個体の形質を表す。ゲノム編集とは、その設計図を自在に書き換えることであり、ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9などの人工ヌクレアーゼの開発により、ゲノム編集はより簡便で安価に行えるようになった。特にマウス以外の種でゲノム編集が容易になり、複数部位への同時編集も可能となったことは大きな技術革新である。ゲノム編集は疾患モデルの作製、病態解析やCAR-T細胞療法などの治療法の開発などにも応用されている。一方、我々は臓器再生研究を行っており、ヒトiPS細胞から尿を生み出す実質臓器としての腎臓再生をめざしているが、その腎臓再生にもゲノム編集は不可欠な技術となっている。例えば、ネフロン前駆細胞だけを欠損させたゲノム編集マウスを用いて移植ネフロン前駆細胞から自己血管系と同種のネフロン再生を報告した(Yamanaka S, et al, Nat Commun, 2017)。この腎臓再生の起点となる胎仔の腎臓をKidney Seedと呼び、Kidney Seedには前述のゲノム編集が使われている。さらにげっ歯類で得られた知見を実際に医療応用へと繋げるために、ヒト臓器にサイズに近いブタへの応用を進めている。前述の種を選ばない複数のゲノム編集技術がなければブタへの応用は不可能であった。本会では、より簡便・安価で敷居の低くなったゲノム編集について、ツール選択や導入例・応用例などを紹介しながら、実際に最新のゲノム編集技術によって実現化に近づいた臓器再生研究にも触れ、若手の腎臓内科を専攻する先生方にも興味を持って頂けるような発表ができれば幸いである。

W1-4

ヒト由来のサンプルを用いた実験計画～知りたいことを効率よく知るために
東京都健康長寿医療センター健康データ科学研究室
田中 紀子

科学研究を行う上では、それが実験研究であっても、臨床研究であっても、観察研究であっても、それぞれの研究の目的や段階に応じた科学性と研究の品質の担保が必要となる。本講演では、特に、ヒト由来の試料を扱う実験研究を行う際に、研究の科学性と品質の担保のために必要となる統計学的考え方について講じる。統計学は確率論をもとにして数式を扱うだけの学問と思っている方や、デジタル化された表形式のデータをソフトウェアで解析する人が統計家だと思っている方にも、できる限りわかりやすく、実験計画法の基礎と計画に基づいた分析の導き方、導き出した分析に必要なサンプルサイズの見積り方について述べたい。

W1-5

グラント申請にあたっての考え方
東京慈恵会医科大学熱帯医学講座
嘉糠 洋陸

『研究費』という言葉を取り巻くものは、魑魅魍魎だらけと思っ込んではいないだろうか。省庁などの各種公的競争的資金の審査員や、大学での管理担当を長らくやっていると、その実がよく見えてくる。驚くほど公正明大に審査され、また使い勝手もよく整備されているのが、我が国の公的資金であると言っていい。しかし、世間の研究者が信じ込んでいる研究費界隈の話には、もはや都市伝説のようなものまでが含まれ、実際のところとのギャップが目眩するほどである。申請書の準備の仕方、採否を意識したコツから、採択後の上手な研究費の使い方に至るまで、本当は洗いざらい全て喋ってしまいたい。しかし守秘義務などのせいでなかなかそれが適わない。そこで私は、コンサルテーション形式を採用して指導している。科研費や学振特別研究員制度、財団助成金などの申請書を一对一で丁寧に見る形で、間接的にノウハウを伝える試みを十数年に亘り実施している。本講演では、その経験をもとに、多くの人が同じスタートラインに立てるよう“手助け”を試みる。

W2-1

キャリア・ストラテジーとしての海外留学
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
神崎 剛, 坪井 伸夫

以前までは、医師のキャリア・アップのために留学は必要なものだと考えられていた。しかし、インターネットの普及や日本の医学研究や医療技術の向上によって、国内でも十分に医師のキャリア・アップができるようになった。そのため、日本人医師が留学する意義は薄れつつあり、現に医師のみならず日本全体の留学希望者数は減少している。そうしたなかで、自分の留学経験と帰国後のキャリア・デザインを踏まえ、留学の意義を再考する。私は3年間弱オーストラリアにあるモナッシュ大学に研究留学をした。研究テーマは剖検腎を用いたネフロン数の測定であり、その第一人者であるJohn Bertram Lab.にリサーチフェローとして所属した。幸いにもこの研究結果は、アメリカ総合医学誌に掲載されるだけではなく、国際学会でも高い評価が得られ、各種メディアにも取り上げられた。現在、後輩医師が同Lab.に研究留学をしており、この研究テーマをもとに国際共同研究も継続している。このように留学によって医師としての学術的専門性が国際的に評価されるようになったのだが、留学の本当の意義は留学後のキャリア・デザインにあるように思われる。確かに留学をすることで、研究業績や人脈作りはもちろんのこと、語学や文化などについても学ぶことができる。しかし、留学という幅広い経験によって、医師としての自身のキャリア・ビジョンが明確なることこそが留学の醍醐味である。私にとって、留学経験は自分のビジョンを実現するためのストラテジーとなり原動力となった。ただし、このような留学生活を送ることができたのは、横尾教授をはじめ、指導医の先生方、同僚の支援があったからである。自身が留学で学んだことを次世代の医師に教えることで、今後グローバルに活躍する若手医師のモチベーションに繋がれば幸いである。

W2-2

研究留学後のキャリア形成 (海外でラボを持つ)

Duke 大学腎臓内科
相馬 友和

研究を始めたとき、将来研究留学をしてみたいという憧れを多くの若手研究者が持つと思う。演者は、東北大学腎臓内科、医化学分野にて基礎研究を開始し、その後シカゴにあるノースウェスタン大学医学部 Susan Quaggin 研究室への研究留学の機会を得た。その後、幸運にも2017年11月よりデューク大学医学部腎臓内科で自分の研究グループを持つ機会を得た。本演題では、現在研究を始めた方、研究留学を考えている方に、私の研究留学での経験をお伝えしたいと考えている。皆様の研究留学そして、研究留学後のキャリアを考える一助となれば幸いである。

W3-1

尿管再生の最新知見と iPS 細胞による治療の可能性

京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門
長船 健二

近年、腎疾患に対する再生医療の開発に向けて、無限の増殖能と全身の細胞種への多分化能を有する iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell; 人工多能性幹細胞) から発生過程を再現した腎系譜細胞への分化誘導法の開発と三次元の腎組織の作製研究が盛んに行われている。演者らは、ヒト iPS 細胞から腎移植に使用可能な三次元腎組織の再構築とヒト iPS 細胞由来腎細胞を用いた腎疾患に対する細胞療法の開発の2つのアプローチを研究している。そして、ヒト iPS 細胞から糸球体や尿管上皮を派生させるネフロン前駆細胞と集合管から膀胱の一部までの下部尿路系に分化する尿管芽細胞の2つの胎生期腎前駆細胞を高効率に分化誘導する独自の方法を開発した。さらに、in vitro でその両者を組み合わせることで、糸球体、尿管、集合管が連結したヒト腎組織の作製に成功し、それらを免疫不全マウスに移植することによって in vivo においてホスト血管がヒト iPS 細胞由来の糸球体に統合することも確認した。一方、細胞療法の開発に関しては、ヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の移植がバラクライン効果によって複数の急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) モデルマウスの腎障害を軽減する治療効果があることを見出した。現在、腎発生分化に関与するシグナルと AKI の病態改善、尿管再生との関連を検討し、さらに、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) に対する細胞療法の開発も行っている。本発表では、演者らの結果を含めたヒト iPS 細胞を用いた腎細胞と腎組織の分化誘導法開発および細胞療法、腎臓再構築に向けた研究の現状と今後の展望について提示したい。

W3-2

常染色体優性尿管間質性腎疾患 (ADTKD) の最新知見

¹東京女子医科大学病理学実験病理学分野、²東京医科歯科大学腎臓内科
井藤 奈央子¹、藤丸 拓也²

かつて髄質嚢胞性腎疾患 (Medullary Cystic Kidney Disease; MCKD) や家族性若年性高尿酸血症性腎症 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy; FJHN) と呼ばれていた家族性の進行性尿管間質性腎障害は、1997年に *HNF1B* が MODY5 (Maturity-Onset Diabetes of the Young 5) の責任遺伝子として同定されて以降、2002年に *UMOD* が MCKD2 と FJHN1、2009年に *REN* が FJHN2、2013年には *MUC1* が MCKD1 の責任遺伝子として相次いで同定された。それらの責任遺伝子同定を契機とし、従来の表現型による疾患分類から、責任遺伝子に基づいた疾患再分類が行われることとなり、2015年に KDIGO より常染色体優性尿管間質性腎疾患 (Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease; ADTKD) という疾患概念が新たに提唱された。現在までに上記の遺伝子に *SEC61A* を加えた5つの責任遺伝子が同定されている。ADTKD は平均40-50歳で末期腎不全に至るとされ、3000人規模の成人慢性腎臓病患者を対象とした遺伝子解析研究では、ADTKD-*UMOD* は Alport 症候群や常染色体優性多発性嚢胞腎に次いで頻度の高い遺伝性腎疾患であるとされている。KDIGO が提唱する診断基準では、ADTKD の確定診断に遺伝子変異の同定は必須ではないものの、本人や家族に対する遺伝子カウンセリングや進行性の腎障害および随伴症状に対する適切な長期的管理を行うためにも、遺伝子検査による確定診断が望ましい。一方で、ADTKD の責任遺伝子の中でも *MUC1* や *HNF1B* は、NGS によるエクソーム解析や古典的なサングーシーケンシング法では変異を検出できないといった、遺伝子検査を施行する上での困難さも認知する必要がある。ADTKD の責任遺伝子それぞれの変異や表現型の特徴について触れながら、本疾患の最新の知見を交えて概説する。

W3-3

皮膚におけるナトリウム貯留と電解質調節

香川大学医学部薬理学
西山 成、北田 研人

体液量やその組成が一定であることが、生命の維持には必要である。そのため、我々は適切な水と食塩 (ナトリウムイオン) を摂取しているとされている。身体の水分と塩分レベルを一定にするために、腎臓は尿中の水とナトリウムイオンの排泄、ならびに再吸収している。このように、腎機能が正常な場合は水とナトリウムは一定の割合で尿中に排泄されるが、腎機能が低下すると両者が排泄できずに体液量が増え、浮腫や高血圧を生じるとされている。ところが最近我々は、これはあくまで短期のからだの反応であり、これとは別に我々も生物が進化の過程で獲得した夏眠 (aestivation) 反応を保持していることを発見した。例えば、食塩の摂り過ぎで水分が低下したような状況が続くと、肝臓や筋肉でカタボリズム (異化) が生じて自由水が産生され、同時に尿素産生が増加して腎臓に蓄積し、水の再吸収量が調節されていることが明らかとなった (Kitada et al. JCI 2017)。さらに、高血圧や腎臓病などの病態や加齢によって、皮膚などにナトリウムイオンが高濃度で蓄積してくることもわかってきた。このように、全身の体液が腎臓のみによってコントロールされているという概念は必ずしも正しくなく、様々な臓器がカタボリズム (異化) を生じていることが明らかとなった。現在我々は、全身の水分と塩の分布、ならびにその物流異常による病態への関与について研究を開始している。今回は、そのような新しい塩のコンセプトと食塩感受性高血圧の病態生理について紹介させていただければ幸いです。

W3-4

妊娠時低栄養による食塩感受性高血圧のエピジェネティック機序

国際医療福祉大学三田病院
西本 光宏

減塩は高血圧の最も有効な治療の一つであるが、血圧の食塩感受性は個人差が大きい。食塩感受性の成立機序を明らかにすることは降圧治療の進展とともに、負担の大きい減塩治療から患者を解放する可能性を秘めている。DOHaD 仮説では胎児期・生後早期の環境によって将来の疾患発症リスクが規定されると考えるが、食塩感受性についても胎児期環境に依存する可能性が指摘され、いくつかの機序が想定されている。Brenner は母体低栄養による発生のネフロン数減少が、成人後に高血圧を惹起するとしている。他方、胎児期に由来するエピジェネティクス変化も候補である。エピジェネティクス変化は DNA 配列によらず、転写の容易さを変化させてタンパク発現に長期的な変化を及ぼす。実際、母体低栄養の影響が DNA メチル化として長期に「記憶」されることが報告されている。しかし、食塩感受性の原因を遺伝子上の部位あるいは細胞特異的に特定した報告はこれまでなかった。我々は母体に低タンパク食あるいはストレス状態を模倣する糖質コルチコイドを負荷したモデル動物を用いて解析を行った。これらの動物は成人後食塩感受性高血圧を発症したが、血圧制御中枢の一つである視床下部室傍核においてアンジオテンシン II 受容体遺伝子 (AT1a) 発現が増加していた。更にこの変化は DNA のメチル化異常を介して惹起されていた。すなわち胎児期環境が中枢のエピジェネティック制御異常を介して高血圧発症に影響していることが明らかになった。この新たな食塩感受性機序の解明は患者の層別化や新規治療への糸口となると考えられる。

W3-5

腸管における Na ハンドリングと血圧調節

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科
栗原 勲, 伊藤 裕

食塩の過剰摂取が、高血圧およびそれに伴う心疾患や脳血管疾患のリスクとなることは言うまでもないが、その病態形成には無数の因子が関与することが予想され、全貌の解明にはまだ長い道程を残している。生体における Na の出納を考えるにあたり、その入口である腸管と出口である腎臓の両者の機能を重視すべきであるが、これまでの多くの研究は腎臓における Na ハンドリングと血圧調節に焦点が置かれており、腸管における Na ハンドリングの視点から血圧調節機構を解明する研究は、意外にも少ない。腸管には、多くの Na トランスポーターの存在が知られているが、その一つである NHE3 (Na⁺/H⁺ 交換輸送体 3) については、NHE3 ノックアウトマウスの解析や腸管腔においてのみ作用する NHE3 阻害薬を用いた検討から、血圧および高血圧性臓器障害への関与が報告されている。また、ENaC (上皮性 Na チャネル) も、その腸管特異的ノックアウトマウスの解析を通じて、Na ハンドリングにおいて重要な機能を持つことが示されている。ENaC は、MR (ミネラルコルチコイド受容体) の標的遺伝子であることが知られており、MR も Na ハンドリングには深く関与する。我々は、腸管特異的 MR ノックアウトマウスを作出し、その表現型解析を行った。予想されたとおり、腸管 MR も Na ハンドリングと血圧調節において重要な機能を持つことが確認された。近年では、食塩過剰摂取下で採取された便の移植実験の結果から、腸内細菌叢の変容も血圧調節の一機序になりうることが示されている。さらに別角度からの検討として、GWAS (ゲノムワイド関連解析) における高血圧関連遺伝子の候補にも注目したい。複数の SLC (solute carrier) ファミリーが同定されているが、腸管における発現レベルやその機能は十分に解明されていないものも多い。腸管における SLC ファミリー研究の展望についても考察したい。

W4-1

IRUD の取り組みと遺伝性腎疾患

慶應義塾大学臨床遺伝学センター
上原 朋子, 小崎 健次郎

ここでは IRUD の概要と、成果の一部につき報告する。2015 年 7 月に始まった IRUD に対し、全国で 4000 件を超える解析依頼があり、診断率は諸外国と同等の 35% 程度であった。慶應義塾大学は、IRUD の拠点病院・解析センターの一つとして、これまでに 1500 件を超える解析を実施してきた。解析依頼のあった症例のうち、最も多いのは発達遅滞や知的障害をはじめとする精神神経疾患であるが、腎尿路系の症状を主訴あるいは合併する患者も 10% 程度認められた。今回は、腎尿路系の症状を主訴とする患者の中で、NGS により正確な診断を経て予後の改善につながった症例について報告したい。症例 1: 慢性特発性血小板減少症を主訴とする 38 歳男性。通院中に血尿、蛋白尿が出現し、複数臓器にまたがる症状を認めることから、IRUD の対象と判断された。WAS 遺伝子に病的変異を認め、Wiskott-Aldrich 症候群と診断された。腎症状は WAS-IgA 腎症に矛盾せず、リスクの高い腎生検を経ずに診断及び治療方針の決定につながられた。症例 2: 成長障害を主訴とする 2 歳女児。兄が Fanconi 症候群である。1 歳 6 ヶ月健診で低身長と尿細管機能異常を指摘された。遺伝性疾患が疑われることから IRUD の対象と判断された。BCSL1 遺伝子に病的変異を複合ヘテロ接合性に確認し、ミトコンドリア機能不全に伴う尿細管機能障害と診断された。症例 3: 原因不明の肝硬変、嚢胞性腎疾患、軽度知的障害を主訴とする 60 歳女性。両親がいとこ婚。複数臓器にまたがる症状を認めることから IRUD の対象と判断された。RPGIRPIL のミスセンス変異をホモ接合性に確認した。ciliopathy に伴う肝障害・腎障害と判断された。網羅的遺伝子解析と詳細な表現型解析を組み合わせることで、未診断疾患を有する患者に対する正確な医療「Precision Medicine」の実現に向けた取り組みが可能となる。

W4-2

遺伝カウンセリングとは本来あるべき結果開示のために

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
伊藤 秀一

次世代シーケンサーの急速な発展により、全エクソーム解析が容易になり、様々な臨床現場にゲノム医療が実装される時代になった。2020 年度診療報酬改定では、指定難病を中心に遺伝学的検査の対象疾患のさらなる拡大がなされた。今後は、さらに遺伝診断の恩恵が患者と家族に還元される時代が到来するであろう。

一方、患者や家族にとって、検査結果の開示過程は、様々な心理的社会的反応を呼び起こす。それが医療者の想像以上であることを、私たち医療者は意識すべきである。2011 年に日本医学会から発行された「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」において、「遺伝学的検査を行う医療機関においては、遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていなければならない」と明記されている。結果開示に際し、一方的な遺伝医学的情報の提供に終始することは慎むべきである。

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人 (クライアント) に対して、臨床遺伝学的診断や遺伝医学的判断に基づいた遺伝予後などの適切な情報を提供し、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう支援する医療行為である。すなわち、遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係のもと、提案、指示、説得などではない非指示的なコミュニケーションを通じて、クライアント自身が遺伝疾患による医学的・心理学的・家族的な影響を理解し、結果として自律的に望ましい行動を選択できるよう援助する行為である。前述のガイドラインが遺伝カウンセリングの重要性を強調する所以である。遺伝カウンセリングの専門職としては、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなどがあるが、遺伝医療に関わるものはその技術を習得すべきであろう。

W4-3

成人における腎疾患の遺伝カウンセリング—嚢胞性腎疾患を中心として—

東京慈恵会医科大学附属第三病院総合診療内科・遺伝診療部
花岡 一成

成人領域の腎泌尿器の診療では、糸球体関連疾患、尿管間質疾患、代謝性疾患による腎症、さらには小児期に発症する発生異常など多くの遺伝性疾患を経験する。近年のゲノム医学の進歩により、腎泌尿器領域のさまざまな遺伝性疾患の原因遺伝子が解明されている。遺伝学的検査により患者の診断が確定することで患者の腎予後や合併症がわかり、同時に遺伝情報を共有する家系内での発症リスクが予測できるようになってきた。その一方で、現時点では多くの遺伝性腎疾患で根本的な治療が確立していないため、腎臓内科の遺伝診療においては、腎障害の治療とともに、患者および発症のリスクを抱える家族の精神的な負担を如何に軽減するかが大きな課題となっている。臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングは患者・家族への的確な遺伝情報提供を行うとともに、心理的社会的なサポートを行い、患者・家族の意思決定を支援するものであるが、腎泌尿器分野を専門とする臨床遺伝専門医は少なく、遺伝カウンセリングが実施されるケースは少ない。当院では常染色体優性多発性嚢胞腎を中心に遺伝性腎疾患の遺伝カウンセリングを行ってきた。本演題では常染色体優性多発性嚢胞腎の遺伝カウンセリング内容は患者本人の遺伝学的検査のみならず、結婚や妊娠に関する相談、子供をはじめとする未発症者への対応など多岐にわたることを報告する。

W4-4

小児腎疾患の遺伝カウンセリング

兵庫県立こども病院臨床遺伝科
森真 直哉

わが国では小児科医が先天性腎疾患に関わる機会がきわめて多い。超音波検査による妊婦健診や学校検尿など、胎児・小児へのスクリーニング検査が広く行われていることが理由である。先天性腎疾患には多くの遺伝性疾患が含まれ、遺伝形式もさまざまである。小児期に診断される先天性腎疾患のうち、もっとも多いのは先天性腎尿路異常 (CAKUT) である。CAKUT は腎低異形成や水腎症、膀胱尿管逆流などを含む包括的な概念で、胎児超音波検査や尿路感染症を契機に発見される。CAKUT はさまざまな染色体異常や先天異常 (多発奇形) 症候群にも合併するため、腎外症状が原因遺伝子を同定する鍵となる。遺伝子の異常による CAKUT の多くは常染色体優性遺伝疾患である。代表的な遺伝性糸球体疾患である Alport 症候群は多くが X 連鎖遺伝であり、重症度に性差が認められる。遺伝型と表現型の相関が報告され、疾患特異的治療の開発も進んでいる。Alport 症候群への遺伝学的検査と遺伝カウンセリングは極めて重要である。常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) とネフロン癆は一次絨毛の機能異常による遺伝性疾患 (cilioopathy) で、そのほとんどは常染色体劣性遺伝疾患である。いずれの疾患も腎予後が不良であることが多く、一部の症例では出生前から重篤な腎機能障害を認め、生後すぐに死亡することもある。これらの疾患を確実に診断することは次子の再発率を推定する上で極めて重要である。特にネフロン癆は特徴的な腎外症状を認めることが多く、適切な臨床的評価が不可欠である。小児患者への遺伝カウンセリングは多くの場合その両親に対して行なわれる。しかし腎疾患患者は原則として知的障害を認めないため、患児自身にもわかりやすい言葉で説明して理解を得るようにすべきである。兄が遺伝性疾患を持つことに配慮した、心理的な follow up も必要である。

W5-1

オーバービュー

東京医科大学腎臓内科学分野
菅野 義彦

腎疾患に対する食事療法といえば低たんぱく質、高エネルギー食ではあるが、かつてはネフローゼや急性腎炎といった疾患別に設定されていた時期もあった。これらの治療食は次第に姿を消しつつあるが、腎臓病の管理における食事療法は依然として重要な位置を占める。しかし 100 年以上の歴史を持つ慢性腎臓病に対する食事療法が過渡期にある。これは食事療法の評価が変わったわけではなく、対象となる患者層の変化によるものである。2002 年に慢性腎臓病の概念が提唱されて以来、高血圧性腎硬化症、糖尿病性腎症も合わせて管理することが一般的になった。その臨床的な影響としては高齢者が増加したことであるため、これまで腎臓病に対する食事療法として一般的に行われてきたたんぱく質制限に対しても見直すべき時期が来ている。すなわち若年者を対象としてきたたんぱく質制限を同じように高齢者に行った場合にサルコペニア・フレイルを増悪させる可能性がある。この問題について日本栄養療法協議会において日本腎臓学会、日本透析医学会、日本糖尿病学会、日本老年医学会、日本病態栄養学会の 5 学会からワーキンググループが構成され、サルコペニア・フレイルを併発した慢性腎臓病に対する食事療法についての指針が発表された。同じ系統の生活習慣病である高血圧や糖尿病、高脂血症の食事療法と慢性腎臓病の食事療法は両立が可能であったが、近年問題となっているサルコペニア・フレイルについては両立が難しいと言わざるを得ない。この問題への対策は 1) 食事療法を正確に行うために、可能な限り管理栄養士が介入する、2) 対象者を選択し、同じ患者であっても状況により優先順位を変更する、という二点となる。

W5-2

CKD 治療では蛋白制限を行うべきという立場から

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・腎臓内科
安田 宜成, 丸山 彰一

たんぱく質摂取制限は腎臓病に特徴的であるが、実践が難しい食事療法である。たんぱく質摂取制限は糸球体過剰濾過を軽減し、高窒素血症や尿毒症症状、代謝性アシドーシスを改善することに加えて、たんぱく質摂取制限そのものがカリウムやリンの摂取制限となる。CKD 診療ガイドラインでは CKD の進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することを推奨している。しかし不適切なたんぱく質摂取制限は低栄養をまねき、有害となる。CKD 患者の多くは高齢者で、サルコペニア合併が少なくない。サルコペニアの予防・改善には十分なたんぱく質摂取が必要であるため、「サルコペニア・フレイルを併発した保存期 CKD の食事療法の提言」では「CKD ステージ G3 では、たんぱく質摂取制限の緩和を検討」し、タンパク質摂取量の上限の目安として 1.3 g/kgBW/日 が示された。食生活の欧米化などから、たんぱく質摂取量は増加し、平成 29 年度国民健康・栄養調査では、たんぱく質摂取量は 70~79 歳で男性 1.25±0.36、女性 1.33±0.40、80 歳以上で男性 1.20±0.41、女性 1.25±0.41 g/kgBW/日 と CKD ステージ G3 の上限目安を超える場合も少なくない。高齢 CKD 患者では、24 時間蓄尿や食事記録法でたんぱく質摂取量を評価し、病態に応じてたんぱく質摂取制限を行うことが大切である。たんぱく質摂取制限を含む食事療法では、知識と経験を有する管理栄養士の協力が不可欠である。名大病院では CKD 診療連携外来で 24 時間蓄尿を行い、管理栄養士による食事指導を含むチーム医療を実践している。さらに腎臓病療養指導士を活用し、かかりつけ医や調剤薬局での食事指導に取り組んでいる。本シンポジウムでは Pros という観点から、たんぱく質摂取制限の重要性をまとめる。

W5-3

CKD 治療には蛋白質摂取制限を行うべきではないという立場から

東海大学腎内分泌代謝内科
和田 健彦

保存期 CKD 患者に対する食事療法をはじめとする生活指導は、薬物療法と並んで CKD 診療の両輪をなす。CKD の原疾患として糖尿病や高血圧が多くを占める現況において、食事療法のポイントは多岐に渡るが、この中で従来、一般的な CKD の進行抑制や腎代替療法遅延を目的として蛋白質摂取制限が行われてきた。この理論的背景としては、糸球体過剰濾過による腎障害進展を抑制することや、尿毒症性物質の蓄積を防止することが挙げられる。

一方で、世界に例を見ない高齢化が進行するわが国の臨床の現場において、特に問題となっているのはサルコペニアとフレイルである。これらの発症に関わる重要な因子の 1 つとして蛋白質摂取量不足が挙げられ、その予防・改善には十分な蛋白質摂取が有効であると考えられているが、これは CKD 診療における蛋白質摂取制限と逆の方向である。

わが国の CKD 患者の年齢分布も高齢の方向へシフトしている現在、サルコペニアやフレイルを合併している CKD 患者の割合は増加の一途を辿っている。この状況下で、現在推奨されている食事療法の基準を画一的に適用することの問題点が指摘されるだけでなく、食事療法を見直す時期に来ているとの意見もある。本ワークショップでは、蛋白質摂取制限を行うべきでないという立場から、CKD 患者における蛋白質摂取制限が引き起こす問題について述べつつ、議論の材料となるような話題を提供したい。

W5-4

DKD 治療にローカーボダイエットは有効だという立場から

北里大学北里研究所病院
山田 悟

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 では、第 3 章に 1 管理栄養士介入、2 たんぱく質制限、3 血清 K 管理、4 食塩制限、5 代謝性アシドーシスへの介入の記述はあるが、糖質制限食は記載されていない。そこで、2020 年 3 月 18 日時点で、検索式["low carbohydrate" [All Fields] AND ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR ("kidney" [All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "kidney disease"[All Fields])] AND systematic review [Publication Type]] で、システマティックレビューを検索したところ、Palmer et al. Cochrane Database Syst Rev 2017, 4, CD011998 が抽出された。この慢性腎臓病に対する食事療法全般についてのレビューの結論は、「CKD 患者の死亡率、心血管イベント、末期腎不全に対する食事療法の効果は不定」であり、糖質制限食はたんぱく質制限食等と同様に慢性腎臓病に対する有効性を確立できていない。しかし、糖質制限食かつ鉄制限・高ポリフェノール食がたんぱく質制限食よりも、eGFR 低下、末期腎不全、死亡に対して予防的であったとの RCT は引用され (Diabetes 2003, 52, 1204-1209)、また、Nielsen らは 4 期 DKD に対して標準体重 1 kg あたり 2.1 g の高たんぱく質の糖質制限食により、数年にわたって eGFR の変化を防いだ症例を報告している (Nutr Metab (Lond) 2006, 3, 23)。こうした効果は血糖や体重管理によるものかもしれないが、少なくとも糖質制限食が DKD に対して保護的である可能性は否定できない。なお、Nielsen らは、糖質制限食で高たんぱく質食になるというのは誤解で、たんぱく質制限を実施したければ、糖質制限・高脂質食にすればよいと記載している。一方、2015 年より米国食事摂取基準は脂質摂取に上限量の設定は不要であるとしている (JAMA 2015, 313, 2421-2422)。よって、糖質制限食に加えてたんぱく質制限食をも指導したいという場合にもそれは可能であると考えられる。

W5-5

DKD 治療にローカーボダイエットは有効ではないという立場から

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
北田 宗弘

糖尿病性腎臓病 (DKD) の食事療法において、低炭水化物 (ローカーボ) 食あるいは高炭水化物食の違いが直接的にどのように腎機能に影響を及ぼすかどうかを比較検討した報告はない。また、低炭水化物食では、必然的に高蛋白摂取になり得るため、低炭水化物のみが DKD 治療として有効か否かを検討することは困難である。したがって、低炭水化物/高蛋白食の観点から考えるべきである。これまで報告されてきたいくつかの観察研究あるいはコホート研究において、蛋白質過剰摂取は、腎機能低下例ではさらなる腎機能低下に寄与する可能性があることが示されている。一方、蛋白質過剰摂取と腎機能低下との関連性は明らかではないとの報告もあるため、一定した見解が得られない。しかし、DKD の病態形成に深く関与している糸球体過剰濾過が、蛋白質過剰摂取により助長される可能性は否定できないため、DKD では蛋白質過剰摂取となり得る低炭水化物/高蛋白食は避けるべきであろう。一方、高炭水化物/低蛋白質食 (栄養不良のない) については、腎機能の低下した DKD における腎保護効果が期待できる。本ワークショップでは、DKD の食事療法において、腎保護を目的とした長期的な低炭水化物/高蛋白食は有効ではないという立場でディスカッションしたい。

W5-6

血糖コントロールの目標値は non-DKD と同じでいいの？

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科
荒木 信一

糖尿病患者において、DKD の合併の有無にかかわらず良好な血糖管理を維持することは、腎症の発症・進行を抑制するために重要であるだけでなく、その他の血管合併症の発症・進行を抑制し、健常人と変わらない生活の質の維持と寿命の確保という糖尿病治療目標達成のための重要な治療戦略である。基本的には、血糖管理の目標は DKD 患者と非 DKD 患者に大きな違いはない。しかし、DKD 患者では、腎機能の低下 (腎症病期の進行) に伴い、カロリー制限を中心とした糖尿病食から高カロリーでタンパク制限を必要とする腎臓病食へと食事内容が大きく変化する。そのため、その変化に戸惑い血糖管理が悪化する患者も少なくない。特に、腎臓内科医へ紹介があった場合、初めて出会う腎臓内科医から従来の内容とは大きく異なる食事内容をいきなり指導され医療不信を抱く患者もいる。そのため、糖尿病内科医と腎臓内科医の間でシームレスな DKD 治療に取り組むことが重要となる。また、DKD 患者では、腎機能の低下に伴い、腎臓での糖新生能の低下、インスリンの分解・排泄低下などにより低血糖が生じやすくなってくる。腎排泄型の糖尿病治療薬を使用している患者では、薬剤の排泄遅延も加わることで、低血糖の重篤化や低血糖からの回復が遅延することになる。特に、高齢で腎機能が低下した DKD 患者に、インスリン製剤や SU 薬などで血糖管理を行っている場合、重症低血糖の発症リスクが高くなるため注意が必要である。また、サルコペニアを合併する DKD 患者も、筋肉量が少なく低血糖リスクが高くなる。このような患者では、個々の患者背景に応じて血糖管理の目標を緩やかにし、適時、薬剤量を評価・調整する必要があること、また、血糖管理目標の下限を設定し低血糖を起こさせないことが重要である。

W6-1

パラフィン切片を用いた IF 検査

聖マリアンナ医科大学病理学

小池 淳樹

腎生検診断では、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片 (FFPE) を用いた光学顕微鏡検査 (光顕検査)、新鮮凍結切片 (FFS) を用いた蛍光抗体法による免疫学的タンパク検出検査 (IF 検査) および電子顕微鏡検査の結果を総合的に評価して、病理診断が下される。近年、FFPE を用いた IF 検査 (FFPE-IF) が開発され、これまでの FFS を用いた IF 検査 (FFS-IF) では検出精度が不安定であったタンパクがより高い精度で検出できるようになり、新しい診断ツールとして注目されている。また、骨髓腫に合併する Fanconi 症候群の組織学的表現型である light chain proximal tubulopathy (LCPT) では、近位尿細管上皮細胞の細胞質に結晶形成をみる crystalline LCPT で沈着する免疫グロブリン軽鎖はほぼ全例が kappa 鎖であると考えられてきたが、FFPE-IF による検討で、実際には kappa と lambda では頻度に差がないことが指摘されている (J Am Soc Nephrol 27: 1555-1565, 2016)。このように、FFPE-IF の導入により、一部で、これまでの疾患概念に修正を加える必要も生じている。以上のことを踏まえ、FFPE-IF によって得られたこれまでの治験を整理し、この方法がどの程度有効なのか、また、実施する場合にはどのような手順で行えば良いのか、という点について議論したい。

W6-2

肉眼的血尿と急激な腎機能悪化と足趾壊死を認め、特徴的な電顕所見を示す MPGN 様病変の一例

¹紀南病院腎臓内科、²市立札幌病院病理診断科、³順天堂大学大学院医学研究科病理・腫瘍学講座小林 聡¹、大澤 恒介¹、山野 由紀子¹、橋本 整司¹、辻 隆裕²、佐伯 春美³

症例は 70 歳代女性。以前に尿異常の指摘なく、X-1 年の健康診断では尿蛋白陽性、尿潜血陰性であった。X 年 3 月に誘引なく肉眼的血尿が出現。近医泌尿器科にて精査を受けるも異常なく当科紹介。尿蛋白も 5 g とネフローゼ症候群を認め腎生検を施行。光顕では MPGN 様の糸球体病変で、高度な管内細胞増多と、係蹄内に PAS 陽性の血栓様塊状物を認めた。凍結検体での IF は陰性。パラフィン切片では血栓部に弱く IgG, C1q の沈着が疑われた。電顕では、内皮下に多量の EDD を認めた。EDD は organoid structure が見られ管状構造が束をなし、直径は 50-70 nm、一部 140 nm 程度で太く渦巻き状を呈するものもあり、また規則正しい横紋様の構造を認めた。血液と尿の電気泳動に異常所見なく、クリオグロブリンは定性・定量ともに陰性。PSL を約 0.8 mg (Kg/日) より開始。血尿はわずかに改善したが、反応に乏しく PSL の減量とともに肉眼的血尿は再燃。CyA を追加処方するも、急激な腎機能悪化と足趾壊死を呈して血液透析導入に至った。足趾壊死部の皮膚生検ではフィブリノイド壊死性血管炎と血管内に血栓を認めた。ステロイドパルスを施行し尿量の増加と足病変の若干の改善を認めるも、現在も透析続行し入院加療中である。鑑別診断としては Immunotactoid 糸球体症、クリオグロブリン血症性糸球体腎炎、クリオフィブリノーゲン関連腎症などが挙げられるが、病理像と検査結果と臨床像の全てを満たす疾患はない。治療抵抗性と合わせて難解症例で、示唆に富む症例と考えられ、ここに報告する。

W6-3

蛍光抗体法で尿細管基底膜に IgG・C3 強陽性像を認めた急性腎臓ネフローゼ症候群の一例

¹大津赤十字病院腎臓内科、²産業医科大学第 2 病理学森西 卓也¹、高折 光司¹、小西 諒¹、大野 絵里菜¹、前田 咲弥子¹、名和田 彩²

【症例】86 歳女性【既往歴】12 年前、悪性リンパ腫 (DLBCL) に対して化学放射線療法され、以降再発なし。関節リウマチ (42 年前に診断) に対してプレドニゾロン 1 mg/日、イグラチモド 25 mg/日を、骨粗鬆症に対して 2 年前からミノドロン酸水和物錠 50 mg/月を内服中。【臨床経過】急性腎臓のネフローゼ症候群 (初診時: 血清 Alb 2.0 mg/dL、尿蛋白 22.3 g/gCre, selectivity index 0.32) に対して、腎生検施行された。明らかな先行感染はなく、HBV・HCV は陰性。各種自己抗体等も陰性であった。光顕: ほぼ全ての糸球体で上皮細胞の増殖を認め、一部の糸球体で糸球体虚脱を認めた。尿細管・間質病変は軽度であった。IF: 糸球体内に免疫グロブリン・補体沈着なし。尿細管基底膜において、びまん性・線状に IgG, C3 が強陽性に染まった。電顕: 糸球体・尿細管基底膜内いずれにも EDD は指摘されず、その他有意な所見を認めなかった。以上より、FSGS (collapsing variant) と診断された。ステロイド加療 (mPSL 500 mg×3 日間、後療法 PSL 35 mg/日) 開始となったが、急性腎臓害に対して血液透析を要する状態となった。超高齢者にて、免疫抑制治療強化での感染症発症が懸念され、ステロイド内服量は早期漸減する方針となり、1 ヶ月間で PSL 5 mg/日まで減量された。一方で尿蛋白は著減し (22.3→1.0 g/gCre)、透析離脱可能な状態となり、以降も腎機能改善を認めた。【問題点】病型診断は FSGS (collapsing variant) と考えた。ビスフォスフォネート製剤による薬剤性 FSGS (collapsing variant) の場合、腎予後が良好な報告例もあるが、本症例の病態もそのように考えてよいか。尿細管基底膜の IF 強陽性所見は非特異的所見なのか、それとも何らかの病的意義があるのか。ご検討をお願いしたい。

W7-1

腎臓病療養指導士の活動～今後の展望～

日本大学腎臓高血圧内分泌内科

阿部 雅紀

慢性腎臓病 (CKD) の早期発見、進展抑制、合併症の発症阻止には医療者のみならず、患者・家族が腎臓病とその治療法を理解して適正な自己管理を行うことが重要である。そのためには医師のみならず、看護師、管理栄養士、薬剤師などの多職種によるチーム医療が必要となる。そこで、2018 年度より CKD 患者の療養指導を担うメディカルスタッフを対象とした腎臓病療養指導士制度が開始された。腎臓病療養指導士の定義は 1) CKD とその療養指導に関する正しい知識を持つ、2) CKD 患者個々の生活の質および生命予後の向上を目的に、CKD 診療にかかわる医療チームの他の職種と連携をとる、3) CKD の進行と合併症予防を目指した療養生活と自己管理法の指導を行う、4) 腎代替療法への円滑な橋渡しを行うことができる、とされている。本制度の発足から 2 年が経過し、資格認定者は 1000 名を超えた。すでに腎臓病療養指導士が CKD 診療の推進役を担っている施設、地域も増加しているのも事実であるが、今後さらに腎臓病療養指導士を活用した CKD 診療の普及を目指す必要がある。今後の展望として、本制度を通じて、腎臓病療養指導士を医療現場および一般の方々に広く周知するとともに、全国に偏りなく腎臓病療養指導士の育成を図ることが必要である。また、各地域のキーパーソンを中心に、かかりつけ医との連携を図るとともにチーム医療を推進することも使命の一つである。活動内容は各職種により違いはあるものの、統一の最終目標は CKD 診療水準の向上と患者の予後改善である。将来的には腎臓病療養指導士が誕生したことでわが国の CKD 患者の予後がどのように改善したのか、アウトカムを評価し、発信することも重要な使命の一つである。腎臓病療養指導士への期待、そして今後の展望について考えてみたい。

W7-2

看護師としての慢性腎臓病療養指導士活動—10年に渡る看護外来の活動の実り—

富山市立富山市民病院
松木 理浩

2018年より標準的なCKDの保存療法を現場に浸透させることを目的に腎臓病療養指導士制度ができた。腎臓病療養指導士は、CKDに関する正しい知識を持ち、患者の生活の質および生命予後の向上を目的に他スタッフと連携をとりながら、CKDの進行抑制と合併症予防を行うことのできる者とされている。当院でも2010年から「とやまCKD地域連携パス」を立ち上げ、保存期CKD患者の専門医への紹介を勧めると共に、対象患者の日常生活指導、栄養指導、服薬指導の腎臓病教室及び腎臓病相談窓口外来での対応を行ってきた。結果、近隣のかかりつけ医との連携ができるようになり、専門医への紹介が増加した。受診は1年に1回あるいは半年に1回で、専門医による診察、栄養指導、看護外来相談窓口対応を行った。看護外来では、主に患者の日常生活について聴取し、個々に合わせた自己管理についての指導・説明を行ってきた。2018年には124名の患者にパスを導入し、初診時観察から最終観察時でのデータ観察では、推定塩分摂取量、LDLコレステロール値、Hb値、血圧値、薬剤使用量にも変化が見られた(n=113)。また「塩辛いものは辞めるようになった」「薬はきちんと飲んでます」「血圧は家では高くない、測ってる」といった言動が聞かれ、自己管理行動が継続できるようになった。最近では、CKD進行予防や療法選択、段階的腎代替療法導入などが一般的に行われるようになり、早期からの介入による関わりは、重症化および進行抑制に効果が期待できるといわれている。また、CKDにおける専門的教育を行ったコメディカル関わりが必要であることも提唱され、日常生活、食事療法、薬物療法における専門的知識を持つことでより効果的な指導が可能になる。10年に渡る看護外来の活動は腎臓病療養指導士の原点であり、資格制度確立によりさらに活動の幅が広がった。

W7-3

CKD対策を次のステージへ～腎臓病療養指導士との連携

¹熊本市介護保険課、²熊本市健康づくり推進課、³熊本大学腎臓内科
山本 三枝¹、高橋 知恵美²、栗原 孝成³、向山 政志³

熊本市は、全国と比較し人工透析患者の割合が極めて高い水準にあったため、2009年度から本市の重要健康課題としてCKD対策に取り組んでいる。本市のCKD対策は医師会、大学病院、腎臓専門医などの関係機関や保険者、健診機関等の関係団体との協働により、CKDの発症予防から悪化防止までの病期に応じた総合的な対策を推進してきた。そして、対策開始から7年後の2015年度には、新規人工透析導入患者の割合はほぼ全国平均まで引き下げられるなど一定の成果をあげた。全国に先駆け開始した本市の取組は、腎疾患対策の好事例として全国に紹介されたが、10年を経過した今、これまで構築してきた関係機関・団体等との連携体制や病診連携システム等を継続しつつ、対策を次のステージに進めるための検討を始めている。その中でも、今後増加が予測される高齢者CKD患者への支援が大きな課題で、患者や家族を支える医療介護関係者の果たす役割はより一層大きくなるものと思われる。現在、本市の対策において、CKDの進行抑制、悪化防止対策の根幹にあるのは、腎臓専門医とかかりつけ医による2人主治医制の仕組みであり、この仕組みを活かしながら、対策を一層強化するためには、地域で活動する医療介護関係者も含めた多職種が連携しCKD患者を支え、ともに地域の中でCKD対策を浸透させていくことが必要である。そして、この新たな視点での取組において期待するのが職種横断的なCKD療養に関する基本知識を有した腎臓病療養指導士の活躍である。今回のセッションでは、これまでのCKD対策と次のステージへと歩み始めた本市CKD対策、そして腎臓病療養指導士が地域で関係者と有機的につながり活躍できるように行政が果たすべき役割について述べる。

W7-4

薬剤師の腎臓病療養指導における介入

¹光晴会病院薬剤科、²光晴会病院腎臓内科
成末 まさみ¹、宮崎 健一²、大坪 俊夫²

腎臓病療養指導における薬剤師の役割は大きく分けて二つある。一つ目はかかりつけ医より腎臓専門医へ紹介になった際、患者の薬歴について注射薬を含めて調べることで、また一般医薬品やサプリメントの摂取状況を調べることである。慢性腎臓病患者は高齢者が多く、合併症もあるため複数の医療機関にかかっていることが多い。薬剤師が腎臓専門医だけで把握できない薬歴を調べて報告し、患者個別の腎機能に応じて適切な用量となっているか調べ、有害事象を起こしている可能性について調査し、腎臓専門医へ報告することは非常に重要である。二つ目は患者の服薬アドヒアランスを高める服薬指導を行うことである。服薬数や服薬タイミングが多いなどの理由から患者の飲み忘れや服薬拒否につながることもある。薬剤師は患者や家族から服薬状況を聞き取りを行う。服薬数が多すぎる場合には配合錠を検討する、徐放錠など長時間作用型薬剤の検討、服薬タイミングをまとめる工夫について医師へ提案することで服薬アドヒアランス向上に貢献できると考える。さらに病識の不足や患者に合わない製剤による服薬拒否がある場合、きめ細かな服薬指導でのみやすい剤型への変更の提案や、正しい病識を持っていただくための指導を行う。実際の腎臓病療養指導の場面では、問題を把握した管理栄養士や看護師・医師より相談が寄せられることが多い。栄養士からはコントロールできないカリウム値の異常、薬による有害事象の可能性についての調査依頼、また、看護師や医師からは服薬アドヒアランスを向上させるための指導依頼等である。今回、腎臓病療養指導における薬剤師としての活動の実績について発表する。

W7-5

腎臓病療養指導士としての活動～栄養指導の実際～

¹松江赤十字病院栄養課、²松江赤十字病院膠原病・腎臓内科
安原 みずほ¹、中西 宣太²、花田 健²、漆谷 義徳²

当院は599床を有する急性期病院で、松江市及び周辺郡部30万人を医療圏としており、CKD診療では、健診での尿異常の精査から、糸球体腎炎やネフローゼ症候群、高血圧や膠原病に伴う腎障害などの治療、末期腎不全の治療、腎移植後のフォローまでステージに応じた医療を提供している。栄養指導は外来、入院ともに実施しており、個人の食習慣を考慮した指導を心がけている。地域の診療所との連携においても、栄養指導の情報提供は重要であり、栄養指導記録をもとに栄養摂取状況や指導内容を伝え、指導に役立ててもらっている。腎臓病療養指導士(以下CKDE)取得後、院内においては、管理栄養士による栄養指導の標準化を目指し、栄養指導の方法や指導用資料の見直しを行った。また、多職種チームによる継続的な療養指導が出来るよう、腎生検から透析導入までの管理栄養士の介入について検討した。院外活動では、一般市民対象の「世界腎臓デー松江市民公開講座」にて食事療法の講演を担当した。また、「鳥根県糖尿病療養指導士認定講習」において、スタッフ向けの「糖尿病腎症の食事療法」の講義と調理実習の講師を担当した。資格取得により、基本的、標準的な知識が整理できたことで、院内、院外活動ともに以前より自信を持って指導することが出来るようになった。また、CKDEの資格取得に必要なセミナー受講、レポート作成、受験勉強、受験を共にした看護師との仲間意識が強くなり、療養指導についてディスカッションする場面も増えた。現在院内のCKDEは看護師3人、管理栄養士1人の4人であり、それぞれが療養指導やスタッフ教育に力を入れている。今後院内のCKDEを増やし、院内での連携を強化することと、地域内での連携が出来るようなネットワークづくりが今後の課題である。

W8-1

最適な腎代替療法選択のために：腎代替療法ガイド 2020

大阪大学大学院腎臓内科学

猪俣 善隆

わが国の腎代替療法選択は、諸外国に比べると血液透析を選択する患者が極めて多く、腹膜透析、腎移植を選択する患者が極めて少ない状況にある。厚生労働省も腹膜透析や腎移植の推進を資する取組みや実績等を評価している。診療報酬改定においても、導入期加算が見直され、患者に対する腎代替療法の説明を要件化するとともに、腹膜透析の指導管理や腎移植の推進に関わる実績評価が導入されている。わが国の腎代替療法選択が血液透析に偏っている要因の一つに、腎不全患者に対する説明が不十分であった可能性が指摘されている。従来、パートナーリズムあるいはインフォームドコンセントによる患者説明がなされてきたが、21世紀医療の中心概念として、shared decision making (協働する意思決定；治療法決定にあたって、医療情報だけでなく、患者の価値観、不安、疑問を引き出し、協働で最善の選択を探る)による療法選択が求められている。SONG (standardized outcome in nephrology) initiative は医療従事者と患者が双方にとって意味のある評価項目を確立することを目指しているが、医療従事者と患者が求めるアウトカムには乖離があることがわかっている。腎代替療法ガイドは、最適な腎代替療法選択のために、医療従事者が重要と考える医学的な情報 (予後や感染のことなど) に加え、患者が重要と考える項目 (旅行や日常生活のことなど) について、腎代替療法選択の際に説明できるものを目指した。本ワークショップでは、最適な腎代替療法選択の在り方と、腎代替療法ガイドについてご紹介したい。

W8-2

高齢者における血液透析導入後の生命予後を規定する因子について

¹埼玉医科大学, ²東京女子医科大学, ³川崎医科大学小野 淳¹, 井上 勉¹, 花房 規男², 板野 精之³, 神田 英一郎³, 岡田 浩一¹

人口構成の高齢化や保存期腎不全医療の進歩、さらに心血管疾患・がん患者の長命化に伴い透析導入年齢は年々上昇傾向にあり、2017年の新規透析導入患者の平均年齢は69.68歳に達する。本邦の維持透析患者の生命予後は他国と比較して明らかに良好であるが、透析導入後早期の死亡リスクは他国と同等に高い。特に75歳以上の高齢者では、透析導入が必ずしもQOLや身体機能の改善にはつながらない例が経験される。現在、末期腎不全の高齢者について、適切な透析導入時期や保存的腎臓療法の選択に関する科学的な判断基準は無く、本人・家族の希望と担当医の経験的な判断に委ねられている。本邦の患者データに基づいて透析導入後の生命予後に関連する因子を明らかにすることは、療法選択時の判断材料として重要である。今回我々は日本透析医学会統計調査委員会のデータセットを用い、2006~2007年に維持血液透析を導入し2017年末までの予後が追跡可能であり、さらに透析導入直前からのデータが揃っている75歳以上の高齢者2,858人 (導入時平均年齢: 80.6歳) を対象に検討を行った。観察期間中の全死亡者は2,426人 (84.9%)、その内導入後1年以内の死亡者数は442人 (18.2%) であり、特に3ヶ月以内の早期死亡の占める割合が高かった (140人 31.6%)。Cox 比例ハザードモデルでの検討では、透析導入時のBMI (HR: 0.98, 95% C.I. 0.97-0.99), sAlb (HR: 0.76, 95% C.I. 0.70-0.81), 血清P値 (HR: 0.96, 95% C.I. 0.93-0.98), 導入時の動脈脈シャントの有無、認知症の有無が導入後の生命予後に有意に関連していた。本講演では今後20年の透析医療を見据え、特に高齢者の透析導入後の経過や生命予後を規定する社会的背景及び医学的因子について、既報に加えて我々の調査結果を踏まえて概説する予定である。

W8-3

透析の開始と継続に関する新たな意思決定プロセスについて

川島病院

岡田 一義

日本透析医学会は、2014年に「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」を公表し、終末期を対象に限定した透析の見合わせについての意思決定プロセスを提示したが、終末期ではない患者本人の強い意思と家族等の同意により、見合わせが行われていたことが報告された。

厚生労働省は、2018年に「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」と「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」を公表し、医療チームは、人生の最終段階について、事前指示書 (advance directives: AD), 共同意思決定 (shared decision making: SDM) とアドバンス・ケア・プランニング (advance care planning: ACP) を重要視し、患者の意思を尊重した医療とケアを提供する重要性を指摘した。

以上のような社会状況の変革の中、日本透析医学会は、未来を見据えてより良い医療とケアを確立するために、提言の改訂作業に着手した。腎代替療法選択および末期腎不全 (end-stage kidney disease: ESKD) 治療選択の情報提供、透析見合わせの意思決定プロセス、理解力や認知機能が低下した患者への意思決定支援等のあり方について検討し、SDMに基づく決定およびACPの十分な実施も詳細に提示し、全国の透析施設で参考にできる内容とし、医療チームは、患者の意思を尊重し、その意向に寄り添いながら、患者が納得できる尊厳ある人生を送り、患者が望む最期を迎えられるように支援することを目指した。

透析を実施すれば長期間の生存が可能となる患者が透析の見合わせを申し出た場合に、医師が生命維持のために透析を必要とするESKDと診断すれば、数日から数週で死亡する可能性が高く、人生の最終段階となる。患者が最終的に透析によらないESKDの治療とケアである保存的腎臓療法を選択し、関係者全員が合意した場合にはその意思は尊重されるであろう。

W8-4

日本における Conservative Kidney Management の実態

¹東邦大学医療センター大森病院, ²埼玉医科大学総合診療科,³川崎医科大学腎臓高血圧内科酒井 謙¹, 中元 秀友², 柏原 直樹³

日本透析医学会 (JSDT) が2014年に「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」を公表した。その2年後の全国規模実態調査では、47.1%の透析施設が透析を見合わせた経験があり、見合わせた患者の89.7%が高齢者で、46.1%が認知症患者であり、7.5%が透析を開始/再開していた。今般4月に公表されたJSDTの新しい提言 (2020) では、人生の最終段階における血液・腹膜透析患者および透析にまだ至らぬ末期腎不全 (end-stage kidney disease: ESKD) と急性腎障害の血液透析導入期患者も対象に含め、より良い医療とケアを提供することを目指して改訂を行った。その内容は共同意思決定 (SDM) に基づく人生会議 (ACP) の十分な実施も詳細に提示し、全国の透析施設および腎臓内科、一般内科、在宅医療、小児科医療にも参考にできる内容としている。この中で一番問題になる点は、CKM (conservative kidney management 保存的腎不全治療) である。CKMの情報提供はいつ行うのか、患者がCKMを選択して透析を見合わせた後のケアの内容とその実践についてはどのように行うのか、在宅医も含めてこれから作り上げる必要がある。今回はAMED長寿科学研究開発事業「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意志決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」 (代表 柏原直樹) の一環として、450施設 (日本腎臓学会、日本透析医学会、日本在宅医療連合会、日本小児腎臓病学会) に先行アンケートの回答を頂き、conservative kidney managementの実態調査を行った。その結果を報告する予定である。

W8-5

末期腎不全患者の緩和ケアの課題 自治医科大学附属病院緩和ケア部 丹波 嘉一郎

がん対策基本法が2016年に改正され、非がんも緩和ケアに含めると法律に明記された。しかし、わが国では今までがんに特化した緩和ケアが行われてきた上、尊厳死法がなくガイドラインで対応していく流れでは、末期腎不全患者の緩和ケアを進めるには問題山積である。一つには末期腎不全患者の緩和ケアについての啓発が必要である。この対象には、患者・家族だけでなく、医療側も、在宅医など腎透析に関わらない医療者、腎透析スタッフ、緩和ケアスタッフの計4者が対象となる。患者・家族には、Conservative Kidney Managementを選択してもそれを医療者が最期まで支えるという保証で十分かもしれない。ただそのために、緩和ケア以外の医療者がいわゆる一次緩和ケアを修得する必要がある。さらに大きな課題は、二次、三次を請け負う緩和ケアスタッフの修練である。というのは、上述の次第で、多くのわが国の緩和ケアスタッフが、非がんの緩和ケアに不慣れだからである。したがって、4つの対象への啓発のプラン作りが必要である。二つには制度上の障害である。現行の医療保険制度では、末期腎不全患者の緩和ケアを行っても、全く保険点数がつかない。非がんに関しては、入院している重症心不全のみ緩和ケア診療加算がつく場合がある。さらに、尿毒症肺では呼吸困難感を生じうるが、症状緩和に最も有効なオピオイドの中で実質利用可能なのはモルヒネのみである。しかし、腎不全ではモルヒネは代謝物が蓄積するので、最も使いづらいオピオイドである。なお expert opinion としてフェンタニル貼付剤は呼吸困難感には効かない。以上のように、ワークショップの仮題は、「末期腎不全患者のための緩和ケア標準化の試み」となっていたが、残念ながらとても標準化を試みられる状況ではない。当日は、実例を交えつつ、より建設的なお話をさせていただきたい。

LBA-1

Definition and cut-off value of hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agent (ESA) in non-dialysis patient : BRIGHTEN

¹Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Kidney Research Center, Niigata University, ²Department of Kidney Disease and Hypertension, Osaka General Medical Centre, ³Fukuoka Renal Clinic, ⁴Department of Nephrology, Nagoya University, ⁵Department of Nephrology, Hiroshima University Hospital, ⁶Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, ⁷Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Faculty of Pharmaceutical Sciences, ⁸Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ⁹Translational Research Informatics Center, Foundation Biomedical Research and Innovation, ¹⁰Department of Nephrology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

Ichiei Narita¹, Terumasa Hayashi², Hideki Hirakata³, Shoichi Maruyama⁴, Takao Masaki⁵, Masaomi Nangaku⁶, Hiroshi Sato⁷, Tadashi Sofue⁸, Kenichiro Tanabe⁹, Takashi Wada¹⁰

Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) is a strong predictor of cardiovascular (CVD) events and poor renal outcome in patients with chronic kidney disease (CKD). BRIGHTEN trial is a multicenter prospective observational study conducted in a real-world clinical setting in Japan to explore the prevalence, as well as to establish an appropriate definition, of hyporesponsiveness to ESAs that accurately predicts poor renal outcome and CVD events in non-dialysis CKD patients. In total, 1,867 patients were administered darbepoetin alfa (DA) and most of them were observed for 96 weeks, and 1,724 were included in the present analysis. The mean level of s-Cre was 2.86±1.35 mg/dl, and Hb 9.8±0.9 g/dl. While there was wide variation in the dose of DA, no elevation of Hb was observed in 235 (13.6%) patients. Male gender, hypoglycemic agent use, iron supplementation, low CRP, low NT-proBNP, and low urinary protein were predictive factors for better responsiveness to DA. When patients were divided into two groups according to DA dose during the first 12 weeks in addition to these background factors, the prognosis were significantly different between the two groups, (by Cox proportional hazard model, HR=11.70, p<0.0001 for renal outcome, and HR 6.885, p<0.0001 for CVD events). By a ROC analysis, the optimized cut off value of the (hypo-) responsive index, expressed by dividing the dose of DA by Hb level at the 12 week of DA treatment, was calculated as 5.263 for CVD events. This study has defined the ESA hyporesponsive index for the first time in non-dialysis CKD patients in Japan, which may clinically be useful for the management of renal anemia.

LBA-2

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2011 の改訂

¹金沢大リウマチ膠原病内科, ²長岡赤十字病院内科, ³福岡大腎臓病内科
川野充弘¹, 佐伯敬子², 中島衛³, IgG4-RKD ワーキンググループ

【目的】IgG4-RKD 診断基準 2011 (G42011) を検証し、現状に即して改訂する

【方法】何らかの腎障害を認め、血清 IgG4 測定、もしくは IgG4 染色 (腎病理) が施行され、かつ十分な臨床情報がある症例を後方視的に集積し、G42011 を用いて IgG4-RKD もしくは非 IgG4-RKD に分類し感度と特異度を算出した。次に、偽陰性症例の解析を通して、G42011 の感度を高める改訂を行った。

【結果】105 例 (IgG4-RKD 55, 非 IgG4-RKD 50) が登録された。2011 基準では IgG4-RKD 40 例が IgG4-RKD に分類され (感度 72.7%), mimicker 45 例が非 IgG4-RKD に分類された (特異度 90%)。偽陰性 15 症例は、花筈状線維化を欠く他臓器病変の組織所見がない症例であった。他臓器病変の組織所見に代わる項目として、(1) 両側涙腺腫大、(2) 両側耳下腺 or 顎下腺腫大、(3) 1 型自己免疫性膀胱炎の画像所見、(4) 後腹膜線維症の画像所見のどれか一つを満たすものを追加したところ、感度は 90.9% まで改善した。

【結論】G42011 に他臓器病変の画像・臨床所見を追加することにより、特異度を落とすことなく感度を上げることが可能であった。

O-001

健常腎存在下での対側ネフローゼ腎の病態変化: One nephrotic two-kidney model

¹筑波大学腎・血管病理学, ²筑波大学生存ダイナミクス研究センター, ³東海大学分子生命科学
坂本 和雄¹, 金 俊達², 小泉 賢洋³, 川西 邦夫¹, 松阪 泰二³, 深水 昭吉², 長田 道夫¹

両側の腎臓は協調して機能し、片側腎機能低下では対側健常腎が全身の恒常性維持のために代償的に働く。この機能の異なる両腎間の相互作用に関わる因子は不明である。生体に不利な蛋白尿に対する生体反応を調べるために、片腎にネフローゼ腎(NK)、対側に健常腎(WK)をもつマウス(TW/N, NEP25マウスへの健常腎移植)を作成し、WK存在下にNKに起きる病態を、病理像と腎内遺伝子群をRNAseqで調べ、両側がNKであるマウス(TN/N)と比較した。TW/NはTN/Nと同じく蛋白尿が増加したがday 12で急激に低下し、ドップラーではNKに血流の減少をみた。組織学的にはTW/NのWKには異常はなく蛋白円柱はなかった。一方で、TW/NのNKでは、糸球体の高度虚脱と蛋白円柱を見たがTN/N特有のFSGS病変はなかった。RNAseqではrenin, kirrel2, taglinが変動し、腎AngiotensinII(AngII)測定ではTW/NのNKではTN/NのNKより有意に低下したが、TW/NへのAngII投与で尿蛋白も血流も維持され、糸球体虚脱が消失しFSGSを認めた。以上から、健常腎の存在により、ネフローゼ腎では腎AngIIが十分に活性化されず血流が低下しFSGSが形成されず機能が低下した。この反応はTW/Nにおいて蛋白尿を抑制し、結果として生体の恒常性を保った。

O-002

好中球EIF2AK2阻害は血管内皮接着・血管外遊走を抑制し炎症性腎疾患急性期を制御する

¹東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科, ²東京医科歯科大学先端倫理医学開発学
井上 玲子¹, 西 裕志¹, 大坂 瑞子², 吉田 雅幸², 南学 正臣¹

ヒト循環白血球で最多の好中球は細菌等の感染防御機能で重要な役割を果たすのみならず、腎臓を含む固形臓器の非感染性炎症性疾患においても病態形成に寄与している。本研究では、ウイルス感染に対する防御機能を担うキナーゼであるEIF2AK2に着目し好中球EIF2AK2の炎症性腎疾患における役割を明らかにすることを目的とした。培養ヒト好中球EIF2AK2活性化阻害によりヒト血管内皮細胞への細胞接着が抑制された。白血球の血管内皮接着には血球の細胞骨格再構築が影響するが、EIF2AK2発現抑制された培養ヒト好中球では刺激による細胞内アクチン重合が抑制された。また、EIF2AK2発現抑制及び活性化阻害により好中球の走化性物質に対する細胞遊走が抑制された。走化性物質刺激でp38キナーゼが活性化され、EIF2AK2発現抑制細胞ではp38活性化がさらに亢進していた。好中球依存的腎炎モデルとして腎毒性血清腎炎マウスのheterologous phaseに着目したところ、EIF2AK2阻害薬投与されたマウスでは糸球体への好中球の集積が抑制されアルブミン尿も減少していた。以上より好中球EIF2AK2は好中球の血管内皮細胞への接着と血管外遊走に寄与しており、同分子の抑制により腎炎の病態を改善できる可能性が示された。

O-003

MRP8欠損はMφMincle発現制御を介して腎炎進展を抑制する

熊本大学腎臓内科
秦 雄介, 桑原 孝成, 藤本 大介, 梅本 周朗, 神吉 智子, 西口 佳彦, 柿添 裕, 泉 裕一郎, 向山 政志

自然炎症の一端を担うmyeloid-related protein 8(MRP8; S100A8)は自己免疫疾患、腫瘍進展などに重要とされ、我々は糖尿病性腎症、腎炎、透析患者の生命予後予測において重要な可能性を報告してきた。以前本会にて、主な産生細胞である骨髄由来細胞特異的MRP8欠損は半月体形成性腎炎を軽減すること、また、その機序として、MRP8が糸球体内細胞間クロストークによりMφで強力に発現誘導され、MφのM1優位な形質獲得、遊走性・接着性を促進することで糸球体傷害進展に寄与している可能性などを報告した。今回、MRP8により誘導されるMφの特性変化について更に詳細を明らかにするため、骨髄由来細胞特異的MRP8欠損細胞を標識したレポーターマウス(KO ZsG)を作製し、腎組織および末梢血におけるMRP8欠損細胞の特性を解析、腎炎軽減の機序を検討した。腎炎を誘導したKO ZsGマウス腎臓より単離した糸球体および末梢血中のMRP8欠損ZsG陽性細胞をsortingしてFACS解析を行ったところ、MRP8欠損はMφのICAM1, Macrophage-inducible C-type lectin (Mincle)発現を抑制することが確認された。Mincleは糖脂質を認識するCa依存性C型レクチンの一つであり、MφのM1形質維持による腎障害への関与が報告されている。骨髄細胞特異的MRP8欠損は腎炎時のMincle発現増加を抑制する。

O-004

急性相反応物質であるα₁-酸性糖タンパク質によるアルブミン尿抑制作用

¹熊本大学大学院薬学教育部薬剤学分野, ²東海大学腎内分泌代謝内科
藤村 留衣¹, 渡邊 博志¹, 宮原 麻衣¹, 前田 仁志¹, 深川 雅史², 丸山 徹¹

【目的】炎症時に血中濃度が上昇するα₁-酸性糖タンパク質(AGP)は血清タンパク質の中で最も負に帯電しており(等電点:2.7)、糸球体の負電荷チャージバリアとして機能していることが示唆されてきた。しかしながら、糸球体バリア機能におけるAGPの寄与は不明であった。本研究ではAGP欠損マウス(AGP-KO)を作成し、糸球体障害におけるAGPの生理学的役割について検討した。【方法】アドリアマイシン(ADR)腎症マウスを用いた。【結果と考察】BALB/cマウスにADRを投与したところ、アルブミン尿が生じ、その際、糸球体に局在するAGP量の減少と尿中へのAGP漏出が観察された。次に、ADRによるアルブミン尿が生じにくいC57BL/6系統のWTに加え、AGP-KO(C57BL/6系統)に対してADRを投与した結果、WTと比較してAGP-KOにおいて尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)が有意に上昇した。ADRを投与したAGP-KOに対して、外因的にヒト由来AGPを後投与することでUACRの上昇が抑制された。【結論】AGPは糸球体障害時にアルブミン尿に対して腎保護的に働いていることを見出した。

O-005

エボロクマブによるマウス巣状分節性糸球体硬化症モデルに対する治療効果の検討

昭和大学内科学講座腎臓内科学部門
鈴木 泰平, 伊與田 雅之, 金澤 伸洋, 橘 翔平, 和田 幸寛, 松本 啓, 本田 浩一

【目的】巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)はネフローゼ症候群を呈する糸球体腎炎疾患であり、しばしば重篤な脂質異常症を併発する。ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体であるエボロクマブ(EVO)は、新規の脂質異常症治療薬であるが、FSGSに対する治療効果は未知である。我々はFSGSモデルであるアドリアマイシン(ADR)腎症に対してEVOを使用し、治療効果を検討した。【方法】9-11週齢の雄BALB/cマウスを用いて、vehicle群に生理食塩水、治療介入群にEVO 30 mg/kgの皮下注射を行い、直後にADRを静注。FSGSを誘導しDay 14における臨床および病理学的所見の差異を解析した。【結果】治療介入群において、血清LDLコレステロール値低下(mg/dl, 305.3±77.1 vs 159.1±31.7, p<0.01)および血清PCSK9値低下(ng/ml, 652.9±230.01 vs 311±116.50, p<0.01)を認めた。更に蛋白尿(Alb/Cr, 15.73±1.26 vs 7.32±1.02, p<0.01)、血清Cr値(mg/dl, 0.48±0.13 vs 0.18±0.044, p<0.01)および血清BUN値(mg/dl, 80.08±20.22 vs 46.86±9.603, p<0.05)が低下し臨床所見の改善を認めた。また病理学的検討では治療介入群で有意に糸球体硬化病変は減少(p<0.01)し、糸球体上皮細胞密度は保たれていた(p<0.01)。【結語】以上より、EVOはADR腎症改善効果を有する可能性が示唆された。

O-006

小児における糖鎖不全IgA1免疫染色

¹神戸大学小児科, ²高槻病院小児科, ³兵庫県立こども病院腎臓内科
石河 慎也¹, 野津 寛大¹, 永井 貞之¹, 青砥 悠哉¹, 榊原 菜々¹, 長野 智那¹, 堀之内 智子¹, 山村 智彦¹, 石森 真吾², 貝藤 裕史³, 田中 亮二郎³, 飯島 一誠¹

【背景】糖鎖不全IgA1(Gd-IgA1)特異的抗体(KM55)はIgA腎症と紫斑病性腎炎(HSPN)患者の糸球体に特異的に沈着することが報告されたが、これまで小児例での検討はない。【方法】2012年から2019年に神戸大学病院、高槻病院、兵庫県立こども病院で腎生検を行った48症例(2-20歳)においてIgA抗体とKM55の二重免疫染色を行った。【結果】IgA腎症17例とHSPN 6例全例でIgAとGd-IgA1の共沈着を認め、ループ腎炎5例中4例、膜性腎症3例中2例においてもGd-IgA1の沈着を認めた。一方、IgA沈着を認めた微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)3例、Oligomeganephronia(OMN)2例、Alport症候群、半月体形成性糸球体腎炎各1例ではGd-IgA1陰性であり、非特異的IgA沈着と考えられた。IgA陰性であったMCNS 5例、OMN, AS, C3腎炎、溶連菌感染後急性糸球体腎炎、HUS各1例ではGd-IgA1も陰性であった。【考察】Gd-IgA1免疫染色は病理学的にIgA腎症とAlport症候群との鑑別困難な症例も含め、診断確定に有用であった。しかし、一部のループ腎炎と膜性腎症においてもGd-IgA1は陽性であり、KM55は免疫複合体など非特異的な部位を認識している可能性が考えられた。一方、Gd-IgA1免疫染色は非特異的IgA沈着の同定に有用であった。

O-007

IgA腎症患者の扁桃陰窩におけるIgAレパトアとIgA結合細菌叢の関連

新潟大学腎・膠原病内科

山口 浩毅, 後藤 眞, 山本 卓, 金子 佳賢, 成田 一衛

【目的】IgA腎症の発症に扁桃細菌抗原に対する粘膜免疫応答が関与すると推測されている。本研究ではIgA腎症の扁桃におけるIgA重鎖(IGHA)レパトアを網羅的に解析し、扁桃細菌叢との関連を検討した。【方法】扁桃摘出術を施行したIgA腎症28例と習慣性扁桃炎20例を対象とした。摘出扁桃の深部陰窩からRNAを抽出し、cDNAを作成した。IgA定常領域に対する特異的プライマーを用いた adaptor-ligation PCR法にてIGHAのV, D, J領域を含む可変領域を増幅し、配列を決定した。IMGT参照配列との相同性解析にて各領域の相対存在比を算出し二群間で比較した。扁桃細菌叢については、深部陰窩組織を用いてFACSでIgA結合および非結合細菌群を分離後、メタ16S解析を行った(IgA-SEQ)。各細菌群におけるIgA結合度をIgA indexとして算出した。【結果】IgA定常領域のサブクラス解析では、IGHA1の相対存在比は二群間で有意な差はなかった。IGHA1におけるIGHV配列の比較では、IGHV3-30 (P<0.01)とIGHV3-38 (P<0.001)の存在比がIgA腎症群で有意に高値を示した。IgA-SEQ解析では、*Bacteroidetes*門細菌群でIgA indexが最も高く、IgA腎症群でより高値を示した。IGHA1におけるIGHV3-30と*Bacteroidetes*細菌群のIgA indexは有意な正の相関関係を認めた。【結論】IgA腎症患者の扁桃陰窩では、IgAレパトアを介して嫌気性細菌群に対する免疫応答が亢進している。

O-008

う蝕ラットモデルによるIgA腎症様腎炎を発症する可能性

¹聖隷浜松病院腎臓内科, ²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児歯科学分野, ³大阪大学大学院歯学研究所小児歯科学教室, ⁴防衛医科大学校腎臓内分内分泌科, ⁵兵庫医科大学腎・透析科
三崎 太郎¹, 伊藤 大介¹, 清水 吉貴¹, 小野 雅史¹, 鈴木 由美子¹, 仲 周平², 和唐 薫子³, 伊藤 誓悟⁴, 長澤 康行⁵, 野村 良太³, 仲野 道代², 仲野 和彦³

【背景】IgA腎症患者では、コラーゲン結合タンパク(Cnm)を菌体表面に発現している齧歯原性細菌 *Streptococcus mutans* の唾液中の検出率が、健常者よりも有意に高いことが明らかになっている (Sci Rep2016)。【目的】Cnm陽性 *S. mutans* をラット口腔に定着しう蝕を誘発させるモデルにおいて、IgA腎症様腎炎発症の検討をする。【方法】Specific-pathogen freeのSprague-Dawleyラットを用いて、IgA腎症患者から分離されたCnm陽性 *S. mutans* 感染 (SN74株) 群、非感染群を設定し、32週間後にう蝕および腎臓組織を検討した。【結果】SN74株感染群の齧歯スコアおよび血尿陽性率は、非感染群よりも有意に高い値を示した。SN74株感染群の腎臓では、PAS染色でメサングウム細胞・基質増殖が観察され、蛍光免疫染色では、メサングウム領域にIgAおよびC3の沈着が多く認められた。また電顕ではメサングウム領域に deposit を認めた。一方で、非感染群ではこれらの所見は認められなかった。【結論】Cnm陽性 *S. mutans* 株の口腔感染はIgA腎症様の腎炎を起こす可能性が示唆された。

O-009

IgA腎症モデルマウスに対するSGLT2阻害薬の腎保護効果

¹香川大学医学部形態・機能医学講座薬理学, ²大阪市立総合医療センター腎臓高血圧内科, ³順天堂大学医学部腎・高血圧内科
山崎 大輔¹, 森川 貴², 小西 啓夫², 鈴木 仁³, 鈴木 祐介³, 西山 成¹

【目的】2型糖尿病患者においてSGLT2阻害薬は腎障害の進行を抑制する。しかし、SGLT2阻害薬がIgA腎症を含む非糖尿病性腎臓病患者において腎保護効果を有するかは明らかではない。今回、我々はIgA腎症の動物モデルであるgrouped ddyマウスを用いて、empagliflozinの腎保護効果について検討した。【方法】9週齢、雄のgrouped ddyマウスを、5% carboxymethyl cellulose (CMC, n=15) を投与したピークル群と、empagliflozin 30 mg/kg/day (n=15) を投与したSGLT2阻害薬群に分け、それぞれを31週間、連日経口投与し、経時的に1日尿蛋白量、尿蛋白/Cre比、血中BUN、Creを測定した。また31週間の死亡率を追跡した。【結果】ピークル群と比較して、SGLT2阻害薬は、投与開始4週後までは1日尿蛋白量、尿蛋白/Cre比を減少させる傾向があったが、その後、差は2群間で消失した。血中BUN、Creは2群間で差を認めなかった。死亡率も2群間で差を認めなかった。【結論】grouped ddyマウスに対するSGLT2阻害薬の投与は、上記投与期間において、腎保護効果を認めなかった。現在進行中の非糖尿病性腎臓病患者に対するSGLT2阻害薬の臨床試験の結果に注目する必要がある。

O-010

IgA腎症モデルマウスに対するスバルセンタン(AT1受容体/エンドセリン受容体拮抗薬の合剤)の腎保護作用の検討

¹順天堂大学腎臓内科, ²レトロフィン長澤 肇¹, 鈴木 仁¹, Celia Jenkinson², 上田 誠二¹, 深尾 勇輔¹, 中山 麻衣子¹, 大塚 智之¹, Kai Liu², Radko Komers², 鈴木 祐介¹

IgA腎症は予後不良の疾患であるが、詳細な病因は未だ不明である。現在ARB/ETRAの合剤であるスバルセンタン(SP)はIgA腎症と巣状糸球体硬化症における第3相試験が行われており、SPが腎疾患の新たな治療法として注目されている。そこでIgA腎症自然発症モデルであるgrouped ddy (gddY)に、SPの治療効果を検証した。4週齢のgddYに、対照飼料(n=5)またはSP【180 mg/kg/day (n=10)】、SP【360 mg/kg/day (n=10)】を投与した。アルブミン尿(U-Alb)は4, 6, 8, 10, 12週齢で、糸球体硬化は12週齢にPAS染色で各々評価したところ、両者共に用量依存的に腎障害を抑制することが証明された。これらの結果からSPはIgA腎症における新規治療薬となり得る可能性が示された。

O-011

腎虚血再灌流によりMSR1を高発現したマクロファージが増加する

群馬大学腎臓・リウマチ内科学

諏訪 絢也, 金子 和光, 渡辺 光治, 今井 陽一, Shrestha Shreya, 木下 雅人, 大石 裕子, 中里見 征央, 浜谷 博子, 坂入 徹, 池内 秀和, 廣村 桂樹

【背景・目的】スカベンジャー受容体ファミリーのクラスAに分類されるMSR1 (macrophage scavenger receptor 1) は、主にマクロファージ(Mφ)に発現し、酸化LDLの取り込みや細菌に対する免疫反応、アポトーシス細胞の除去などに関与する。組織障害時には、自己組織由来の分子DAMPs (damage-associated molecular patterns) が放出され周囲の炎症を惹起するが、MSR1はDAMPsを取り込み抗炎症性に作用することが、脳梗塞モデルマウスを用いた実験で報告されている。腎虚血再灌流(IR)においてもMSR1を発現したMφがDAMPsを取り込み抗炎症性に作用することが想定されるが、腎臓における機能や動態は明らかではなく、検討を行った。【方法・結果】8-12週齢、雄のB6マウスに対して片腎摘+IRを行った。14日後に腎臓に浸潤する炎症細胞をフローサイトメトリーで評価したところ、好中球、リンパ球、CD11b陽性Mφが増加した。腎内のMφはF4/80 highとlowの2群に大別され、IRによる腎障害が高度であると、F4/80 lowの割合が増加した。MSR1高発現の細胞は、このCD11b陽性F4/80 lowの群に含まれた。【結論】片腎摘+IRにより腎臓内にMSR1を高発現したCD11b陽性F4/80 lowのMφが増加した。現在この細胞群の機能解析を行っている。

O-012

ロイコトリエンB4-BLT1軸は抗糸球体基底膜腎炎モデルの病態促進に寄与する

¹順天堂大学腎臓内科, ²順天堂大学生化学第一講座塩田 遼太郎¹, 城 愛理², 横溝 岳彦², 鈴木 祐介¹

【背景】ロイコトリエンB4 (LTB4) は受容体であるBLT1を介して、好中球やマクロファージの強力な走化性因子として機能する脂質メディエーターである。しかし、腎臓領域における脂質メディエーター研究は十分に進んでおらず、糸球体腎炎におけるLTB4-BLT1軸の役割は不明である。【方法】全身性BLT1欠損マウス(BLT1-KO)に抗糸球体基底膜抗体を経脈的に投与し、抗糸球体基底膜腎炎を惹起させる。その後、経時的に尿中アルブミン量を測定し、腎炎惹起後1日目と7日目に、PAS染色および電子顕微鏡による糸球体の形態評価、免疫染色による糸球体内炎症細胞浸潤数の評価を行った。【結果】BLT1-KOではWTと比較して尿中アルブミン量は観察期間を通じて有意に減少した。腎炎惹起後1日目において、好中球浸潤の抑制に伴い、糸球体内皮細胞障害が軽減された。さらに、7日目においては好中球、マクロファージ浸潤の抑制に伴い、硬化病変も軽減された。また、糸球体内のαSMA陽性領域はBLT1-KOで有意に減少した。【結論】上記の結果より、LTB4-BLT1軸が炎症細胞を介して、抗糸球体基底膜腎炎モデルの病態形成に関与していることが示唆された。また、本研究はBLT1受容体が抗糸球体基底膜腎炎の新規治療標的となる可能性を示すものである。

O-013

腎単核食細胞の解析においては細胞の単離法が重要である

¹群馬大学腎臓・リウマチ内科学, ²井上病院
渡辺 光治¹, 金子 和光¹, 今井 陽¹, Shrestha Shreya¹, 木下 雅人¹, 大石 裕子¹, 坂入 徹¹, 池内 秀和¹, 野島 美久², 廣村 桂樹¹

【背景・目的】腎単核食細胞 (renal mononuclear phagocytes, rMophs) は、腎に常在するマクロファージや樹状細胞からなる複数の亜群を包含する概念である。rMophsは腎の病態に深く関与することから近年注目を集めている。しかし、フローサイトメトリー (FCM) を用いた rMophs の解析では、プロトコルが統一されていないことから結論が一定しないことも多い。そこで本研究は rMophs 解析における適切な方法論の確立を目的とし、また rMophs の病態への関与について検討した。【方法・結果】C57BL/6 マウスを用いた検討では、rMophs の単離に際しコラゲナーゼ処理を用いることで収量が著明に増加した。特に F4/80^{high} rMophs が有意に増加した。また、CD11b⁺Ly6C⁺ rMophs の中には Ly6G が陽性となる好中球が約 30% 混入していた。さらに加齢に伴い腎炎を誘導したところ、Shp1 CKO マウスは腎炎を早期に発症し、その腎内には F4/80^{high} rMophs が著明に増加していた。【結論】rMophs の FCM ではコラゲナーゼ処理と好中球の除外が必須である。また、我々の確立した解析法を用いることで、腎炎発症時に増加する F4/80^{high} rMophs を効率よく同定することが可能である。

O-014

Regulation of anti-Thy-1 antibody-induced rat mesangial cell lysis by pro- and anti-oxidants

¹Department of Advanced Biomedical Research, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan, ²Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences Center of Nephrology
Xiawen Yang¹, Zhimin Mao¹, Hiroshi Kawachi², Jian Yao¹

Oxidative stress (OS) is a common mechanism underlying many types of renal diseases. It plays a central role in renal cell injury and inflammation. Many cellular events in inflammatory renal diseases are controlled by OS. Currently, little is known about the effects of redox state on humoral immunity. Given that there are several disulfide bonds in the structure of the antibody (the main effector molecule of humoral immunity), we speculated that the thiol-reactive oxidants may regulate antibody structure and function. Using an in vitro model of anti-Thy-1 antibody-initiated rat mesangial cell (MC) lysis, we tested this hypothesis. Exposure of MCs to anti-Thy-1 antibody plus complements led to cell lysis, which was completely abolished by antioxidant GSH and DTT, but enhanced by the pro-oxidant hydrogen peroxide (H₂O₂). Further analysis revealed that GSH and DTT cleaved the disulfide bonds between the light and heavy chains of antibodies, leading to a reduced antibody binding to antigens and formation of the membrane attacking complex. On the contrary, H₂O₂ promoted the disulfide bond formation in the antibody via a mechanism involving sulfenic acid formation. In the presence of dimedone, the effect of H₂O₂ on Ab activity was lost. Collectively, our study revealed a presently unrecognized counterregulatory action of pro- and anti-oxidants on nephrotoxic antibodies through modification of the disulfide bonds in antibody structure. Our finding provides novel mechanistic insights into the redox-mediated regulation of humoral immunity and suggests that oxidative status could be an additional factor contributing to the progression of the antibody-initiated renal diseases.

O-015

Adeno-Associated Virus-Mediated Factor H Gene Therapy in a Murine Model of Complement-Dependent Thrombotic Microangiopathy and Systemic Thrombophilia

¹The Department of Nephrology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka, Japan, ²University of Pennsylvania, ³Osaka General Medical Center
Daisuke Ito¹, Hangsoo Kim², Damodara Gullipalli², Yoshiyasu Ueda³, Takashi Miwa², Sayaka Sato², Lin Zhou², Matthew Palmer², Wenchao Song²

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a form of thrombotic microangiopathy (TMA) caused by complement dysregulation. It is characterized by thrombocytopenia, hemolytic anemia and renal injury, with up to 50% patients eventually progressing to end stage renal failure. Mutation in the C-terminal domain of factor H (FH), a critical plasma complement inhibitor, is the most common genetic cause of aHUS. Eculizumab, a humanized anti-C5 mAb, is effective for aHUS but whether lifetime treatment with Eculizumab is needed and what is the optimal length of therapy remains unknown. Here we tested the hypothesis that adeno-associated virus (AAV)-mediated FH gene therapy can correct complement dysregulation and replace anti-C5 therapy in FH mutation-related aHUS. We used FHR/R mice which carried a homozygous mutation (W1206R) in FH. FHR/R mice developed characteristic TMA as well as macrovessel thrombosis in multiple organs, and approximately 50% died prematurely. Twice weekly treatment of 4-week old FHR/R mice with an anti-mouse C5 mAb for 4 weeks prevented disease development as indicated by normal platelet counts and blood hemoglobin levels. The treated mice were then randomized to receive either control AAV vector or AAV-sFH encoding a mouse FH construct comprising short consensus repeats and anti-C5 mAb treatment was discontinued one week later. When examined at 5 weeks after AAV gene therapy, TMA features returned to control AAV-treated but not AAV-sFH-treated mice. Six months after AAV gene therapy, 9/10 AAV-sFH-treated mice were still alive whereas only 7/20 control AAV-treated mice survived. Furthermore, severe glomerular injury and fibrin deposition in the kidney, and macrovessel thrombosis in extra-renal organs, were detected in terminally sacrificed control AAV-treated FHR/R mice but were almost absent in AAV-sFH-treated FHR/R mice. These results demonstrate that AAV-mediated FH gene transfer can replace anti-C5 mAb treatment to provide curative therapy for TMA and other pathologies associated with FH point mutations.

O-016

MAFB転写活性化領域の変異疾患であるMCTOモデルマウス作製とその解析

¹筑波大学医学医療系腎臓内科, ²筑波大学医学医療系解剖学・発生学, ³筑波大学医学医療系トランスボーダー医学研究センター
白井 俊明¹, 森戸 直記¹, 綱川 祐貴², 全 孝静², 濱田 理人², 水野 聖哉³, 高橋 智², 山縣 邦弘¹

【背景】転写因子 MAFB はポドサイトに発現しており、足突起の発生とその維持に必須である。多中心性手根足根骨溶解症候群 (MCTO) 患者では、MAFB の転写活性化領域の点変異を認める。MCTO 患者は、手根骨と足根骨の進行性骨溶解に加えて、ポドサイト障害による果状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を発症するが、そのメカニズムの詳細は不明である。【方法】我々は、ヒト MCTO で報告されている c.176C>T (p.Pro59Leu) の *Maftb* 点変異を CRISPER/Cas9 システムを用いてゲノム編集し、ヒトと同じ *Maftb* 変異を持つ MCTO モデルマウス (*Maftb*^{MCTO/MCTO}) を作製して解析を行った。【結果】*Maftb*^{MCTO/MCTO} マウスは、出生時から成長過程において野生型マウスに比べ体重が少なく、大腿骨短縮を認め、発育不全を呈した。また、ヒト MCTO と同様に幼少期からアルブミン尿を呈した。26 週齢の解析では、ポドサイト足突起癒合と微絨毛様変化、FSGS 様の糸球体硬化所見を認めた。10 週齢の単離糸球体の RNAseq の解析で、本来ポドサイトで発現していない *Cldn1* の上昇を認めた。【結論】MCTO モデルマウスは、ヒト MAFB 変異患者と同様の表現型を呈し、疾患メカニズム解明・治療方法探索に有用である。

O-017

BLOCK3 遺伝子はリサイクリングエンドソーム膜輸送を介してメガリンによる再吸収を制御している

¹東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分, ²米国国立衛生研究所, 国立人類遺伝学研究所
岡本 好司¹, 横山 忠史², 宮崎 真理子¹, メリクダン メイ², ガール ウィリアム²

【背景】眼皮膚白皮症の一つのヘルマンスキーク・パドラック症候群1型 (HPS1) は眼・皮膚色素脱出症、血小板機能異常、肺線維症の他に、糸球体腎炎や近位尿管への顆粒沈着の報告もある。そこで我々は HPS モデルマウス (HPS マウス) の腎臓を使って検討を行った。【結果】HPS マウスの近位尿管ではヒト腎臓のリポフスチンと同じ蛍光特性を持つ顆粒沈着を認めた。この沈着物に対する質量分析で、メガリンが有意に検出し、腎皮質 WB や腎 IHC でも確認を行った。膜輸送関連蛋白と沈着物・メガリンと共染色した結果、HPS マウスではリサイクリングエンドソームがメガリン・リポフスチン顆粒と併せて増加していた。原因遺伝子 (BLOCK3) はグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) であることが予測されているが、詳細は不明であった。Rab11 はリサイクリングエンドソームの制御蛋白であるが、腎皮質懸濁液を使った検討で、Rab11 の GEF 機能が消失していた。【考察】HPS1 型では、リサイクリングエンドソームの制御蛋白である Rab11 の GEF 機能障害を介し、メガリンの機能障害をきたし、尿管にメガリンのリガンドを含めた沈着物の蓄積を来すと考えられた。

O-018

スプライシング異常が疑われる CLCN5 遺伝子変異の Dent 病発症メカニズムの解明

¹聖マリアンナ医科大学病院, ²神戸大学病院
井上 友彦¹, 長野 智那², 山村 智彦², 榊原 菜々², 堀之内 智子², 青砥 悠哉², 石河 慎也², 野津 寛大², 飯島 一誠²

スプライシングは遺伝子の転写・翻訳過程において必須の機能であり、その破綻により様々な疾患の原因になることが報告されている。今回我々は、HGMD データベースから Dent 病 1 型の原因遺伝子である *CLCN5* 遺伝子について、スプライシング異常が疑われる 6 種類の変異情報を抽出し Minigene アッセイと in silico 解析を用いることで、これらの変異に伴う疾患発症メカニズムの解明を行った。Minigene アッセイにおいては、Mutagenesis により変異を挿入した minigene を作成し、これらを培養細胞に導入することで強制的に mRNA を発現させスプライシング異常の有無を確認した。その結果、6 変異中 5 変異において、スプライシング異常を認め、それにより疾患を発症したことが示された。残りの 1 変異はスプライシング異常を認めず病因とは考えにくい結果となった。本解析法は疾患発症のメカニズム解明のみでなく、スプライシング異常が疑われるが病原性不明の変異を検出した際、その病原性の確認のためにも有用であると考えられた。

O-019

Evaluation of pathogenicity of silent variants detected in suspected Alport Syndrome cases by *in vitro* splicing assay

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan
Rini Rossanti, Tomoko Horinouchi, Tomohiko Yamamura, China Nagano, Nana Sakakibara, Sinya Ishiko, Yuya Aoto, Atsushi Kondo, Sadayuki Nagai, Kandai Nozu, Kazumoto Iijima

Background: Alport Syndrome is an inherited disorder characterized by progressive renal disease, variable sensorineural hearing loss and ocular abnormalities. Although many pathogenic variants have been identified in *COL4A3*, *COL4A4* and *COL4A5*, pathogenic silent mutations in those genes has rarely been identified. **Method:** We conducted RNA sequencing and *in vitro* splicing assays by using minigene construction to determine the pathogenicity of the synonymous variants detected in 8 individuals with suspected Alport Syndrome. Prediction of splicing ability was performed by using the Human Splicing Finder (HSF). **Result:** *in vitro* splicing assay showed exon skipping in 6 cases (*COL4A3*: c.4329G>A, *COL4A4*: c.1353C>T: c.735G>A: c.870G>A, *COL4A5*: c.2358A>G: c.3906 A>G), 17 bps deletion in 1 case (*COL4A5*: c.876 A>T) and normal transcript in 1 case (*COL4A3*: c.693G>A). Prediction analysis of wild-type and mutated sequences using HSF suggested that most of the mutations may lead to the alteration of binding sites. From these 7 variants, 5 were successfully confirmed to be pathogenic by *in vivo* transcript analysis using patient's samples. **Discussion:** It has been shown that many mutations in coding sequences affect RNA processing. Some of the synonymous mutations, although not altering the amino acid sequence of the encoded protein directly, can dramatically affect pre-mRNA splicing as shown in our cases. **Conclusion:** Our findings indicate that transcript analysis should be carried out to properly evaluate the pathogenicity of synonymous variants in Alport Syndrome.

O-020

腎コロボーマ症候群特異的 iPS 細胞の遺伝子発現解析

¹金沢大学腎臓内科学, ²金沢医科大学腎臓内科学
山村 雄太¹, 古市 賢吾², 岩田 恭宜¹, 坂井 宣彦¹, 和田 隆志¹

【背景】腎コロボーマ症候群は、腎形態学的異常もしくは機能異常および視神経コロボーマを特徴とする常染色体優性疾患である。約半数に腎発生に必須の転写因子である PAX2 遺伝子変異を認める。PAX2 の腎発生における役割は、マウスで種々の報告があるが、ヒトにおいては倫理的側面から困難である。腎コロボーマ症候群特異的 iPS 細胞を樹立し、ヒト腎発生過程を模倣した系を用いて PAX2 の役割を検討した。**【方法】**PAX2 遺伝子変異を有する 3 例の腎コロボーマ症候群患者から疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。腎系譜細胞へと分化誘導を行い、免疫組織学的検討・定量 PCR による発現解析を実施した。また CAGE による網羅的な発現解析を行った。**【結果】**健常者・疾患由来 iPS 細胞は、いずれもネフロン前駆細胞や尿細管・糸球体類似の組織へと分化誘導が可能であった。分化誘導過程の網羅的な遺伝子発現解析により PAX2 により制御される候補として 189 のプロモーターと 71 のエンハンサーを同定した。既存の腎発生過程におけるプロモーター発現データベースと、マウス器官培養を用いた PAX2 遺伝子の阻害実験より、特に PAX2 遺伝子と関連が深いと推測される複数の遺伝子を同定した。**【結語】**腎発生において転写因子 PAX2 に制御されると推測される複数の候補遺伝子を同定した。

O-021

PDZ 蛋白質 NHERF2 は Ephrin-B1 と Ezrin を連結させ、スリット膜機能維持に重要な役割を果たす

新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野
福住 好恭, 安田 英紀, 張 瑩, 河内 裕

【背景】ポドサイトスリット膜の ephrin-B1 は細胞外部でネフリンと結合し、スリット膜のバリア機能維持に重要な役割を果たしている。ポドサイトの ephrin-B1 関連分子を同定するため、次世代シーケンサ解析により、PDZ 蛋白質 NHERF2 を同定した。しかし、ポドサイトにおける NHERF2 の詳細な局在、ephrin-B1 との相互作用は不明である。**【方法】**NHERF2 の局在、ephrin-B1 との相互作用、結合様式をラット糸球体、及び HEK293 発現系を用いた免疫沈降法により解析した。**【結果】**2 重免疫蛍光法で NHERF2 と ephrin-B1 の共局在が観察された。免疫電顕での検討で NHERF2 はポドサイトの頂部だけでなくスリット膜部にも発現が見られた。可溶性糸球体材料での検討で ephrin-B1 と NHERF2、ephrin-B1 と ezrin の相互作用が観察された。HEK293 発現系での解析で、NHERF2 は 2 つの PDZ domain を持つが、ephrin-B1 は podocalyxin が結合する PDZ2 でなく、PDZ1 で NHERF2 と結合すること、ephrin-B1 は NHERF2 を介して ezrin と結合することが示された。ネフリンとの共発現系で、ネフリン刺激によりリン酸化誘導された ephrin-B1 は、ネフリンとだけでなく NHERF2 とも乖離すること、ephrin-B1 から乖離した NHERF2 は ezrin と結合しないことが示された。**【考察】**NHERF2 はスリット膜機能分子 ephrin-B1 とアクチン関連分子 ezrin を連結させ、スリット膜の機能維持に重要な役割を果たしていると考えられた。

O-022

糖脂質 GM3 によるポドサイト保護効果

¹麻布大学獣医学部, ²北里大学腎臓内科
山口 和花¹, 川島 永子², 山下 匡¹, 内藤 正吉²

【背景・目的】我々はこれまで糖脂質 GM3 が有する細胞膜恒常性保持機能を解析してきた。しかし、ポドサイトにおける GM3 の役割は不明である。そこで、本研究では、GM3 合成酵素遺伝子欠損マウス (GM3S KO) (PNAS, 2003) を用いて、腎臓における GM3 の生物学的機能を検証した。**【方法】**野生型 (C57BL/6N, WT) と GM3S KO マウスの各々 13・30 週令の腎病変を、PAS 染色・免疫組織染色 (GM3, p57 (ポドサイトマーカー), αSMA (活性化メサンギウム細胞マーカー)) および電子顕微鏡により評価した。**【結果】**GM3S KO マウスでは WT マウスと比べ次の所見を認めた: 1) 糸球体硬化スコア増加, 2) 糸球体面積増大, 3) ポドサイト数減少, 4) 活性化メサンギウム細胞増加。さらに電子顕微鏡下でも、GM3S KO マウスの足突起の癒合・退縮を認めた。**【考察】**これまでの報告では、免疫電子顕微鏡による正常ポドサイト足突起における GM3 の発現を確認したに留まり (CEN, 2015)、糸球体における GM3 の詳細な機能については未だ不明である。しかし本研究により、GM3S KO マウスが腎臓病自然発症モデルであること、および、GM3 がポドサイト保護作用を有することが示唆されたため、現在、更なる検討を遂行中である。

O-023

バルプロ酸の抗ネフリン抗体誘導性 FSGS 予防・治療効果

¹北里大学腎臓内科, ²産業技術総合研究所 (AIST)
内藤 正吉¹, 石垣 直子¹, 仲山 賢一², 川島 永子¹

【背景】我々は第 61 回の本総会では、糖脂質 GM3 の発現を増強させるバルプロ酸 (VPA) (JBC, 2016) によるネフリン抗体障害モデル細胞における障害予防効果を報告した。今回は、VPA を用いたネフリン抗体誘導性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) モデルマウス (NEN, 2018) における障害予防および治療効果を報告する。**【方法】**予防試験: FSGS 誘導 14 日前より、VPA を 14 日間腹腔投与した。治療試験: FSGS 誘導 3 日後より VPA の経口投与を開始した。適宜尿・血液検体を採取し、抗体投与から 14 日後 (予防試験)、および 28 日後 (治療試験) に腎組織の解析を行った。**【結果】**両試験とも以下の項目において、VPA 投与群で予防または治療効果がみられた。1) 蛋白尿増加 (予防試験: 約 90%, 治療試験: 約 30%), 2) 糸球体硬化病変・糸球体面積増大, 3) p57 陽性ポドサイト数減少, 4) ネフリン・GM3 発現量減少, 5) ポドサイト足突起の癒合・退縮。また、治療試験では VPA 投与により血清クレアチニンの増加が抑制された。**【結語】***in vivo* 試験においても、VPA による GM3 増強効果が FSGS 予防・治療に有効であることが示唆された。

O-024

Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 は、ポドサイトのスリット膜の構造維持に必須である

¹千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学, ²京都大学大学院医学研究科腎臓内科学
山田 博之¹, 牧野 慎市¹, 柳田 素子², 浅沼 克彦¹

【背景】タンパク尿を予防するためには、ポドサイトのスリット膜の局在を足突起の間に維持することが重要である。このスリット膜の主な構成タンパクとして Nephin および Neph1 が同定されている。これらが細胞間接着部分へ発現するには、Membrane-associated guanylate kinase inverted 2 (MAGI-2) が足場タンパク質として重要な役割を果たすと考えて検討した。**【方法】**MAGI-2 および Nephin および Neph1 との関連性について、疾患モデル動物および、ポドサイト特異的 MAGI-2 KO マウスを先天的 KO と後天的 KO の 2 種類の KO マウスを用いて検討した。また生化学的手法を用いて、MAGI-2 と Nephin および Neph1 との結合部位を検証した。**【結果】**疾患モデル動物では、MAGI-2 の発現は Nephin および Neph1 と共に低下していた。また先天的 MAGI-2 KO マウスでも後天的 KO マウスでも、タンパク尿および糸球体硬化を示す前の段階から Nephin および Neph1 の発現は有意に低下していた。生化学的検討では、MAGI-2 はそれぞれ異なる PDZ ドメインを介して、Nephin および Neph1 と結合していた。**【結論】**MAGI-2 は PDZ ドメインを通じて Nephin および Neph1 と結合して、局在を制御している。スリット膜の構造維持のためには、MAGI-2 が足場タンパクとして機能することが不可欠である。

O-025

シレンジタイドはFSGS患者血清刺激によるポドサイト機能異常を抑制する

¹群馬大学医学部附属病院, ²ブリストル大学
小林 靖子¹, ウェルシュ ガビン², サリーム モイン²

【背景】巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の病因は、液性因子によるポドサイト $\alpha\text{v}\beta_3$ インテグリンの活性化や遊走能の上昇による過機能異常と考えられている。FSGSにおける $\alpha\text{v}\beta_3$ インテグリンの過活性化を抑制することで病的変化を軽減しうる。環状 RGD ペプチドであるシレンジタイドは $\alpha\text{v}\beta_3$ インテグリンの RGD 認識領域に結合し活性化を抑制する。本研究ではシレンジタイドが患者血清で刺激培養した不死化健常ヒトポドサイト細胞株 (CiPODs) の $\alpha\text{v}\beta_3$ インテグリン活性を抑制し、CiPODs の運動能の上昇を抑制するか検討した。【方法】CiPODs の基底膜面に発現する活性型 $\alpha\text{v}\beta_3$ インテグリンは全反射照明蛍光顕微鏡を使用した蛍光抗体法で、遊走能は electric cell-substrate impedance sensing で測定した。またラット単離糸球体でタンパク透過性実験を行なった。【結果】患者再発時血清刺激で上昇した $\alpha\text{v}\beta_3$ インテグリン活性、遊走能、及び糸球体係蹄壁のタンパク透過性はシレンジタイド処理により、寛解時および健常血清刺激レベルまで回復した。【結語】シレンジタイドはFSGS患者血清刺激によるポドサイト機能異常を抑制する。

O-026

eNOS/sGC/PKG 経路活性化は Wnt/beta-catenin 経路抑制効果を通じて腎間質線維化を抑制する

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
角谷 裕之, 長洲 一, 佐々木 環, 柏原 直樹

【背景】腎間質線維化は末期腎不全の final common pathway である。内皮機能障害に起因する一酸化窒素 (NO) 産生低下は腎障害進展増悪因子であるが、腎間質線維化に与える影響は十分検討されていない。近年、Wnt/ β -catenin 経路活性化が線維化に促進的に働くことが報告されている。我々は「内皮 NO/PKG 経路活性化は、 β -catenin 経路を抑制的に制御し、本経路の破綻が腎線維化を促進する」と仮説を立て検討した。【方法】COS 細胞を用い、PKG inducer と 8Br-cGMP で NO-PKG 経路を活性化し、 β -catenin のリン酸化、蛋白半減期の変化を検討した。また、eNOS 欠損マウス (eNOSKO)、野生型マウス (WT) に対し、 β -catenin のリン酸化を制御している GSK-3 β の阻害薬である塩化リチウム (Li) を飲水投与し、腎組織変化を検討した。また、NO シグナル増強のため、sGC 刺激薬 (Bay) を投与し、腎組織変化への影響を検討した。【結果】NO-PKG 経路活性化により β -catenin のリン酸化は増加し、 β -catenin の分解が促進された。In vivo では、Li 投与により WT では変化を認めず、eNOSKO では β -catenin の蓄積が亢進し、線維化の増悪を認めた。この変化は Bay 投与により改善した。【結語】NO-PKG 経路は β -catenin 経路を抑制的に制御し、その破綻は腎線維化を促進させた。sGC 刺激薬は β -catenin 経路抑制による腎線維化抑制効果が期待される。

O-027

腎臓線維芽細胞活性化における非筋肉型ミオシン 2A の重要性

¹東京医科歯科大学腎臓内科, ²東京医科歯科大学難研細胞プロテオーム解析室
油井 直史¹, 名和 真希子², 内田 信一¹

【背景・目的】腎臓線維芽細胞の筋線維芽細胞分化における分子機構は不明な点が多く、特に細胞膜分子の関与についての検討は少ない。本研究ではこの分化過程において活性化する細胞膜分子の同定とその機能解析を目的とした。【方法】ラット腎臓線維芽細胞を TGF β 1 で刺激、細胞膜表面分子を回収、LC-MS で分子を同定、特異的抗体・阻害剤を用い機能解析をした。【結果】TGF β 1 刺激 (5 ng/mL) により TGF β 1 型受容体 (TGF β 1R) が endocytosis を受け核分画が増加し、Smad 2/3 が核で優位に増加、核特異的にリン酸化 (pSmad2, 3) を認め、 α SMA が有意に増加した。銀染色により TGF β 1 刺激により細胞膜表面で著増する 220 kD 付近のシグナルが検出され、LC-MS により非筋肉型ミオシン 2A (NM2A, 別名 myosin-9; MYH9) が同定された。特異的抗体による検討においても TGF β 1 刺激による細胞膜分画の著明な増加が確認された。また TGF β 1 刺激により NM2A は軽鎖リン酸化を伴っていた。NM2A の特異的阻害剤である blebbistatin (10 μ M) で処置したところ、TGF β 1 誘導性の MN2A の細胞膜集積と軽鎖リン酸化が阻害され、TGF β 1R の核移行と Smad2/3 のリン酸化と核集積は有意に減少、また α SMA の発現も有意に減少した。【結論】MN2A の細胞膜表面集積は線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に決定的に重要な分子機構である。

O-028

腎線維化における細胞骨格関連シグナルの意義

金沢大学大学院腎臓内科学

坂井 宣彦, 佐藤 晃一, 小倉 央行, 宮川 太郎, 玉井 亨, 北島 信治, 遠山 直志, 原 章規, 岩田 恭宜, 清水 美保, 和田 隆志

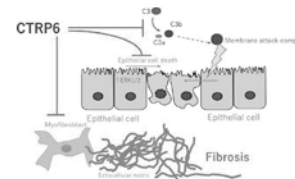
【目的】細胞は、細胞骨格関連構造である接着斑により細胞外基質と接着し、生命活動を行っている。Lysyl Oxidase (LOX) はコラーゲンの架橋形成を担うことで組織癒着形成に関与する。本研究では細胞骨格関連シグナルである myocardin-related transcription factors (MRTFs: MRTF-A, MRTF-B) と接着斑および LOX に着目し、腎線維化との関連を検討した。【方法】腎線維芽細胞を用いて、TGF- β 1 刺激による MRTFs 活性化、LOX および接着斑構成因子発現を検討した。また、MRTFs 遺伝子改変マウスを用いて片腎摘後虚血再灌流障害 (UNx-IRI) モデルを作製し、腎線維化を評価した。【結果】腎線維芽細胞において TGF- β 1 刺激は MRTFs を活性化した。TGF- β 1 は LOX の発現を誘導し、その発現は MRTF 依存性であった。さらに TGF- β 1 は、MRTF 依存性に接着斑構成因子である各種インテグリン発現を誘導した。一方、TGF- β 1 誘導性の MRTF 活性化や LOX 発現は、integrin linked kinase (ILK) 阻害剤により抑制された。UNx-IRI で誘導された腎ハイドロキシプロリン量の増加は全身 MRTF-A 欠損マウス、全身 MRTF-A 欠損かつコラーゲン産生細胞特異的 MRTF-B 欠損マウスで抑制された。【結語】MRTF-接着斑-ILK 経路が LOX ファミリー産生を介して、腎線維化に関与する可能性が示された。

O-029

Validation the role of CTRP6 in renal tubulointerstitial lesions development

¹Division of Experimental Animal Immunology, Center for Animal Disease Models, Research Institute for Biomedical Sciences, Tokyo University of Science, Noda, Chiba, Japan, ²Department of Immunology and Medicine, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
Hsi-Hua Chi¹, Masanori. A. Murayama², Yorichiro Iwakura¹

Activation of complement system is involved in acute kidney injury or renal fibrosis progressions. Here we identified the CTRP6, a regulator of alternative complement pathway, exhibited protective effects in tubulointerstitial lesions development in different pathway. Under unilateral ureter obstruction (UUO) or ischemia-reperfusion (IR) induction, the mice deficient of CTRP6 showed exacerbated renal parenchymal loss, interstitial inflammation and fibrosis, in which featured increased C3 deposition at tubules. However, the anti-fibrosis pathway of CTRP6 was not only through inhibition of complement activation, but also through inhibition of myofibroblast differentiation directly. Under IR induced acute kidney injury, tubulointerstitial lesions and renal function impairment were exacerbated in CTRP6 deficient mice. The renal protective pathway of CTRP6 could be involved with adipokine-MAPK specific pathway.



O-030

Matrix metalloproteinase-10 欠損マウスにおける腹膜線維化の抑制効果の検討

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²関西電力病院腎臓内科, ³京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター TMK プロジェクト

石村 拓也¹, 石井 輝¹, 大崎 啓介¹, 戸田 尚宏³, 森 慶太¹, 半田 貴也¹, 柳田 素子¹, 横井 秀基¹

【背景】腹膜の肥厚・線維化を伴う腹膜機能の劣化は腹膜透析中止の重要な原因の一つである。我々は以前 0.1% クロルヘキシジングルコン酸 (CG) 投与によるマウス腹膜線維化モデルにおいて、MMP (Matrix metalloproteinase)-10 の遺伝子発現が著明に亢進することを示している。MMP-10 は子宮内膜に多く発現し腫瘍浸潤や創傷治癒に関わるとされるが腹膜での働きについては不明であった。今回 MMP-10 ノックアウト (KO) マウスにおける腹膜線維化について検討した。【方法】野生型、および MMP-10 KO マウスに対して CG、もしくは PBS の腹腔内投与を週 3 回、計 4 週間行い、各群の腹膜を解析した。【結果】野生型では、CG 投与群の腹膜の MMP-10 mRNA は PBS 投与群と比較して 50-100 倍に発現が亢進していた。また MMP-10 KO では野生型で認められた CG による腹膜肥厚が約 40% 抑制されており、炎症・線維化に関連した mRNA 発現が有意に抑制しているとともに α SMA、F4/80 陽性細胞数の減少を認めた。【結語】MMP-10 を全身性にノックアウトすることで腹膜の炎症・線維化が抑制されることが示され、MMP-10 が腹膜肥厚の進展に関与している可能性が示唆された。

O-031

虚血性腎障害に対する、低酸素下で培養した骨髄間葉系幹細胞移植の線維化抑制効果

¹広島大学病院腎臓内科, ²広島大学大学院幹細胞応用医科学,
³株式会社ツーセル
石内 直樹¹, 中島 歩², 土井 盛博¹, 吉田 健¹, 金井 亮¹,
山田 有美¹, 倉脇 壮¹, 土井 俊樹¹, 前田 悟³, 加藤 幸夫³, 正木 崇生¹

【目的】間葉系幹細胞: Mesenchymal Stem Cells (MSC) において、低酸素下における培養の有効性が報告されている。低酸素下で培養した MSC をラット腎虚血再灌流: Ischemia Reperfusion Injury (IRI) モデルへ投与し、腎線維化が通常酸素化で培養した MSC と比較してより強く抑制されるかを明らかにする。【方法・結果】1%O₂下で培養した MSC (1%O₂ MSC) の投与は、虚血再灌流障害により誘導された腎臓の炎症細胞浸潤および線維化を21%O₂下で培養した MSC (21%O₂ MSC) と比較して、より強く抑制した。また1%O₂ MSC より作製した馴化培地には、vascular endothelial growth factor (VEGF) や hepatocyte growth factor (HGF) が高発現していた。さらにその馴化培地は、HK-2 cell において TGF- β 1 の添加で誘導された線維化因子を有意に抑制した。一方で siRNA によって VEGF をノックダウンした1%O₂ MSC は、HGF の分泌が低下し、TGF- β 1 を添加した HK-2 cell や IRI モデルに対する線維化抑制効果が減弱した。【結論】通常酸素下で培養した MSC と比較して、低酸素下で培養した MSC はラットの腎線維化の進展をより強く抑制する。

O-032

間葉系間質/幹細胞が誘導する細胞老化-クリアランス-リモデリング連鎖は慢性腎不全の線維化を改善する

¹札幌医科大学解剖学第2講座, ²北海道大学保健科学研究院
千見寺 貴子¹, 齋藤 悠城¹, 中野 正子¹, 北 愛里紗¹, 藤宮 峯子¹

細胞老化は、細胞がダメージを受けると自身の増殖をやめ、様々な生理活性物質を分泌して貪食細胞を活性化し、組織修復に働く(細胞老化-クリアランス-リモデリング連鎖: SCR 連鎖)。一方でこの連鎖が滞り、老化細胞が蓄積して慢性腎臓病 (CKD) を進展すると言われる。我々は細胞老化因子を発現する間葉系間質細胞 (MSC) がこの連鎖を引き起こすことで慢性炎症の組織修復を促すことを報告してきた (Chikenji et al. EBioMedicine 2019)。本研究では、生体吸収性膜上で MSC を培養し、CKD に対する局所治療効果を検討した。CD1 マウスに STZ を投与して CKD マウスを作製し、血糖値及び血清クレアチニン値の上昇と腎線維化、細胞老化遺伝子の発現上昇を認めた。次に膜上で MSC を低密度培養し、SCR 連鎖を引き起こすマーカーが上昇することを見出した。次に、細胞老化及び線維化に対する治療効果を検討するため、マウスの腎臓に MSC メンブレンを貼付した。結果、治療後2日で一時的に細胞老化遺伝子が上昇し、5週で血清クレアチニンが低下、10週で腎線維化面積が低値を示すと同時に細胞老化遺伝子の発現が低下した。MSC メンブレン治療により CKD に SCR 連鎖が誘導されたことが示唆された。

O-033

Improved Human Pluripotent Stem Cell-Derived Kidney Organoids for Modeling Collecting Duct Biology and Tubular Injury

¹Department of Internal Medicine III Faculty of Medicine, University of Yamanashi, ²Washington University in St. Louis
Kohei Uchimura¹, Haojia Wu², Benjamin D Humphreys²

BACKGROUND Maximizing the potential of human kidney organoids for drug testing, regenerative medicine and to model development and disease requires addressing cell immaturity, the lack of a branching collecting system and off target cell types. **METHODS/RESULTS** We separately induced posterior intermediate mesoderm and anterior intermediate mesoderm from human iPS cells and combined them. Organoid cell diversity and maturation state was assessed by scRNA-seq, immunofluorescence, AQP2 trafficking assays and nephrotoxicity responses. Our new protocol induced a definitive ureteric bud-derived branching collecting duct system interconnected to more proximal nephron segments. The hormones aldosterone and vasopressin were critical to promote maturation of collecting duct cell types including both principal and intercalated cells. The resulting principal cells express aquaporin-2 protein which undergoes translocation to the apical membrane after vasopressin or forskolin stimulation. By scRNA-seq (35,954 cells total), we define all cell types present, define their maturity and demonstrate superior proximal tubule maturation. Compared to organoids differentiated with existing protocols generated in parallel, this new protocol results in superior downregulation of progenitor cell types, substantially reduced off-target cell types and improved modeling of tubular injury. **CONCLUSION** We developed a new protocol for the separate induction of both metanephric mesenchyme and ureteric bud from hPSC. This results in robust collecting system development. We report that aldosterone and vasopressin drive the maturation of collecting duct cell types, including principal cells complete with vasopressin-stimulated AQP2 trafficking and the emergence of intercalated cells for the first time. Our scRNA-seq analysis demonstrates that the protocol also results in more mature nephron segments, appropriate downregulation of progenitors and improved injury modeling.

O-034

ヒト iPS 細胞からの多発性嚢胞腎疾患特異的腎臓オルガノイドの作製

日本大学腎臓高血圧内分泌内科
大野 迪子, 福田 昇, 常見 明子, Chen Lan, 深澤 みゆき,
阿部 雅紀

【目的】腎臓オルガノイドは再生医療の移植組織や遺伝性腎疾患の新規治療薬開発のツールとして注目されている。今回我々は常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の末梢血単核球細胞から iPS 細胞を樹立し、腎臓オルガノイドを分化誘導した。ADPKD 疾患特異的腎臓オルガノイドの増殖に対する有効薬剤の評価を試みた。【方法】同意の得られた ADPKD 患者より末梢血 10 ml を採血した。単核球細胞を分離し CytoTune を用いて ADPKD 疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、Takasato 法 (Nature 2015) の方法に基づき腎臓オルガノイドを分化誘導した。集合管の構築を確認するため E カドヘリン、アクアポリン2、パソプレシン2型受容体 (VR2) の免疫染色を行った。【結果】疾患特異的 iPS 細胞より分化誘導後、18日目に腎臓オルガノイドが形成された。rBC2LCN-FITC 染色陰性、Nanog、OCT4 染色の消失で iPS 細胞の除去を確認した。E カドヘリン、アクアポリン2、VR2 の各免疫染色は陽性であった。得られた腎臓オルガノイドのパソプレシン、フォルスコリンに対する増大反応を評価した。【結論】ADPKD 患者の末梢血単核球細胞より iPS 細胞を樹立し、集合管を含む腎臓オルガノイドの分化誘導に成功した。今後はオルガノイドの増大抑制に最も有効な薬剤の評価を行っていく。

O-035

新規低分子化合物を用いたマウス胎仔およびヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の拡大培養法の開発

¹京都大学 iPS 細胞研究所, ²京都桂病院, ³アステラス製薬株式会社
荒岡 利和¹, 井上 達之², 山岸 幸子³, 藤 秀義³, 長船 健二¹

【目的】近年、ヒト iPS/ES 細胞からネフロン前駆細胞 (nephron progenitor cells: NPCs) および腎臓系諸細胞を作製し、薬剤スクリーニングや細胞療法などに活用する研究が精力的になされている。しかし、未だ再生研究のために必要な量及び質の NPCs は得られていない。本研究の目的は、我々が新規に開発した分化誘導法 (Tsujiyama H. et al., in revision) で得られたヒト iPS 細胞由来 NPCs を、in vitro で増殖させる低分子化合物を同定することである。【方法及び結果】我々が過去に報告したヒト iPS 細胞由来 NPCs の分化誘導法 (Toyohara T. et al., 2015) を用いて低分子化合物スクリーニングを行ったところ、NPCs の誘導効率を向上させる新規の化合物を見出した。この化合物のターゲット予測の結果、JAK が推定された。そこで、既知の JAK 阻害剤をマウス胎仔由来 NPCs の拡大培養系 (Li Z. et al., 2016) に添加したところ、NPCs の増殖がより促進され、さらに、複数回の継代後も腎臓オルガノイドの形成能を維持することが明らかとなった。加えて、JAK 阻害剤はヒト iPS 細胞由来 NPCs を増殖させる作用も有していた。【結論】我々は、in vitro 拡大培養系において、JAK 経路の阻害がマウス胎仔およびヒト iPS 細胞由来 NPCs の増殖をさらに促進させることを明らかにした。

O-036

各種腎疾患における⁶⁴Cu-ATSM PET/MRI を用いた酸化ストレス可視化の試み

¹福井大学腎臓内科, ²福井大学高エネルギー医学研究センター
西川 雄大¹, 高橋 直生¹, 西川 翔¹, 西森 一久¹, 森田 紗由¹, 小林 麻美子¹, 福島 佐知子¹, 横井 靖二¹, 三上 大輔¹, 木村 秀樹¹, 糟野 健司¹, 辻川 哲也², 岡沢 秀彦², 岩野 正之¹

【背景】腎疾患の進行に酸化ストレスの亢進が関与しているが、ヒトの腎臓の酸化ストレスを直接可視化する方法はない。 [⁶⁴Cu]-diacetyl-bis (N4-methylthiosiaminecarbazone) (⁶⁴Cu-ATSM) は、酸化ストレス増強部位に集積することがすでに示されている。【目的】⁶⁴Cu-ATSM を用いた腎臓 PET/MRI で、腎局所における酸化ストレスの可視化を試みた。【方法】様々な CKD stage の各種腎疾患患者 (N=26) に対し⁶⁴Cu-ATSM を静注し、腎臓を含め腹部 PET/MRI を撮影した。解析は両腎上極から下極まで複数面の 40 関心領域を設定し、半定量値である standard uptake value (SUV) の平均値を、RI による腎血流で補正し、血流補正 SUV を算出した。その値を用いて、腎機能や蛋白尿を含む臨床的パラメーターとの関連性を検討した。【結果】血流補正 SUV と蛋白尿 (Rs=0.53, P=0.011) および L-FABP (Rs=0.43, P=0.04) に有意な正相関を認めた。しかし、血流補正 SUV と尿中 8-OHdG には相関を認めなかった。【結論】⁶⁴Cu-ATSM を用いた PET/MRI から得られた血流補正 SUV は尿蛋白や L-FABP と正相関を示した。⁶⁴Cu-ATSM を用いた PET/MRI で、世界で初めて腎臓の酸化ストレスの可視化に成功した。

O-037

腎 Resistive Index (RI) は eGFR, 尿蛋白, 尿細管マーカーより腎機能低下/死亡の予測能が高い
大阪医療センター
矢島 綾子, 岩谷 博次, 茂木 孝友, 小泉 信太郎, 木村 良紀, 倭 成史

【背景】尿 β 2MG が心事故を, 腎 RI が腎機能低下を予測すると報告されている。【目的】腎機能低下または死亡について予測能の高い因子を見出す。【方法】2015年5月から2017年8月までに当科で腎エコードプラーを施行し, 血清Cr, 尿蛋白, 尿 β 2MG, 尿 L-FABP が測定されている 118 人を対象とした。eGFR 40% 低下/透析導入または死亡をアウトカムとし, 腎 RI, 尿蛋白, 尿 β 2MG, 尿 L-FABP, eGFR の高低二群間でアウカム達成までの日数を Kaplan-Meier 法にて比較検討した。またアウトカム予測能を ROC 曲線にて比較検討した。【結果】患者は, 年齢平均 63 ± 15 才, 男 83 (70%), eGFR 中央値 38 (四分位範囲 20-57) mL/min/1.73 m², 尿蛋白 0.63 (0.097-3.37) g/gCr, 尿 β 2MG 4.12 (1.46-46.1) mg/gCr, 尿 L-FABP 1.81 (0.62-3.65) μ g/gCr, RI は左と右の値を平均し, 0.69 (0.62-0.78) であった。RI の中央値 0.69 より高値群では低値群よりアウトカム達成までが有意に ($p < 0.0001$) 短かった。log (尿蛋白), log (尿 β 2MG), log (尿 L-FABP) でも同様で, eGFR の場合は低値群が達成まで有意に短かった。ROC 曲線の AUC は RI, log (尿蛋白), log (尿 β 2MG), log (尿 L-FABP), eGFR が各々 0.84, 0.74, 0.76, 0.80, 0.80 であり RI が最も予測能が高かった。【結論】腎 RI は尿蛋白, 尿 β 2MG, 尿 L-FABP, eGFR より腎機能低下または死亡の予測能が高い。

O-038

糸球体腎炎の管内増殖性病変における糸球体毛細血管傷害の検討
¹日本医科大学付属病院腎臓内科, ²日本医科大学解析人体病理学
新井 桃子¹, 三井 亜希子¹, 酒井 行直¹, 清水 章², 鶴岡 秀一¹

【背景】管内増殖性病変は種々の糸球体疾患で観察され炎症細胞浸潤を伴う免疫複合体型糸球体腎炎では活動性病変として認識される。溶連菌感染後糸球体腎炎 (PSAGN) では病変が一過性で可逆性であるが, ループス腎炎 (LN) や紫斑病性腎炎 (HSPN) では時に係蹄断裂から管外性病変へと進展する。【目的】光顕所見で同一の形態像を呈する管内増殖性病変の質的相違を検証する。【方法】管内増殖性病変を有する PSAGN (n=21), LN (n=30), HSPN (n=32) を選出し臨床病理学的検討を行った。CD34+PAS 染色により内皮細胞を同定し糸球体毛細血管腔の数と面積, 細胞密度を定量化した。esterase, MPO, Kp-1, CD163, CD169 染色により糸球体内浸潤細胞の特徴を検討した。【結果】3 群間で細胞増殖の程度に有意差はないが, PSAGN の糸球体毛細血管腔の面積は他の 2 群より有意に広く, 毛細血管網が保持されていた。一方 HSPN, LN では軽度の増殖病変部位においても糸球体毛細血管腔は狭小化し, 内皮細胞の脱落と壊死性病変を形成する傾向を認めた。さらに PSAGN では M2 マクロファージの頻度 (CD163/KP-1 比) が他の 2 群と比べ有意に高値であった。【結論】管内増殖性病変の活動性には糸球体内皮細胞傷害の程度と浸潤炎症細胞の相違が関与する。

O-039

膜性腎症の新規抗原 NELL-1 と EXT1 の免疫組織化学的検討
¹市立札幌病院病理診断科, ²市立札幌病院腎臓内科, ³市立札幌病院検査部, ⁴釧路赤十字病院内科, ⁵北海道大学病院内科 II
辻 隆裕¹, 島本 真実子², 加賀 幸斗³, 牧田 実⁴, 加藤 将⁵, 西尾 妙織⁵, 深澤 雄一郎¹, 岩崎 沙理¹

【背景】膜性腎症 (MN) の新規抗原として, Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) と, Exostosin 1/Exostosin 2 (EXT1/EXT2) が相次いで報告された (Kidney Int. 2020, PMID : 31901340, J Am Soc Nephrol. 2019, PMID : 31061139)。現時点で, NELL-1 関連 MN は癌との関連が, EXT1/EXT2 関連 MN は自己免疫疾患との関連が疑われているが, 日本人での報告はまだない。本研究では当施設で MN と診断した症例で NELL-1 と EXT1 の発現を検討し, 臨床病理像を明らかにすることを目的とする。【方法】PLA2R (-) かつ THSD7A (-) の MN につき, NELL-1 と EXT1 の発現を immunohistochemistry (IHC) で検討する。また, ループス腎炎 V 型につき, EXT1 の発現を検討する。【結果】まだ検討は途中であるが, PLA2R (-) かつ THSD7A (-) の MN で 14 例中 2 例 (14.3%) が NELL-1 陽性, ループス腎炎 V 型で 13 例中 1 例 (7.7%) が EXT1 陽性だった。【結論】NELL-1 と EXT1 の IHC 条件を確立し, 陽性例を確認した。総会までに検討症例を増やし, 臨床病理像を提示したい。

O-040

ED1 陽性細胞によるポドサイト障害
¹新潟大学腎研究センター腎構造病理学分野, ²東京大学生産技術研究所藤井研究室
矢尾板 永信¹, 吉田 豊¹, 土肥 浩太郎²

【背景】ポドサイトの分化形質を再現する培養条件を確立し報告した (Kidney Int 2018, 93 : 519)。しかし, この条件下で分化形質を再現できない例があり, マクロファージが原因と考えられたので報告する。【方法】Wistar ラットの糸球体を単離し, 既報に従って分化形質を誘導し, かみ合う細胞突起形成, ネフリン発現量などで評価した。マクロファージは ED1 の免疫染色で検出した。【結果】分化形質を再現できない例では, 培養初期から細胞剥離, アポトーシスマーカー陽性細胞がみられ, ときに多核巨細胞も出現し, 細胞剥離の領域に一致して ED1 陽性細胞を認めた。継代直後の ED1 陽性細胞の混入率は, 性別週令を一定にしても 1% から 6% のバラツキがあり, 高い例で分化形質の発現が不十分だった。他のブリーダーからの Wistar ラットでは混入率は 10% を超え, 分化を再現できなかった。腎臓切片での糸球体断面当たりの ED1 陽性細胞数は, 後者のラットで約 1.7 倍多かった。培養皿への吸着, 磁気ビーズの貪食などによって, マクロファージを減少させたところ, 細胞剥離, 分化形質を改善できた。【結論】正常ラットでも, 糸球体に存在する ED1 陽性細胞数は異なる。多い場合, ポドサイト障害, 細胞剥離を引き起こし, 十分な細胞密度を維持できず細胞分化が起こらない。

O-041

Evolutionary conservation of Ketodeoxynonulosonic acid production by human cells : not for glycan biosynthesis, but for modulation of mannose levels through urinary systems
¹Departments of Cellular & Molecular Medicine, University of California, San Diego, ²Departments of Medicine, University of California, San Diego, ³Department of Chemistry, University of California, Davis, ⁴Bioscience and Biotechnology Center, Nagoya University, ⁵Human Health Therapeutics Research Center, National Research Council of Canada, ⁶Sanford Children's Health Research Center, ⁷Hannover Medical School
Kunjo Kawanishi¹, Kumar Sharma², Xi Chen³, Chihiro Sato⁴, Ken Kitajima⁴, Ian Schoenhofen⁵, Hudson H. Freeze⁶, Anja M. Kuhnel⁷, Ajit Varki¹

Human metabolic incorporation of the non-human sialic acid (Sia) N-glycolylneuraminic acid into endogenous glycans generates inflammation via pre-existing antibodies, likely contributing to red-meat-induced atherosclerosis acceleration. Exploring if this mechanism affects atherosclerosis in end-stage renal disease (ESRD) patients on hemodialysis, we instead found serum accumulation of 2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonic acid (Kdn), a Sia prominent in cold-blooded vertebrates. Notably, levels of the Kdn precursor D-Mannose remained near-normal. Mannose ingestion by humans caused increased urinary Kdn, which is reliable to accumulation of Kdn in ESRD. Excess mannose causes toxicity in mammalian cells, partly buffered by conversion to free Kdn, which is also secreted by human endothelial cells or kidney epithelial cells. Kdn production pathways remain conserved in mammals but were initially diminished by a T42 from M42 change in a key biosynthetic enzyme, N-acetylneuraminidase. However, glycan databases contain no examples of Kdn attached to glycoconjugates in normal mammals. Thus, mammals likely conserved Kdn biosynthesis and modulated it in lineage-specific manner, not for glycosylation, but to control mannose levels. Human cells can be forced to express glycoconjugate-bound Kdn, via genetic mutations enhancing Kdn utilization, or by transfection with a fish enzyme producing CMP-Kdn. Human IgG preparations contain antibodies against Kdn-glycans. Thus, conditions elevating Kdn levels might result in antibody-mediated inflammation, especially in ESRD patients.

O-042

住民コホートを使った尿中アルブミン排泄量に関する量的形質遺伝子座の検討
¹東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野, ²東北大学病院総合地域医療教育支援部, ³東北大学東北メディカル・メガバンク機構, ⁴岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構
岡本 好司¹, 奥田 拓史², 石井 正², 佐々木 真理⁴, 田宮 元³, 山本 雅之³, 阿部 倫明²

【目的】尿アルブミン排泄量は慢性腎臓病の重要な指標の一つである。これまで尿中アルブミン排泄量における関連解析の欧州から報告はあるが, これらは基礎疾患を有している症例を対象としていた。健康人を含めた日本人に関する検討はこれまでなかった。そこで我々は東北メディカル・メガバンク計画 (TMM) により収集された健康調査データを用いて, QTL 解析を行い, 日本人における尿中アルブミン排泄量に関する遺伝的要因を検討することとした。【方法】2013 年に収集された TMM 健康調査の参加者 9965 名より取得された約 68 万個の一塩基多型 (SNP) のデータを用いて QTL 解析を行った。共変量として, 年齢, 性別, BMI, 血圧, 腎機能, HbA1c を採用した。2000 人の全ゲノムシークエンスデータからなるハプロタイプパネルを用いてインピュテーションを行い, 解析 SNP を増加させた。【結果】 $p < 5 \times 10^{-8}$ を有意水準として解析結果を検討し, 尿中蛋白排泄量に関する 18 の SNP を同定した。その SNP に対して eQTL データベースを参照し, 考察を行った。

O-043

胎児期低栄養による成人期腎障害および高血圧発症機序の解明と母胎のタウリン摂取による発症抑制効果の検討

¹日本大学小児科, ²日本大学腎臓高血圧内分内分泌科, ³千葉大学分子腫瘍学

清水 翔¹, 福田 昇², 片川 まゆみ², Chen Lan², 深澤 みゆき², 阿部 雅紀², 金田 篤志³, 諸橋 環¹, 高橋 昌里¹, 森岡 一朗¹

【目的】胎児期低栄養で出生した児が成人期に腎障害, 高血圧を発症する機序は明確でない。我々は胎児期低栄養による出生児の腎間葉系幹細胞 (MSC) や血管内皮前駆細胞 (EPC) のエピジェネティクスの異常が, 成人病発症の一因になると仮説を立てた。またそれらはタウリン欠乏との関連の指摘もあり検討した。【方法】母ラットを胎児期低蛋白 (LP 群), 胎児期低蛋白+3% タウリン水 (LPT 群), 及びコントロール (C 群) に分け, 産仔ラットの体重, 血圧を観察した。さらに腎 MSC の TGF- β による細胞分化比較, エピジェネティクス解析, また EPC 機能を評価した。【結果】体重は C 群と比し LP 群で有意に低く LPT 群で改善傾向があり, 血圧は 44 週齢以降 C 群と比し LP 群は有意に高く, LPT 群で改善した。腎 MSC は LP 群で RA 系の亢進を認め, また LP 群と C 群で ATAC-seq, RNA-seq を比較検討し, 両群の差異に補体 C3 の関与が考えられた。EPC 機能は LP 群で C 群, LPT 群に比べて有意に低かった。【結論】胎児期低栄養によって, 児にエピジェネティックな変化が起こり, さらにタウリンはその異常を改善し, 成熟期の腎障害および高血圧を改善したと考えられた。

O-044

前駆細胞置換による腎間質再生

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧・内科
齊藤 弥積, 山中 修一郎, 松本 直人, 高村 毅, 藤本 俊成, 田尻 進, 松本 啓, 横尾 隆

【背景】我々は異種胎仔の腎発生領域を足場として利用することでヒト腎臓を再生することを目指している。近年, ネフロン前駆細胞 (NPC) を特異的に除去できる遺伝子改変マウスの後腎にラットの腎前駆細胞を移植し, 異種間でラットのネフロン再生に成功した (Yamanaka S et al. Nat Commun, 2017)。さらに, 外来性の腎間質前駆細胞 (SPC) が同種マウス胎仔の腎臓発生プログラムを借りることで腎間質系諸細胞へ分化することを報告した (Saito Y et al. BBRC, 2019)。今回, 前駆細胞置換を SPC へ応用し, メサングウム細胞を含む腎間質領域の再生が可能か検討した。【方法】GFP マウス後腎を採取し single cell に調整した。PDGFR α を標的に抽出した SPC を遺伝子改変マウス (Foxd1-iDTR マウス) の後腎へ移植した。その後, 1 週間器官培養した後腎と NOG マウスへ移植し 2 週間後に回収した後腎それぞれを蛍光免疫染色で評価した。【結果】In vitro で SPC を薬剤で除去した群は未分化 NPC が増加したため正常な Cap mesenchyme が形成されなかった。一方, 薬剤除去に加え外来性 SPC を移植した群では正常な Cap mesenchyme が形成された。In vivo では糸球体内に移植細胞由来のメサングウム細胞を認め, また広範囲に及ぶ腎間質領域の再生が確認された。【結論】前駆細胞置換により移植細胞由来の腎間質領域の再生に成功した。

O-045

三次リンパ組織の臓器普遍性の解明

¹京都大学腎臓内科学, ²新潟大学消化器内科学

鳥生 直哉¹, 佐藤 有紀¹, 上村 博輝², 田中 真生¹, 寺井 崇二², 柳田 素子¹

【背景】我々は以前に加齢に伴う腎臓の三次リンパ組織 (TLT) 形成を報告した。TLT 形成は複数臓器で報告されているが, 他臓器の TLT と腎 TLT との相違点は不明な点が多い。【方法】若年マウス (2 ヶ月齢) と高齢マウス (約 2 歳齢) の肝臓およびヒト C 型肝炎 52 症例の肝生検標本を解析し, TLT の有無, 構成細胞・分子の腎臓との比較検討を行なった。ヒトでは TLT と組織所見・臨床経過の関連性を検討した。【結果】高齢マウスおよびヒト肝門脈周囲に T 細胞と B 細胞の集簇を認め, 内部にこれらの細胞の増殖所見を認め, 集簇内部には CXCL13 などを産生する線維芽細胞や濾胞樹状細胞も認められた。以上より本集簇は TLT として機能していることが考えられた。PO-Cre マウスを用いた系譜追跡実験では, TLT 内部の約半数の desmin+ 線維芽細胞が PO-Cre で標識された。腎臓同様にヒト肝臓でも加齢に伴う TLT 発現頻度の上昇を認め, 肝 TLT を認める患者群では線維化スコアならびにインターフェロン抵抗性が高かった。【結論】肝臓と腎臓の TLT は質的に同等であり, 加齢に伴う TLT 形成は臓器普遍的な現象であることが示唆された。ヒト C 型肝炎患者においても TLT は加齢に伴い増加し, インターフェロン抵抗性ならびに線維化に関連することから TLT が組織障害マーカーとなる可能性が示唆された。

O-046

全身性エリテマトーデスに対するエイコサペンタエン酸の効果と作用メカニズムの解明

¹名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野, ²名古屋大学腎臓内科

小林 アズサ¹, 伊藤 綾香¹, 白川 伊吹¹, 古川 嘉純¹, 石本卓嗣², 丸山 彰一², 菅波 孝祥¹

【目的】全身性エリテマトーデス (SLE) の病因は不明な点が多く, 脂質代謝が病態へ及ぼす影響やその作用メカニズムは未だ明らかではない。本研究では SLE モデルマウスに高脂血症治療薬であるエイコサペンタエン酸 (EPA) を投与し, SLE 病態に及ぼす影響を解析した。【方法・結果】遺伝性 (C57BL/6 J^{pr/pr} マウス) と薬剤誘導 (Imiquimod 投与マウス) の 2 種類の SLE モデルマウスを用いた。EPA の混餌投与により, 両モデルにおいて血中脂質濃度が有意に低下することを確認した。EPA 負荷は, 血中自己抗体価の上昇や腎糸球体への IgG, C3 の沈着を軽減し, SLE 病態を改善した。また, 脾臓の異常形態も EPA 投与によって改善した。リンパ組織における B 細胞のサブセット解析では, 全 B 細胞数には変化がなかったものの, 形質細胞が特異的に減少していた。【結論】EPA 投与により複数の SLE モデルにおいて病態の改善を認めた。EPA の作用標的として B 細胞の分化・増殖が想定され, 現在, 詳細な作用メカニズムを解析している。

O-047

インドキシル硫酸がマウス骨格筋に与える影響解析と介入探索

東京大学医学部付属病院腎臓・内分内分泌科
東原 崇明, 西 裕志, 竹村 浩至, 南学 正臣

【目的】慢性腎臓病患者では腎機能低下に伴い高率にサルコペニアを合併し, 生命予後や健康寿命と相関するが, その病態と治療法は明らかではない。我々は尿毒素の蓄積が骨格筋に負の影響を与えると仮説立て, インドキシル硫酸 indoxyl sulfate (IS) がマウス骨格筋に与える影響を解析し介入法を探索した【方法】C57BL6 マウスに対して片腎摘出後, vehicle (PBS) 或いは IS を連日腹腔内投与し, 運動耐用量 (treadmill fatigue test), 骨格筋湿重量を評価した。また, 骨格筋細胞株 C2C12 を用い, IS 添加による細胞サイズ, 蛋白量変化を評価した。さらに, 抗サルコペニア薬候補の一例として筋力増強作用が示唆される β 2 刺激薬の作用を評価した【結果】IS 投与群マウスでは vehicle 投与群と比較して運動耐用量と腓腹筋湿重量が低下した。また, 培養筋管細胞は IS 添加で, 単一細胞径の縮小, ミオシン重鎖蛋白の減少, エピキチン分解系の亢進を認め, それらに対し β 2 刺激薬の添加により変化が抑制された【考察】尿毒素 IS は個体マウスではサルコペニアに特徴的な運動耐用量・筋重量低下, 培養骨格筋細胞では細胞サイズ・構成蛋白減少を誘導した事から, 尿毒素は腎不全サルコペニア発症に独立に寄与している可能性がある。今後更に, 尿毒素が骨格筋に誘導する分子経路とそれに拮抗する薬理学的機転を模索する。

O-048

TGF- β 1 が惹起するポドサイトのミトコンドリア機能変化に対するミゾリビンの抑制効果

¹昭和大学江東豊洲病院こどもセンター, ²埼玉医科大学リウマチ膠原病科, ³千葉県こども病院代謝科

阿部 祥英¹, 梶山 浩², 志村 優³, 村山 圭³

【はじめに】TGF- β 1 はポドサイトのミトコンドリアに作用し, ATP 産生や酸素消費量 (OCR) を亢進させる。今回, マウスポドサイトに対する TGF- β 1 の作用を免疫抑制薬であるミゾリビン (MZR) が抑制するかを検討した。【方法】不活化したマウスポドサイト株に TGF- β 1 (3 ng/mL) と MZR (50 μ g/mL) を 48 時間作用させ, ATP 産生, ミトコンドリア膜電位 (MMP), OCR の変化を評価した。OCR の測定には, 細胞の好気呼吸を無侵襲に計測できる細胞外フラックスアナライザー (XF96) を用いた。統計学的検討には ANOVA を用い, $p < 0.05$ を有意と判断した。【結果】対照に比べ, TGF- β 1 はマウスポドサイトの ATP 産生, MMP, OCR (基礎呼吸と呼吸予備能) を 1.3~1.7 倍に有意に増加させた。MZR 単独では対照に比べて ATP 産生が有意に減少 (0.7 倍) したが, MMP や OCR (基礎呼吸) には大きく影響しなかった。TGF- β 1 と MZR の混合投与では, ATP 産生, MMP, OCR (基礎呼吸と呼吸予備能) のいずれもが対照と同等かそれ以下に抑制された。【考察および結論】MZR は, 単独では MMP や OCR に大きく影響しないが, TGF- β 1 が惹起するミトコンドリア機能変化を抑制する。よって, MZR は免疫抑制作用以外にポドサイトのミトコンドリア機能調整作用を有する可能性がある。

O-049

腎障害進展における骨由来分泌因子 Osteocrin の腎保護効果

¹熊本大学腎臓内科学, ²京都大学腎臓内科学, ³国立循環器病研究センター研究所

西口 佳彦¹, 桑原 孝成¹, 藤本 大介¹, 神吉 智子¹, 森 慶太², 横井 秀基², 泉 裕一郎¹, 柿添 豊¹, 望月 直樹³, 向山 政志¹

【背景】骨由来分泌因子 Osteocrin (Ostn) が骨伸長, 心筋保護作用を有することは既に報告した。GWAS解析にてOstn遺伝子のSNPと腎機能低下リスクとの関連が報告されたが, 腎臓での役割は不明である。【方法】全身性Ostn欠損マウス(KO), 肝臓特異的Ostn過剰発現マウスとKOの交配で得られるマウス(KO-Tg)を作製し, 片側腎虚血再灌流(IRI)を施行した。【結果】KOではWTと比較し腎萎縮は同程度であったが, 腎組織IL-1 β , NGAL発現が亢進する傾向を認めた。一方KO-TgではWT, KOと比較して腎萎縮が軽減され, 線維化, 炎症, 尿細管傷害に関わる遺伝子発現はいずれも有意に抑制されていた。またKO-TgではWTと比較し, Wnt- β catenin経路の活性化が抑制されており, 下流で誘導されるMMP7, Mycも同様の結果であった。さらにIRI後の主要なOstn発現部位は, 皮髄境界の傷害尿細管上皮であり, IRI後萎縮腎で強力に発現誘導されるMMP7, Wnt2も同様の局在を示した。【結論】内因性OstnはIRI後の傷害尿細管局所で発現誘導され, 腎組織における炎症に対して抑制的に働く可能性が示唆された。さらにKO-Tgでは萎縮, 線維化, 炎症など各種病態の改善を認めたことから, 傷害時のOstn投与は腎保護的に働くことが期待される。

O-050

SGLT2阻害薬は肥満による腎障害において腎保護に寄与する

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学

福島 和彦, 喜多村 真治, 高橋 謙作, 桑 藝禎, 辻 憲二, 和田 淳

【背景】SGLT2阻害薬は血糖降下に加え慢性腎臓病治療薬としても期待されている。過去に我々は肥満における腎障害に対するEmpagliflozinの治療効果を示した。今回他のSGLT2阻害薬について検討した。【方法】5週齢C57BL/6Jマウスを通常食(ND)群, 高脂肪食(HFD)群で10週間飼育し, Canagliflozin 10 mg/kg (Cana)または溶媒の0.5%HPMC(Control)を7日間経口投与し腎障害を比較検討した。【結果】HFD群はND群と比較し尿中NAGの有意な上昇を認めたがCana群で有意に低下した(ND群: Control-HFD群: Cana-HFD群, 0.064 \pm 0.018 vs. 0.093 \pm 0.012 vs. 0.059 \pm 0.026 (%), p<0.05)。HFD群の近位尿細管細胞(PTC)内にトルイジンブルー染色陽性の残渣小体が出現し, 電顕ではautolysosomeと考えられる多層性小体(MLB)および変性ミトコンドリアを認めたが, Cana投与による有意なMLB径の低下(Control-HFD群: Cana-HFD群, 4.8 \pm 1.7 vs. 2.6 \pm 1.7 (%), p<0.05), 及びmitophagosome出現を認めた。Autophagy fluxの指標であるp62陽性のPTCの割合はHFD群より高値だったがCana-HFD群では有意な減少を認めた(ND群: Control-HFD群: Cana-HFD群, 12.4 \pm 3.8 vs. 32.2 \pm 10.9 vs. 15.7 \pm 12.2 (%), p<0.05)【結論】肥満におけるPTCのオートファジー不全に対するSGLT2阻害薬の治療効果が示唆された。

O-051

尿中EGF: 急性腎障害後の尿細管修復を反映する新たなバイオマーカー

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門

大野 和寿, 前嶋 明人, 永山 泉, 長田 太助

【目的】Epidermal growth factor (EGF)は遠位尿細管に発現し, 尿細管細胞の増殖・生存に必須な因子として知られている。しかし, 急性腎障害(AKI)における尿中EGFの存在意義は不明である。今回, AKIのバイオマーカーとしての有用性の有無を検討した。【方法】2018年12月から2019年1月に当院で加療し同意の得られたAKI症例(99名)の血清および尿中EGFをELISAで測定し, 各種パラメーターとの相関の有無を解析した(臨床研究承認番号A18-081)。また, 虚血・再灌流障害によるマウスAKIモデルの腎臓内EGFの発現・局在を免疫染色により経時的に評価した。【結果】尿中EGFは健康人で一定量検出されたが, AKI症例では著明に減少していた(14522 \pm 2190 vs. 3201 \pm 459.7 pg/mL, p<0.05)。尿中EGFはAKI重症度に比例して有意な減少を認めた。尿中EGFと血清EGFとの相関は認めなかった。透析を要したAKI症例において, 尿中EGFは一過性に減少していたが, 腎機能の改善とともに尿中EGFも回復を認めた。透析離脱困難症例では, 尿中EGFの回復は認めなかった。EGFはマウス正常腎の尿細管に発現していた。虚血・再灌流障害24時間後, 一過性にEGFの発現は減少していたが, 120時間後の腎臓では尿細管のEGFの発現は回復していた。【考察】AKIにおいて尿中EGFは尿細管修復の程度を反映している可能性が示唆された。

O-052

尿中ポドカリキシン蛋白定量は加齢腎症の早期バイオマーカーである

¹大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科, ²デンカ生研株式会社, ³岩室健康増進センター

福田 顕弘¹, 工藤 明子¹, 鈴木 美穂¹, 河野 恵美子¹, 青木 宏平¹, 中田 健¹, 黒澤 寛之², 原 正則³, 福長 直也¹, 柴田 洋孝¹

我々はポドサイトは尿中に検出され, 糸球体疾患の活動性や病勢の評価に有用であることを報告した。今回, 尿中ポドカリキシン蛋白定量の加齢腎症への有用性を検討した。2018年6月~2019年3月の期間に糖尿病, 高血圧, アルブミン尿を有さない261症例の健診受診者を対象とした。20代48例, 30代53例, 40代59例, 50代52例, 60歳以上49例, 男女比は均等とした。登録時の尿上清ポドカリキシン蛋白定量(U-PCX:ポドサイト障害評価), 尿沈査ポドカリキシン蛋白定量(Sed-PCX:ポドサイト脱落評価), 尿中アルブミン/クレアチニン比(U-ACR)を測定し解析を行った。U-PCXとSed-PCXはいずれもU-ACRと正相関を認めたが弱く(r=0.22, r=0.14), U-PCXとSed-PCXは強い正相関を認めた(r=0.68)。U-PCXは60歳以上の症例で有意に高値を示し(20代:94.4 \pm 57 vs. 60歳以上:124.1 \pm 63.1 μ g/g Cre, p<0.01), U-ACRも微量アルブミン尿以下であったが, 同様の結果であった(20代:5.2 \pm 4.2 vs. 60歳以上:8.0 \pm 5.6 mg/gCre, p<0.01)。一方で, Sed-PCXは年代別で差は認めなかった。加齢がポドサイト障害のリスク因子であり, U-PCXはアルブミン尿出現やポドサイト脱落前の早期のバイオマーカーとして有用となる可能性がある。

O-053

糸球体障害の診断及び腎予後推定における尿FABP4排泄量の有用性

¹札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科, ²札幌医科大学総合診療科, ³手稲溪仁会病院腎臓内科

田中 希尚¹, 古橋 真人², 後町 結¹, 茂庭 仁人¹, 前田 卓人³, 滝沢 英毅³, 三浦 哲嗣¹

【背景】我々は腎疾患症例では糸球体内皮細胞にFABP4が新規発現(Nephron Clin Pract 2014)すること, 一般住民では尿FABP4排泄量(U-FABP4)がアルブミン尿と正相関し, eGFRの低下に関連すること(PLoS One 2014)を報告した。【方法】腎生検症例(n=81)のU-FABP4と臨床病理所見との関連を解析した。【結果】U-FABP4値はeGFRと有意な負の相関(R=-0.43)。尿蛋白量と有意な正の相関(R=0.45)であった。U-FABP4値は疾患群別(IgA腎症:22例, 微小変化型:24例, 膜性腎症:11例)で異なり, 膜性腎症のU-FABP4はIgA腎症と微小変化型に比し有意に高値であった。U-FABP4を用いた微小変化型の予測能のROC解析では, 血尿陰性例(n=33)対象で曲線下面積(AUC)0.77(Cut-off:0.66 μ g/gCr), 血尿陰性かつ尿蛋白0.5 g/gCr以上の症例対象(n=22)ではAUC 0.90(Cut-off:0.66 μ g/gCr)であった。1年後にeGFRを測定し得た33症例をU-FABP4中央値(0.72 μ g/gCr)で2群に分け, eGFRの変化量(Δ eGFR, mL/min/1.73 m²/year)を比較検討したところ, U-FABP4低値群ではeGFRが上昇(Δ eGFR:9.4)していたのに対して, 高値群ではeGFRが低下(Δ eGFR:-5.4)していた(p=0.03)。【結論】U-FABP4測定は, 腎生検前の腎病予測ならびに腎障害進行の予測に有用である可能性が示唆された。

O-054

CKDにおけるサルコペニア/フレイルの発症因子としてのAGE

順天堂大学腎臓内科学講座

数内 純子, 上田 誠二, 野原 奈央, 長澤 肇, 大塚 智之, 若林 啓一, 鈴木 祐介

CKD患者ではフレイルが身体活動のみならず, 生命予後にも大きく寄与する。CKD患者のサルコペニアの原因には加齢に加え, 慢性炎症, インスリン抵抗性, 尿毒素などの関与が想定されている。CKDで蓄積する終末糖化産物(AGE)は, 炎症を惹起することでインスリン抵抗性や内皮障害に関与することが報告されており, CKDにおけるサルコペニア/フレイルの発症に寄与している可能性が考えられた。そこで, 透析患者およびCKDモデル動物におけるサルコペニア/フレイルとAGEとの関連について検討を行った。37名の維持透析患者において, フレイルを有する群ではAGEが有意に高値であり, TUGテストのスコアおよび身体活動強度とAGEも有意な相関を示した。5/6腎摘CKDモデルマウスでは, 本観察期間においては筋量の低下はみられなかったが, 筋線維へのAGEの蓄積, 大小不同などサルコペニアに特徴的な筋の形態学的変化が観察された。さらに, 毛細血管の減少, ミトコンドリア機能異常がみられたが, これらはAGEアブタマーの投与により完全に改善がみられた。以上から, AGEは内皮障害やミトコンドリア機能異常を介してサルコペニア/フレイルの発症に関与する可能性が示唆された。

O-055

血中 ANGPTL2 値は死亡リスク指標となる

¹熊本大学腎臓内科, ²久留米大学バイオ統計センター, ³熊本大学分子遺伝学, ⁴仁誠会
森永 潤¹, 角間 辰之², 深水 大天¹, 岡留 由祐³, 田尻 哲也⁴, 尾池 雄一³, 向山 政志¹

【目的】血液透析患者は老化フェノタイプの進行により生命予後が不良であるが、この老化は全身性の慢性炎症により進展される。本研究では、慢性炎症誘導因子アンジオポエチン様因子2 (ANGPTL2) の血中濃度が血液透析患者の生命予後と関連するかを検討した。【方法】多施設共同前向きコホート研究により412名の血液透析患者を6年間フォローアップし、ベースライン時の血中 ANGPTL2 濃度と生命予後の関連を検討した。【結果】医学的根拠により選択した変数を調整因子としたCox比例ハザードモデルにおいてANGPTL2は性・年齢・透析年数・栄養状態・代謝関連指標・高感度CRPで調整した後においても有意に患者死亡と関連を認めた[HR:2.04, 95%CI(1.10, 3.77)]。また、ANGPTL2値と死亡アウトカムの関連性は比較的前後がよい患者で強く、さらに、若い、短い透析年数、糖尿病なしの患者において強かった。【結語】血中 ANGPTL2 値は透析患者の老化フェノタイプの進展指標となり、死亡リスクとも関連する。

O-056

IgA 腎症に対するステロイドパルス療法のプロトコルによる治療効果の比較

¹神戸大学大学院医学研究科腎臓内科, ²加古川市民病院機構加古川中央市民病院腎臓内科, ³北播磨総合医療センター腎臓内科
山谷 哲史¹, 河野 圭志¹, 藤井 秀毅¹, 平林 顕¹, 齊藤 慶¹, 渡邊 健太郎¹, 白井 敦², 北村 謙³, 西 慎一¹

【背景】IgA 腎症のステロイドパルス療法(パルス療法)として仙台法と Pozzi 法があるが、両者の治療効果を比較した報告は少ない。【方法】2008年から2018年までに3施設でパルス療法を行った195名のIgA 腎症患者を対象とした。パルス療法を仙台法に準じて3日間/週3週連続で行う群(S群)と Pozzi 法に準じて隔日で3日間/週を3回行う群(P群)に分け、治療開始後1年間の経過を比較検討した。【結果】治療前の患者背景で、扁桃摘出の有無のみ両群で有意差を認めた。治療開始後は、尿蛋白寛解率は観察期間内で両群に差を認めなかった。尿蛋白寛解率は治療開始後2ヶ月ではS群が有意に高かったが、12ヶ月で有意差は消失した。傾向スコアマッチングで患者背景を調整しても、尿蛋白寛解率は治療開始後2ヶ月ではS群が有意に高いが、12ヶ月では有意差はなくマッチング前と同様であった。【結論】IgA 腎症に対するパルス療法の効果は、S群ではより早期に尿蛋白が寛解する傾向があるが、1年後ではS群とP群は同等の成績であった。

O-057

IgA 腎症に対する扁桃摘出術の有効性に関する臨床解析

¹埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科, ²医療法人社団石川記念会川越駅前クリニック
山本 亮¹, 廣瀬 賢人¹, 小暮 裕太¹, 高柳 佳織¹, 叶澤 孝一¹, 長谷川 元¹

近年、尿蛋白以外に血尿の程度とIgA 腎症進行リスクとの関連が報告されている。【目的】当院のIgA 腎症に対する扁桃摘出術+ステロイドパルス療法(TSP)の治療有効性に関わる因子について検討した。【方法】対象は2012年4月から2019年7月にTSPを受けたIgA 腎症患者100例。扁桃摘後2週間以内に初回のmPSLパルスを実施し、後療法としてPSL 30 mgを隔日投与した。2ヵ月・4ヵ月時点でmPSLパルスをそれぞれ追加した後、PSLを漸減中止した。6ヵ月時に有効性の評価を行った。血尿は、尿中赤血球が20以上/HPFが20未満/HPFへ減少を有効例とした。【結果】データ欠損例を除いた解析対象は63例で、年齢37(25-44)歳、eGFR 75.2±23.6 ml/min、尿蛋白量0.68(0.31-1.21) g/gCr、血清IgA 309.8(265.2-367.8) mg/dlであった。血尿における有効例32例、非有効例31例であった。2群間の比較では、有効群で有意に血清IgAが高く(345.2 vs 283.0 mg/dl, p=0.024)、若年であり(30 vs 40歳, P=0.02)、拡張期血圧が高かった(71.2 vs 78.5 mmHg, p=0.017)。ロジスティック回帰分析では血清IgAのみ有効性に関して有意な関連を示した(オッズ比1.010, p=0.047)。【結語】血清IgAとTSPの有効性が関連する可能性が示唆された。

O-058

IgA 腎症患者における扁桃摘と長期予後との関連

¹大阪市立大学産業医学, ²大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科
柴田 幹子¹, 濱田 真宏², 松井 葵², 坂田 侑子², 門澤 啓太², 長辻 克史², 竹内 由佳¹, 山崎 大輔², 北林 千津子², 森川 貴², 小西 啓夫²

【目的】IgA 腎症に対する扁桃摘出術(扁桃)が長期的に腎機能低下に及ぼす影響を回顧的コホート研究にて検討した。【方法】1996年6月から2008年12月に腎生検により診断されたIgA 腎症200例を対象とし、腎機能低下はeGFRが腎生検時から3割を超えて低下した場合と定義した。解析はCox比例ハザードモデルを使用し、共変量として臨床所見(年齢、性別、平均血圧、eGFR、1日尿蛋白量、尿潜血)、あるいは腎生検組織所見(メサンギウムスコア、管内増殖、分節性硬化もしくは癒着、尿管萎縮もしくは間質線維化)を用いた。【結果】観察期間中央値9.8年の間に60例が腎機能低下に至った。臨床所見を補正した場合、腎機能低下発症に対する扁桃摘のハザード比(HR)(95%信頼区間)は0.25(0.12-0.53)と有意にリスクを低下させ、ステロイド治療の併用の有無で補正を行っても、ステロイド治療とは独立して扁桃摘の効果(HR 0.42(0.18-0.96))は有意に認められた。また年齢、性別、腎生検組織所見で補正を行った場合にも、扁桃摘のHRは0.30(0.14-0.63)と有意であった。【結論】IgA 腎症患者の長期予後に関して、扁桃摘が腎機能低下のリスクを有意に低下させた。

O-059

扁桃摘がIgA 腎症の尿所見寛解に及ぼす影響

¹大阪市立総合医療センター腎臓高血圧内科, ²大阪市立大学産業医学
濱田 真宏¹, 柴田 幹子², 松木 葵¹, 門澤 啓太¹, 坂田 侑子¹, 長辻 克史¹, 竹内 由佳², 山崎 大輔¹, 北林 千津子¹, 森川 貴¹, 小西 啓夫¹

【目的】扁桃摘出術(扁桃)がIgA 腎症の尿所見寛解に及ぼす影響を検討した。【方法】1996年6月から2008年12月に腎生検で診断されたIgA 腎症200例を対象に、3ヶ月毎のフォローアップで試験紙法で尿蛋白(±)以下かつ尿潜血(±)以下が2回連続した場合を尿所見寛解と定義した。統計手法はCox比例ハザードモデルを用いた。臨床所見モデルでは、年齢、性別、平均血圧、eGFR、1日尿蛋白量、尿潜血を補正した。腎生検組織所見モデルでは、年齢、性別、メサンギウムスコア、管内増殖、分節性硬化もしくは癒着、尿管萎縮または間質線維化を補正した。【結果】観察期間中央値4.3年(四分位範囲1.9-9.1年)で、141例が尿所見寛解に至った。年齢、性別を補正した場合、尿所見寛解に対する扁桃摘のハザード比(HR)(95%信頼区間)は2.85(2.00-4.05)と有意に増加していた。臨床所見モデルでもHRは2.63(1.84-3.76)と有意であった。さらに、ステロイド治療の併用の有無で補正を行っても、ステロイド治療とは独立して扁桃摘のHRは1.93(1.25-2.97)と有意であった。腎生検組織所見モデルにおいても同様の結果が得られた。【結論】IgA 腎症において、ステロイド治療とは独立して扁桃摘が有意に尿所見寛解に影響した。

O-060

IgA 腎症に対する扁桃摘出術の長期予後保護効果の検討

東京女子医科大学腎臓内科
森田 能仁, 宮部 陽永, 小倉 彰太, 高部 朋, 杉浦 尚子, 秋山 健一, 唐澤 一徳, 内田 啓子, 新田 孝作

【背景】本邦ではIgA 腎症に対してステロイドパルス療法に加え扁桃摘出術(扁桃)が頻用されているが、扁桃摘の長期予後に対する効果は不明である。【方法】観察期間1年以上のIgA 腎症1020例の症例を、生涯における扁桃摘の有無で2群に分け背景をマッチさせた計358症例(Study 1)。更に採取糸球体 ≥ 8 個の871例を腎生検後1年以内の扁桃摘の有無で2群に分けマッチさせた計288例(Study 2)の長期予後を比較した。【結果】(Study 1)扁桃摘群 vs. 非扁桃摘群において中央値年齢30 vs. 31歳, eGFR 79.1 vs. 76.1 mL/min, 蛋白尿0.82 vs. 0.72 g/dで有意差なく、その他の臨床所見、治療もマッチし、20年生存率はエンドポイントがCreの2倍化で82.1 vs. 63.3% (p=0.002)、腎死で98.1 vs. 76.3% (p=0.002)と扁桃摘群が良好であった。(Study 2)同様に臨床所見、初期治療もマッチした2群で20年生存率はCreの2倍化で97.5 vs. 81.5% (p=0.06)で有意差がなかったが、腎死で98.9 vs. 87.7% (p=0.04)と扁桃摘群が良好であった。多変量解析では低eGFR、高度蛋白尿、Oxford分類T2の他治療ではステロイド治療(パルス>内服)のほか扁桃摘も有意(HR:0.27, 95%CI:0.04-0.95, p=0.04)に予後に関連する因子であった。【結論】IgA 腎症における扁桃摘は初期治療としても生涯治療としても有意に予後を改善することが明確となった。

O-061

メサングウム細胞増多は IgA 腎症治療時の尿蛋白残存と関連する

¹成田記念病院腎糖尿病科, ²名古屋市立大学腎臓内科
永井 将哲¹, 小林 直人¹, 泉 治紀¹, 大林 孝彰¹, 濱野 高行²

【背景】IgA 腎症で広く用いられる Oxford 分類の各組織所見と治療反応性の関連については一定の見解がない。【方法】2006 年～2018 年に IgA 腎症と診断された 134 名のデータベースを使って Oxford 分類と臨床データとの関連を調べ、そのうち扁桃パルス療法を施行され一年以上経過を追えた 105 名について、各アウトカム (尿蛋白 < 0.15 g/gCr, 尿赤血球 < 5/HPF) 達成と MEST-C score との関連を見た。【結果】腎生検時の尿蛋白と観察期間の中央値 (IQR) は 0.61 (0.35-1.01) g/日と 5.2 (2.5-8.3) 年で、平均 eGFR は 78.5 ml/min/1.73 m² であった。治療前 eGFR は S・T 病変があると有意に低く、尿蛋白は E・S 病変があるか C 病変の程度が強い程、血尿は C 病変の程度が強い程有意に多かった。尿蛋白 ≥ 0.5 g/日の 64 名では、M 病変が存在すれば一年後の尿蛋白は有意に残存しやすかった (オッズ比 0.12, 95%CI 0.02-0.52)。T 病変があると一例も一年後尿蛋白は寛解しなかった。尿蛋白 ≥ 0.5 g/日群での Cox 比例ハザードモデルでは M 病変があると尿蛋白は 0.15 g/gCr 未満になりにくく (HR 0.22, 95%CI 0.09-0.53)、対象を全例に広げても同様だった (HR 0.50, 95%CI 0.28-0.91)。【結論】メサングウム細胞増多は臨床データとの関連が薄いにも関わらず、治療抵抗性を予測した。

O-062

IgA 腎症の組織分類の治療選択における有用性の検証

¹慈恵医大病理学, ²NHO 千葉医療センター循環器内科, ³慶應大病理学, ⁴日本医大人体病理学, ⁵加野病院, ⁶慈恵医大腎高血圧内科
城 謙輔¹, 中里 毅², 橋口 明典³, 清水 章⁴, 片渕 律子⁵, 川村 哲也⁶

【目的】Oxford 分類における MESTC, 日本分類における Grade スコア (Gr) と A/C 亜分類, そして、腎生検時の腎機能, 蛋白尿 (UP0), 平均血圧の腎機能予後への影響が、治療の選択 (ステロイド治療 ST と扁桃摘出) によりどの様に修飾されるかを解析した。【方法】前向き多施設共同研究の 905 症例 (平均年齢 36 歳, 平均観察期間 62 ヶ月) において、血清クレアチニン (Cr) 1.5 倍化の腎機能予後に対して、組織分類, 臨床因子, 治療選択の関連を構造方程式モデリングを用いて解析した。【結果】Cr1.5 倍化に独立して関与する病理・臨床因子は Oxford 分類では, M, T1, T2 の他に ST (逆相関) と UP0, 日本分類では, Grade スコアの他に ST (逆相関) と UP0 で臨床因子は両分類に共通していた。一方, ST に相関する病理因子は, Oxford 分類では S, C1, C2, E, 日本分類では A or A/C であり, これらの病理因子は ST に反応して腎機能予後不良因子から外れ, ST により腎機能予後が改善する指標となった。UP0 に相関する病理因子は Oxford 分類では T1, T2, C1, 日本分類では Gr と A or A/C が選ばれ慢性病変と活動性病変が混在していた。【結論】Oxford 分類と日本分類 (A/C 亜分類) の治療選択における有用性を比較・検証することが出来た。

O-063

IgA 腎症における血尿の機序の検討

東京腎臓研究所
山中 宣昭

IgA 腎症の臨床像の特徴は殆ど常に血尿を呈することであるが、その機序については未だ明確な結論は得られていない。私たちは、低真空走査電子顕微鏡 (LVSEM) による蛍光抗体標本の検討により、IgA 腎症においては糸球体基底膜に多数の小孔性の破綻が生じており、ここから赤血球漏出が示唆されることを報告した (CEN 2015; 19: 427)。通常の光顕標本に重金属染色を加重することにより、光顕標本を LVSEM で観察して電顕レベルの情報を得る方法論が確立されているが、PAM 染色標本は銀染色であるため、そのまま直接 LVSEM で観察が可能である。この利点を生かして IgA 腎症の PAM 染色光顕標本を詳細に検討した結果、いずれの症例においても、蛍光抗体標本で観察された糸球体基底膜の破綻小孔がさらに明瞭に描出され、その小孔から赤血球が漏出しつつある走査電顕 3 次元像を諸所に確認することができた。IgA 腎症における血尿は、この基底膜小破綻によることが明らかであり、炎症性変化のほとんどない糸球体からも基底膜小破綻像とそこからの赤血球漏出が確認されている。IgA 腎症では潜在的に基底膜の脆弱性が内在しており、IgA 腎症の発症に伴いその破綻が惹起される可能性が示唆され、この結果が今後 IgA 腎症の血尿の機序を解明する一助となることを期待したい。

O-064

IgA 腎症における再生検時の糸球体 C3 沈着と予後の検討

国立病院機構千葉東病院
諸岡 瑞穂, 川口 武彦, 三浦 茜, 李 紀廉, 福田 亜純, 兵頭 正浩, 岡田 絵里, 首村 守俊, 北村 博司, 今澤 俊之

【背景】IgA 腎症 (IgAN) において、初回生検時と比較した再生検時の光顕所見の変化と予後の関連が報告されているが、蛍光抗体法 (IF) 所見の変化との関連は明らかでない。【方法】当院で 2000-2019 年に再生検した IgAN 55 例を後方視的に検討した。IF における糸球体への IgA と C3 の沈着強度を点数化 (0-3+) し、沈着改善例と非改善例の 2 群に分けた。主要評価項目を完全寛解 (CR: 尿沈渣赤血球 (uRBC) と蛋白尿 (UP) の消失)、副次評価項目を uRBC 消失, UP 消失, 1 年あたりの eGFR 低下率とし、年齢, 性別, 診断時の eGFR で調整した Cox 回帰分析または線形回帰分析を行った。【結果】診断時の年齢, eGFR, UP の中央値は 38.5 歳, 92 ml/min/1.73 m², 0.6 g/gCr であり、顕微鏡的血尿を 80% に認めた。59% が RAS 阻害薬, 78% が扁桃パルス療法で治療された。再生検までの中央値は 36 ヶ月で、観察期間中に uRBC 消失, UP 消失, CR は 84%, 64%, 59% に認めた。C3 沈着改善は CR と有意に関連 (HR 0.37; 95%CI 0.17-0.80) していたが、IgA 沈着改善と CR は関連がなかった (HR 0.57; CI 0.27-1.19)。また、C3 沈着改善と uRBC 陰性化は有意に関連していた (HR 0.45; 95%CI 0.24-0.86) のに対し、UP 消失と関連なく、eGFR 低下率とも関連していなかった。【結論】IgAN で再生検時の糸球体 C3 沈着減弱は CR と関連していることが示された。

O-065

成人 IgA 血管炎に伴う腎炎における腎生検時の間質 B 細胞浸潤の検討

帝京大学内科学講座
富樫 良, 奈倉 倫人, 新井 繁幸, 山崎 修, 田村 好古, 柴田 茂, 藤垣 嘉秀

【目的】成人 IgA 血管炎に伴う腎炎 (IgAVN) において、IgA 腎症や ANCA 関連腎症で予後との関連が報告されている間質 B 細胞浸潤を検討した。【方法】2008 年 1 月から 2018 年 12 月末に IgAVN と診断した成人患者 20 例の腎生検組織免疫染色にて DC-SIGN+, CD4+, CD8+, CD20+ 細胞を検討し、B 細胞浸潤度スコア (B スコア 0 から 3) と臨床病理学所見とを比較検討した。非薄基底膜病 (TBMD) 10 例を非免疫学的腎障害コントロールとした。【結果】IgAVN と TBMD とは年齢, 腎機能に差はなく、尿蛋白量, 尿細管マーカーに有意差を認めた。B スコア平均は、TBMD 0.4 に比し IgAVN 1.5 で有意に高値であった。IgAVN では B スコアは、腎生検時の年齢, 腎機能, 尿細管マーカー, 尿細管間質スコアと相関を認めたが、尿蛋白量や糸球体病変の程度との相関は認めなかった。【結論】IgAVN において有意な B 細胞浸潤や 3 次リンパ器官形成を認めたことから、持続的な免疫応答の関与が示唆された。IgAVN での間質 B 細胞浸潤は、糸球体障害とは一致せず尿細管間質障害に関与する可能性がある。

O-066

IgA 腎症の蛋白尿寛解までの治療法とその後の腎予後の検討

聖隷佐倉市民病院腎臓内科
藤井 隆之, 鈴木 理志, 山内 伸章, 越坂 純也, 森本 真有, 寺崎 紀子, 田中 宏明

【背景】一般に蛋白尿が寛解に至った IgA 腎症の腎予後は良好である。一方、免疫抑制治療は尿所見の寛解は得られるものの、腎予後は懐疑的とも報告されている。今回、蛋白尿が寛解に至った例を対象に治療別にその後の腎予後について検討した。【方法】当院で IgA 腎症と診断され、1 年以上観察可能、5 年以内に蛋白尿が 0.3 g/日未満となった 226 例を対象として単施設後ろ向きコホート研究を行った。扁桃+ステロイド治療 (TP), ステロイド治療 (P), RAS 阻害薬等の保存的治療 (C) に分けて、30% eGFR 減をアウトカムとした腎生存解析を行い、通常のコホートおよび propensity-matched コホートを用いて検討した。【結果】TP 群 17 例, P 群 67 例, C 群 142 例で、通常のコホートでは腎予後には有意差はなかったが、TP 群でのアウトカム到達例は皆無であった。一方背景を一致させた propensity-score matched コホートでは、TP 群 vs P 群, P 群 vs C 群では有意差がみられなかったが、TP 群は C 群と比較して腎予後は有意に良好であった (log-rank p < 0.0001)。【結論】蛋白尿寛解までの治療法により、その後の腎予後が異なる可能性が示唆された。

O-067

IgA 腎症患者に対する蛋白尿・血尿寛解基準は腎予後予測に有用である

名大 CKD・腎内

安田 宜成, Ahmad Baseer Kaihan, 後藤 千慶, 倉沢 史門, 崎崎 雅樹, 今泉 貴広, 斎藤 尚二, 鈴木 康弘, 加藤 規利, 石本 卓嗣, 小杉 智規, 加藤 佐和子, 水野 正司, 丸山 彰一

【目的】厚生労働科学研究難治性腎疾患に関する調査研究班の IgA 腎症ワーキンググループ (IgAWG) が提唱する尿異常寛解基準を検証する。【方法】対象は 2003~14 年に名大病院で初めて診断された IgA 腎症患者連続 150 名。腎アウトカムを 30% GFR 低下と末期腎不全とし、ベースラインの臨床検査結果, Oxford 分類と IgA 腎症診療指針第 3 版の組織学的重症度分類 (JHC), IgAWG の蛋白尿・血尿寛解を解析した。【結果】IgA 腎症患者 150 名のうち, 観察 1 年未満, 糸球体数 8 個未満, フォローアップなし, IgA 血管炎を除く 100 名を解析した。患者背景は女性 57 名, 年齢 37 ± 14 歳, eGFR 77 ± 25 mL/分/1.73 m², 蛋白尿 1.2 ± 0.9 g/H, M1: 20%, E1: 35%, S1: 69%, T1+2: 14%, C1+2: 48%, JHC-HGI: 53%, II: 32%, III: 13%, IV: 2%。免疫抑制治療 74%, RA 系阻害薬 76%, 扁桃摘 32%。平均観察期間 10.4 ± 3.5 年で腎アウトカム 15 名, 蛋白尿寛解 62 名, 血尿寛解 54 名。蛋白尿と血尿寛解群別で K-M 解析の腎生存率に有意差を認めた。多変量解析で腎アウトカムのハザード比は, 蛋白尿寛解 0.18 (95%CI: 0.04-0.83, p<0.05), 血尿寛解 0.06 (95%CI: 0.01-0.36, p<0.01) であった。【結語】IgAWG の尿異常寛解基準は腎予後予測に有効である。

O-068

高度の蛋白尿をきたす紫斑病腎炎の発症予測に関する研究

¹箕面市立病院小児科, ²大阪大学大学院医学系研究科, 小児科
山本 威久¹, 武鐘 真司², 石見 壮史², 北岡 太一², 窪田 拓生², 下辻 常介¹

【はじめに】IgA 血管炎 (HSP) の約 30~50% で腎炎が発症し, 高度蛋白尿 (HP: 尿 Pr/Cr > 1.0) をきたす症例が存在する。今回 HSP 発症時の HP 症例予測法について検討した。【対象および方法】箕面市立病院での後方視的研究。調査期間: 1989 から 2017 年までの 28 年間, 症例 93 名, 平均年齢 6.2 歳, 男児 46%。アレルギー疾患 25%, 腹痛 60%, ステロイド使用 30%。腎炎発症 26 名 (28%), HP 症例 10 名 (11%)。入院時末梢血液, 血液生化学, FDP d-dimer (DD) 値の中で HP 有との有意差 (P<0.05) を示した項目と既報の結果より, 年齢, 性別, 腹痛, ステロイド治療, アレルギー疾患の有無, DD 値を解析項目として選択。次に, HP 症例の有無に関する平均共分散構造分析 (AMOS) から潜在変数のサンプルスコア (SS) を算出し, 解析項目を独立変数, SS を目的変数とする neural net (Nnet) 分析 (JMP8.0) を実施。最後に, NNet 解析で得られた SS 予測値を SS 実測値の HP に関する cut off 値で分類し, HP との感度, 特異度, c-index を検討。【結果】RMSEA: 0.052, CFI: 0.99, AIC: 67 で有意なモデルが得られ, neural net 分析での R² 値は 0.92, HP 群の判別は, 感度 88% (7/8), 特異度 100% (50/50), c-index 0.90。【結論】HSP における HP 症例の発症予測が可能であり, 今後の臨床診断において有用であると考えられる。

O-069

歯周病菌レッドコンプレックスの IgA 腎症患者扁桃での陽性率の検討

¹兵庫医科大学循環器・腎臓内科, ²大阪大学歯学部小児歯科学,
³岡山大学歯学部小児歯科学, ⁴聖隷浜松病院腎臓内科, ⁵防衛医
科大学校内内分泌腎臓内科

長澤 康行¹, 野村 良太², 仲 周平³, 三崎 太郎⁴, 伊藤 誓悟⁵, 和唐 薫子², 味村 泰幸¹, 木田 有利¹, 名波 正義¹, 蓮池 由起子¹, 倉賀野 隆行¹, 石原 正治¹, 仲野 道代³, 仲野 和彦²

【背景・目的】IgA 腎症において扁桃で, C. rectus や T. denticola の陽性率が高く, 扁桃摘出後の蛋白尿・潜血の寛解と関連していることを報告している (Nagasawa-Y et al. Plos One) 歯周病菌としては P. gingivalis, T. foxythia, T. denticola の 3 種類が主要な病原性を持つレッドコンプレックスを形成することが知られており, これらを検討する。【方法】IgA 腎症患者 23 人と慢性扁桃炎患者 63 人の扁桃摘出扁桃から, mRNA を抽出した。T. foxythia や T. denticola および P. gingivalis の陽性率の検討を行い検討した。【結果】IgA 腎症群は, 平均 33 歳, 慢性扁桃炎では平均 27 歳であった。T. foxythia 陽性率は, IgA 腎症患者で 21% と慢性扁桃炎群 5.5% と比較して有意に陽性率が高かった。T. denticola 陽性率は IgA 腎症患者で 0%, 慢性扁桃炎群 1.6% とともに陽性率は低かった。P. gingivalis 陽性率は, IgA 腎症患者で 33% と慢性扁桃炎群 3.2% と比較して有意に陽性率が高かった。【結論】歯周病菌レッドコンプレックスが, IgA 腎症の病態に影響を与えていることが示唆された。

O-070

IgA 腎症における家族集積性は腎不全進行のリスク因子となる

¹昭和大学藤が丘病院腎臓内科, ²関西医科大学付属病院腎臓内科,
³関西医科大学附属生命医学研究所ゲノム解析部門, ⁴新横浜
第一クリニック

佐藤 芳憲¹, 塚口 裕康², 吉村 吾志夫⁴, 日笠 幸一郎³, 川田 尚人¹, 乾 聖子¹, 井上 嘉彦¹, 小岩 文彦¹

【背景】IgA 腎症は, 遺伝と環境が相互に作用して発症する complex disease である。家族集積症例やアジア人では欧州系に比し 7 倍発症率が高いため, 遺伝因子の存在が示唆される。【目的・方法】IgA 腎症の遺伝因子が予後と与える影響を評価するため, 腎生検所見から一次性的 IgA 腎症と確定した全 455 名症例の DB を作成した。家族性あり・なしを既報に準拠して定義し, 2 群に別し末期腎不全進行の規定因子を調べた。【結果】54 名 (約 12%) が “家族歴あり” に相当した。両群間に, 年齢, 性別, 組織学的重症度 (MEST score), 尿所見, 血圧, 平均観察期間や治療介入には有意な差はなかったが, 腎機能は “家族歴をもつ” IgA 腎症群で有意に低値 (eGFR 73.0 vs 65.0 ml/min, P=0.012) で, 末期腎不全 (eGFR<15 ml/min) に至る頻度も高かった (9.5% vs 25.9%, P<0.01)。診断>eGFR 30 ml/min かつ 2 年以上観察 (381 名, 平均観察期間 9.9 年) での多変量解析では, “家族歴有り” が末期腎不全進行の独立した因子であることが示された (Odd ratio 2.2 [1.81-2.49], P=0.023)。【結語】家族性 IgA 腎症の頻度は約 12% であり, 今回の研究で 2.26 倍の腎不全進展リスクとなることが明らかになった。

O-071

成人ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与一当科における臨床像の解析

杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科

川嶋 聡子, 横田 理代, 小野 慶介, 岸本 暢将, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【目的】成人の難治性ネフローゼ症候群 (NS) に対するリツキシマブ (RTX) の効果や安全性のデータは少ない。【方法】当科で NS に RTX 投与を行い 6 ヶ月以上経過を追えた成人 7 例 (男性 4 例, 女性 3 例)。ステロイド依存性 MCNS 4 例, 難治性・不完全寛解 2 型 (MN 1 例, MPGN 1 例), 不完全寛解 1 型 FSGS 1 例につき臨床像を解析した。【結果】7 例中, 小児期発症 2 例。NS 初発時年齢は 23 ± 18 歳, RTX 初回投与時年齢 34 ± 18 歳。全例で免疫抑制剤を使用。CyA が 86% (6/7 例) と多かった。RTX 投与は 57% (4/7 例) が再燃でステロイド増量後, 残りは維持ステロイドへの追加であった。投与回数は, 500 mg/回・1 週ごと 4 回投与が 71% (5/7 例) と多く, 2 回, 3 回が 1 例ずつであった。全例でステロイド減量でき, PSL 投与量は 30.1 ± 19.5 mg/日 → 6 か月後 7 ± 5.2 mg/日であった。蛋白尿は 5.5 ± 4.8 → 1.1 ± 2.2 g/gCr に減少。6 ヶ月後の蛋白尿陰性は 57% (4/7 例) であった。再燃は 7 例中の 1 例 (18 か月後) のみであった。感染, 血球減少, 低 IgG 血症などの副作用出現はなかった。蛋白尿陰性化例では, RTX の維持療法を行った症例はなかった。【結論】RTX により NS 寛解維持, ステロイド減量が期待される。定期的な RTX 維持・追加投与については, さらなる臨床解析・検討が必要がある。

O-072

成人ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ反復投与法の効果と安全性について

埼玉医科大学腎臓内科

瀬戸 建, 井上 勉, 友利 浩司, 小野 淳, 天野 博明, 渡邊 裕輔, 岡田 浩一

【目的】成人頻回再発型およびステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ (RTX) の効果を検討する。【対象と方法】当施設に通院中の 17 例 (男性 9 例, 平均年齢は 37 ± 15 歳)。RTX 375 mg/m² 単回投与を 6 か月毎に計 5 回・2 年間おこない, 投与中および終了後の再発と併用薬の使用量, CD19, CD20 陽性細胞数の経過を検討した。【結果】RTX 導入時からの観察期間の中央値は 43 か月 (11-54 か月), 5 回の RTX 投与を終了した症例は 14 例であった。CD19 陽性細胞は RTX 投与 3-6 か月目で 5 細胞/mm³ となり, 終了後も 12 か月間は枯渇状態が継続した。再発頻度は導入前 0.93 回/患者・年, 治療期間中 0.11 回/患者・年と減少し, 終了後も 0.06 回/患者・年と有意に再発が抑制された。プレドニゾン使用量の中央値は, 治療前 7.65 mg/日, 終了後は 1.89 mg/日であり, 有意に減量されていた。調査期間中に infusion reaction や, RTX 治療の中止に至る有害事象はなかった。【考察】本治療プロトコルは, ネフローゼ症候群の再発抑制とプレドニン等免疫抑制薬の減量に有効であった。しかし, 治療期間中に再発する症例もあり, 全 B 細胞数のみでは臨床経過を予測することは困難であるため, さらに有効なバイオマーカーの検討が必要である。

O-073

頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討

手稲溪仁会病院

前田 卓人, 安部 功記, 嶋村 昌之介, 滝沢 英毅

【背景】成人においても頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) に対するリツキシマブ (RTX) が有効であるとの報告が増加している。【目的】頻回再発型 MCNS に対し RTX を使用した症例の治療成績と安全性を検討する。【対象】腎生検で MC と診断され、頻回再発型 NS 基準を満たし、保険診療が可能となった 2014 年 9 月以降に RTX 投与を行い 12 ヶ月以上観察可能であった症例。【方法】寛解維持期に入院下で RTX 500 mg/週 1 回×4 週投与を行い、以降 6 ヶ月毎に RTX 500 mg を投与した。RTX 投与後の再発頻度、免疫抑制剤量、安全性を検討した。【結果】対象は成人発症 7 例 (平均年齢 45.5 歳) と 17 歳時発症 1 例 (20 歳) の全 8 例だった。投与後平均観察期間は 21.9±4.9 ヶ月で再発例はなかった。観察終了時点で 8 例中 6 例がプレドニゾロンを中止出来ており、観察期間の短い残りの 2 例は平均 15.0 mg から 3.8 mg へと減量出来ていた。シクロスポリンを使用していた 4 例は全例中止出来ていた。有害事象として Infusion reaction はなく、1 例で一過性的好中球減少を認めたが自然軽快した。【考察】RTX 500 mg/週 1 回×4 週+RTX 500 mg/6 ヶ月投与は、安全に再発抑制と免疫抑制剤減量を可能とし、極めて有効な治療手段と考えた。

O-074

治療依存性微小変化型ネフローゼ症候群に対する低用量リツキシマブ療法の検討

金沢医科大学腎臓内科学

藤本 圭司, 野村 和利, 白川 智彦, 楠野 優衣, 藤井 愛, 熊野 奨, 加賀谷 侑, 鶴山 祐子, 山崎 恵大, 松浦 寿一, 岡田 圭一郎, 沖野 一晃, 足立 浩樹, 古市 賢吾, 横山 仁

【目的】治療依存性微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) に対する低用量リツキシマブ (RTX) 療法の有効性および安全性について検討した。【対象と方法】完全寛解 (CR) 状態にあるプレドニゾロン (PSL) とシクロスポリン (CyA) 治療中の MCNS 17 症例 (男 9 名, 女 8 名, 年齢 16~65 歳, 平均治療期間 13 年) を対象とした。6 ヶ月毎に RTX 200 mg/body を単回投与し、PSL および CyA を漸減・中止した。【結果】RTX 初回投与後の観察期間は平均 29 ヶ月 (5~43 ヶ月) で RTX 累積投与量は 200~1400 mg であった。最終観察時点において、RTX 投与による PSL および CyA の有意な減量効果 (平均投与量: PSL 17→2 mg/日, $p=0.00002$; CyA 90→12 mg/日, $p=0.00001$) を認め、12 例で両薬剤を中止し CR を維持できた (中止期間平均値 22 ヶ月)。4 例で再発を認めるも PSL および CyA の増量で寛解し、再減量可能であった。RTX による薬物アレルギーを発症した 1 例を除き、重篤な副作用は認めなかった。なお、末梢血 CD19 陽性細胞数は必ずしも MCNS の病勢を反映していなかった。【結語】低用量 RTX 療法は、治療依存性 MCNS の寛解維持および免疫抑制剤減量に有用であることが示唆された。

O-075

ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与後の遷延性低 IgG 血症の成因に関する検討

関西医科大学小児科学講座

木全 貴久, 山内 壮作, 赤川 翔平, 赤川 友布子, 木野 仁郎, 辻 章志, 金子 一成

【背景と目的】リツキシマブ (RTX) を投与したネフローゼ症候群 (NS) で B 細胞が回復後も低 IgG 血症が遷延する症例がある。今回、RTX を投与した小児 NS に見られる遷延性低 IgG 血症の成因の解明を目的に検討を行った。【対象と方法】2014~18 年に RTX を投与した頻回再発型 NS 患者のうち、低 IgG 血症 (≤ 500 mg/dL) が遷延する 6 例 (中央値 10.1 歳, 男 2 名) を対象群とし、RTX の投与歴がない NS 患者 14 名 (中央値 8.7 歳, 男 11 名) を比較群とした。いずれも治療後、1 年以上経過した寛解期に採血を行い、フローサイトメトリーで末梢血の B 細胞サブセットを測定しを比較した。【結果】血清 IgG の中央値は対象群が有意に低く (対象群 168 mg/dL, 比較群 817 mg/dL: $p<0.001$)。血清 IgM の中央値は対象群が有意に高値 (対象群 285 mg/dL, 比較群 75.0 mg/dL: $p=0.006$) であった。CD19⁺B 細胞数 (対象群 446 個/ μ L, 比較群 364 個/ μ L: $p=0.643$) と CD19⁺IgD⁺CD27⁺ (IgM メモリー) B 細胞数 (対象群 29.5 個/ μ L, 比較群 26.7 個/ μ L: $p=0.851$) に有意差はなかったが、CD19⁺IgD⁻CD27⁺ (スイッチドメモリー) B 細胞数 (対象群 54.8 個/ μ L, 比較群 123 個/ μ L: $p=0.0199$) は対象群において有意に少なかった。【考察と結語】本検討で主に IgG と IgA を産生するスイッチドメモリー B 細胞が、対象群で有意に少ないことから、RTX が B 細胞の分化異常を惹起する可能性が示唆された。

O-076

ネフローゼ症候群におけるステロイド糖尿病の発症に関する検討: JNSCS 二次研究

群馬大学腎臓・リウマチ内科学, 大阪大学腎臓内科学, 旭川医科大学循環呼吸神経病態内科
池内 秀和¹, 山本 陵平², 中川 直樹³, 猪阪 善隆², 廣村 桂樹¹

【目的】ネフローゼ症候群におけるステロイド糖尿病の発症およびそのリスク因子について検討する。【方法】日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) に登録され、ステロイド治療を施行した非糖尿病患者 (治療開始時 HbA1c <6.5% かつ抗糖尿病薬未投与) を対象とした。治療開始時の HbA1c が未登録患者は除外。治療半年以内に新規に抗糖尿病薬を開始した患者をステロイド糖尿病と定義した。データは中央値 (IQR) または人数 (%)。【結果】JNSCS 登録 374 名のうち、223 名が解析対象であった。男 119 名 (53.4%), 年齢 59 歳 (39, 72)。糖尿病発症は 50 名 (22.4%), うち 36 名 (72.0%) は 1 か月以内に発症した。発症者と未発症者の比較では、年齢 (歳) 68 (57, 75) vs 55 (37, 69), $p=0.001$ 。HbA1c (%) 5.2 (4.4, 6.1) vs 5.4 (4.7, 6.2), $p=0.001$ 。多変量解析では年齢 (OR 1.03, 95%CI 1.01-1.07, $P=0.007$) と HbA1c (OR 4.70, 95%CI 1.43-15.4, $P=0.011$) が発症リスク因子として同定された。糖尿病発症率は 60 歳未満 12.7%, 60 歳以上 33.3% であり、HbA1c 5.4% 未満 16.6%, 5.4% 以上 43.8% であった。【結論】わが国のネフローゼ症候群治療において、投薬を要するステロイド糖尿病は 20% 以上でみられ、治療開始時の年齢と HbA1c が発症リスクであった。

O-077

ネフローゼ症候群治療中に発症したステロイド糖尿病における抗糖尿病薬離脱に関する検討: JNSCS 二次研究

群馬大学腎臓・リウマチ内科学, 大阪大学腎臓内科学, 旭川医科大学循環呼吸神経病態内科
池内 秀和¹, 山本 陵平², 中川 直樹³, 猪阪 善隆², 廣村 桂樹¹

【背景・目的】日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) では、投薬を要するステロイド糖尿病が 20% 程度の患者でみられた。本研究では抗糖尿病薬の離脱の頻度とその関連因子を検討した。【方法】ステロイド治療開始 1 年または 2 年以内に抗糖尿病薬の処方中止された患者を離脱とした。【結果】投薬を開始したステロイド糖尿病患者 50 名 (男 30 名, 年齢中央値 68 歳) のうち、追跡不能者を除くと、1 年以内に 43 名中 28 名 (65%), 2 年以内に 42 名中 30 名 (71%) が抗糖尿病薬を離脱した。離脱に関連する因子としては、単変量解析で 1 年、2 年以内ともにステロイド治療開始時の BMI, HbA1c が有意な関連因子であり、HbA1c, BMI, 完全寛解達成を説明変数とした多変量解析では、BMI (1 年以内: OR 0.618, 95%CI 0.397-0.965, $P=0.034$, 2 年以内: OR 0.563, 95%CI 0.330-1.000, $P=0.034$) が関連因子として同定された。2 年以内の抗糖尿病薬の離脱については、BMI 24 未満では 83% に対して、24 以上は 17% であった。【結論】ネフローゼ症候群治療によるステロイド糖尿病発症者の 70% 程度が 1~2 年以内に抗糖尿病薬の離脱が可能であり、治療開始時の BMI の小さい患者で離脱が行いやすいことが明らかとなった。

O-078

初期治療中に一過性寛解を経たステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 10 例

東京医科歯科大学小児科, 武蔵野赤十字病院, 土浦協同病院
宇田川 智宏¹, 奥津 美夏¹, 岡田 麻理², 多田 憲正³, 田中 絵里子¹, 元吉 八重子¹

【緒言】1 か月間のステロイド治療後もネフローゼ症候群が続く場合はステロイド抵抗性の診断となる (診療ガイドライン 2017)。抵抗性の中に、初期治療中に寛解を経て蛋白尿が再増加する“一過性寛解”群が存在し、診断や治療に苦慮する。過去報告がない一過性寛解後の抵抗性群の臨床像について解析した。【方法】2008 年 1 月から 2019 年 12 月までに、入院歴のある小児ネフローゼ症候群患者を診療録から後方視的に検討した。プレドニゾロンを 4 週間以上連日投与後も蛋白尿が持続する症例をスリ抵抗性と診断した。Fisher 正確検定を用いて、 $p<0.05$ を有意とした。【結果】ネフローゼ症候群 97 例中 23 例 (25.7%) が初発治療抵抗性で、23 例中寛解のない“典型群”が 13 例、一過性寛解群は 10 例 (43.5%) で、この 10 例の平均発症年齢は 3.4 歳 (中央値 2.0 歳)、平均 Selectivity Index = 0.028 で、全例シクロスポリン+ステロイドパルス追加投与により完全寛解した。一過性寛解群は全例微小変化で、13 例中 5 例が FSGS の典型群より有意に少なく ($p=0.046$)。観察期間中に末期腎不全に至る例はなかった。【結語】抵抗性ネフローゼ症候群のうち一過性寛解群は典型群より組織像や予後はよく、新たな層別化のための診断基準が望まれた。

O-079

ステロイド治療下の高脂血症がもたらすネフローゼ症候群の腎組織障害機序

藤田医科大学小児科学

池住 洋平, 近藤 朋実, 松本 祐嗣, 熊谷 直憲

【背景】ネフローゼ症候群 (NS) でみられる高脂血症は時に治療反応性に影響し、ステロイド抵抗性 NS (SRNS) では LDL 吸着が行なわれる。一方、高脂血症はマクロファージ (MQ) 活性化を介した動脈硬化病変の形成に関与する。今回我々は、SRNS に生じる腎組織障害に、ステロイド治療と高脂血症下で活性化される MQ が関与する可能性を考え、その機序を検討した。【方法】ステロイド感受性 NS 例 18 名および SRNS 例 12 名の臨床・病理像を比較するとともにヒト単球由来 MQ (HuMQ) を用いた *in vitro* 実験系にて検討した。【結果】腎生検時ステロイド投与量は SRNS 例で有意に多く、組織中に優れた慢性病変 (糸球体硬化、間質線維化) および CD204 (LDL-スカベンジャー受容体) + MQ 浸潤を認めた。HuMQ にデキサメサゾン (Dex) または酸化 LDL (oxLDL) を添加した際の遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法で検討したところ、Dex は CD163 (M2 マーカー) の発現を増強し、oxLDL との共刺激により IL17D, IL33, NOS2 などの炎症性サイトカイン、FGF1, FGF2, アンジオテンシノーゲン (AGT) など線維化促進因子の発現を増強した。また免疫染色にて SRNS 症例の腎生検組織中の線維化部に一致して CD163⁺ MQ 浸潤と FGF1, AGT, IL33 の発現が観察された。【結論】ステロイド治療下の高脂血症は M2 型 MQ 活性化と炎症性・線維化促進性サイトカインの発現を介して腎組織障害に関与する。

O-080

腎機能低下ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシス療法の効果—POLARIS 研究サブ解析—

京都華頂大学現代家政学部食物栄養学科

武曾 恵理

【背景と目的】LDL アフェレシス療法 (LDL-A) は腎機能が低下したネフローゼ症候群 (NS) に対しても有効であることが知られているが症例報告に留まっていた。そこで POLARIS 研究に登録された症例 (POLARIS コホート) により腎機能低下 NS に対するサブ解析を行った。【対象と方法】POLARIS コホートのうち LDL-A 治療前後の eGFR 及び尿蛋白値が確認された 53 例を対象とし、治療前後の尿蛋白の改善について治療前 eGFR の層別に解析した。【結果】治療前 eGFR60 以上 (18 例), 60 未満 (35 例), 45 未満 (27 例), 30 未満 (17 例) の症例の治療前の尿蛋白値は腎機能低下した症例ほど高かった。治療前後の尿蛋白レベルの低下率は eGFR60 以上 [-52.9%] と 60 未満 [-28.0%] で差が見られたが、尿蛋白が 50% 以上改善した症例の割合はそれぞれ 55.6% [10/18], 54.3% [19/35] であり大きな差は認められなかった。また eGFR30 未満の重篤な腎機能低下を認めた症例であっても 48.7% [7/17] で 50% 以上の尿蛋白の改善が得られた。【考察】LDL-A は高度に腎機能が低下した NS に対しても一定の蛋白尿改善が得られる可能性が示唆される。

O-081

ループス腎炎 V 型における extosin1 (EXT1)/extosin2 (EXT2) の検討

秋田大学医学部血液腎臓膠原病内科

今泉 ちひろ, 阿部 史人, 齋藤 綾乃, 齋藤 雅也, 奈良 瑞穂, 小澤 政豊, 小松田 敦, 高橋 直人

【背景】exostosin1 (EXT1)/exostosin2 (EXT2) は PLA2R 陰性膜性腎症 (MN) の糸球体基底膜に発現する新規の抗原蛋白質として報告された (Sethi S. JASN 30 : 1123-36, 2019)。既報ではループス腎炎 (LN) V 型でも陽性率 44% であり、蛍光抗体法 (IF) は MN 患者より強陽性であったが本邦で同様の報告はない。当科で V 型を有する LN 例の EXT1/EXT2 陽性率と、陽性群および陰性群の臨床病理学的差異を比較検討した。【対象・方法】1991 年 1 月 -2019 年 12 月に当科及び関連施設で腎生検を行い、LN V 型を認めた SLE 患者 49 例 (II+V : 9 例, III+V : 2 例, IV+V : 21 例, V : 17 例) において EXT1/2 の発現を IF で評価、陽性群と陰性群の臨床病理学的背景を統計学的に検討した。【結果】EXT1/2 陽性率は 16% (8/49 例, II+V : 2/9, III+V : 1/2, IV+V : 3/21, V : 2/17)。陽性群と陰性群では、罹病期間の中央値は陽性群 0.5 年、陰性群 3.5 年と陽性群で短い傾向があった (p=0.33)。ネフローゼ症候群相当の蛋白尿は陽性群 6/8 例 (75%)、陰性群 18/41 (44%) で陽性群で高い傾向にあった (p=0.14)。血清 Alb 値の中央値は陽性群 2.5 g/dl、陰性群 2.8 g/dl (p=0.87)、腎生検時の年齢・発症年齢も有意差は認めなかった。【考察】既報では LN V 型と比較し III/IV+V 型で陽性率が低い。本検討では II-IV 型合併でも V 型と同様またはより高い陽性率を認めた。日本人症例や SLE 症例での報告は本邦初であり、臨床経過を踏まえ報告する。

O-082

抗リボソーム P 抗体とループス腎炎の長期腎予後との関連について

¹新潟大学保健管理センター, ²新潟大学腎・膠原病内科, ³新潟大学病態栄養学講座佐藤 弘恵¹, 若松 彩子², 張 高正², 須藤 真則², 長谷川 絵理子², 細島 康宏³, 小林 大介², 中枝 武司², 金子 佳賢², 成田 一衛²

【背景】抗リボソーム P 抗体 (抗 P 抗体) は全身性エリテマトーデス (SLE) に特異的な自己抗体の 1 つで、ループス腎炎と関連することが報告されている。また、抗 P 抗体陽性は腎予後が良好との報告もある。抗 P 抗体がループス腎炎の長期腎予後に関連するかについて検討した。【方法】対象は 2005 年から 2018 年に SLE と診断され腎生検が行われた 34 例のうち、6 か月以上の経過が観察できた 32 例。抗 P 抗体はアルテミアリボソームを用いたウェスタンブロット法で測定し、主たるアウトカムは eGFR < 60 ml/min/1.73 m² が 3 か月以上続いた場合の慢性腎臓病 (CKD) とした。【結果】抗 P 抗体陽性は 6 例、抗 dsDNA 抗体陽性 24 例、両抗体陽性 5 例、平均観察期間は 86.8 ± 49.1 か月 (16.7-175.9) であった。抗 P 抗体の有無で CKD 発生率に差は認められなかった (p=0.951)。また抗 P 抗体および抗 dsDNA 抗体の有無によっても差は認められなかった (p=0.290)。【結語】少数例の検討ではあるが、抗 P 抗体の有無は CKD のステージ G3 以上をアウトカムとした腎予後には関連しなかった。

O-083

ループス腎炎の新規診断指標および未知分子病態の発見

¹名古屋大学腎臓内科, ²慶應大先端生命研秋山 真一¹, 平山 明由², 蜂矢 朝香¹, 曾我 朋義², 丸山 彰一¹

【背景】ループス腎炎 (LN)・SLE の病態機序には免疫細胞における TLR7/9-IFNα 経路亢進や Telomerase 活性化などが推察されているが不明な点が多く、診断法や治療標的の開発が急務である。本研究では新規診断指標の探索および分子病態の解明に取り組んだ。【方法】LN 患者 40 名および各種腎炎患者 (膜性腎症 + 糖尿病性腎症 + MCNS + FSGS + IgA 腎症 = 計 327 名) の腎生検時採取尿を探索群と検証群に二分し、LN 患者尿特異的に存在する代謝物を検索した。同定した代謝物の診断性能 (鑑別・予後予測) 評価、構造解析による物質同定、ならびに代謝経路と機序の推定を試みた。【結果・考察】LN 患者尿に特異的な代謝物として 3'-deoxy-3'-didehydro-cytidine (ddhC) を同定した。ddhC の LN 診断性能 (AUC, 感度, 特異度) は各々探索群で 0.82, 0.70, 0.97, 検証群で 0.87, 0.85, 0.93 だった。尿および血中の ddhC 濃度は正相関傾向にあった。腎生検時 ddhC 濃度が高値の LN 患者の尿蛋白完全寛解達成率は低値群より有意に良好であった。ddhC の産生酵素は IFNα 誘導性抗ウイルス蛋白の Viperin で、ddhC 代謝物はウイルス RNA 複製阻害分子だった。さらに、ddhC 高値群で腎予後が良好だった理由として ddhC 代謝物の腎保護効果とその機序が推定された。以上、ddhC は LN の診断指標および治療標的として有望なことが判明した。

O-084

短期シクロホスファミドパルス静注療法による寛解導入療法を施行した小児重症ループス腎炎の臨床経過

千葉県こども病院

苗代 有鈴, 富板 美奈子, 山出 晶子, 久野 正貴

【緒言】小児期発症のループス腎炎 (LN) は活動性が高く、再燃する傾向にあったが、シクロホスファミド (IVCY) やミコフェノール酸モフェチル (MMF) の導入により、予後の改善を認めている。今回、当院におけるステロイドパルス療法 (MP) ならびに短期シクロホスファミドパルス静注療法 (IVCY) による寛解導入療法が施行された重症 LN の臨床経過を検討した。【対象と方法】当院で 2002 年から 2018 年までに MP と IVCY による寛解導入療法が施行された重症 LN 10 例を対象に診療録を用いて後方視的検討を行った。【結果】小児 LN 10 例 (男児 2 例, 女児 8 例)、発症年齢は中央値 13 歳 (6-14 歳)、初回腎組織は WHO 分類 III 型 1 例, IV 型 2 例, ISN/RPS 分類 IV 型 5 例, IV+V 型 2 例であった。寛解導入療法後の低補体血症の遷延による MMF 導入は 7 例、タクロリムス追加は 1 例、ミゾリピン追加は 1 例であった。MMF 導入 7 例における導入時の補体 C4 は 16.2 ± 8.39 mg/dl、抗 DNA 抗体 8.4 ± 5.3 IU/ml で、蛋白尿を 2 例に認めた。【考察】IVCY や MMF は重症 LN に対する寛解導入率、反応率が高く、ISN/RPS 分類 IV 型以上の症例に対する有効性が認められているが、本例の ISN/RPS 分類 IV 型では活動性が高く、MP ならびに IVCY による病勢コントロールは困難であった。小児 LN では活動性を評価し、十分に治療選択を行うことが重要である。

O-085

ループス腎炎におけるベリムマブの治療効果

杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科
 軽部 美穂, 内田 裕子, 川上 貴久, 福岡 利仁, 岸本 暢
 将, 駒形 嘉紀, 要 伸也

【目的】腎機能軽度低下や蛋白尿を有する SLE における, ベリムマブ (Beli) の腎保護効果を検討する。【方法】対象は当院の寛解維持期 SLE で 6 か月以上 Beli を使用した 28 例。投与期間 14 か月 (中央値)。この 28 例を eGFR 低下群 (60 ml/min/1.73 m² 以下) と正常群に分け, Beli 使用 6 か月後の効果を比較した。さらに, 尿蛋白 0.2 g/gCr 以上例の蛋白尿減量効果を検討した。【結果】女性 26 例, 男性 2 例。年齢中央値 41。eGFR 低下群 (G 群) 5 例, 正常群 23 例。Beli 使用前, 6 か月後において, 尿蛋白 (g/gCr) はそれぞれ 0.32 g→0.17 g, 0.45→0.20 と両群とも低下し, eGFR は 50.8→61.2, 88.6→87.7 と G 群に改善がみられた。dsDNA 抗体 (IU/mL) は, それぞれ 23.2→9.04, 54.9→30.5 と両群とも低下したが, G 群がより改善した。PSL 量 (g/日) も両群で減少した。しかし, IgG 値 (mg/dL) はそれぞれ 1009→865, 1377→1204 と G 群で減少率が高かった。尿蛋白 0.2 g/gCr 以上の 18 例 (64%) では, 投与前, 3 か月後, 6 か月後で, 尿蛋白はそれぞれ 0.54, 0.20, 0.23 と 3 か月で有意に低下し, dsDNA 抗体 (IU/mL) もそれぞれ 67.7, 34.8, 35.1 と早い段階で改善した。【結語】Beli は, 軽度腎機能低下 SLE 例でも腎機能正常例と同等の治療効果が得られ, eGFR 改善もみられた。さらに, 尿蛋白減量が比較的速やかであり腎保護効果も期待される。しかし, 腎機能低下例では IgG 値が比較的低下しやすい傾向があり, 感染症に注意を要する。

O-086

ループス腎炎における糸球体内 Exostosin 1/2 発現の検討

¹昭和大医学部内科学講座腎臓内科学部門, ²昭和大医学部江東豊洲病院内科
 和田 幸寛¹, 伊與田 雅之¹, 金澤 伸洋¹, 橋 翔平¹, 鈴木 泰平¹, 杉山 元紀¹, 松本 啓², 本田 浩一¹

【背景】Exostosin 1/2 (EXT1/2) は膜性ループス腎炎 (MLN) の糸球体基底膜 (GBM) に発現する抗原として昨年報告されたが (Sethi S, et al. JASN 2019), 本邦からの報告はまだない。【方法】当院で 2010 年以降に腎生検され, INS/RPS 2003 分類で V 型単独の MLN 群 (n=9) と, III or IV 型単独と III or IV + V 型の増殖性ループス腎炎 (PLN) 群 (n=18) を対象とし, 凍結切片による蛍光抗体法で糸球体内 EXT1/2 を評価した。尚, 微小変化群 (MCD, n=4) を陰性コントロールとし, 各群の EXT1/2 発現と臨床検査所見との関連も評価した。【結果】EXT1/2 は MCD ですべて陰性で, MLN 群で陽性率が高く (88.9 vs. 61.1%, p=0.136), MLN 群では全節性に GBM で強陽性, PLN では分節性に GBM だけでなくメサンギウム領域にも陽性の傾向であった。尿蛋白や腎機能と EXT1/2 発現は関連しなかったが, EXT1/2 陽性 MLN 患者は同陰性の PLN 患者に比べ, 血中の抗 ds-DNA 抗体や C1q 結合免疫複合体が有意に低値で, C3 や CH50 が高値であった。【結語】糸球体内 EXT1/2 の発現は MLN の診断に有用で, MLN の形成機序に関与している可能性がある。

O-087

ループス腎炎における podocyte 足突起消失の臨床的意義

日本大学腎臓高血圧内分泌内科
 福家 吉伸, 秋谷 友里恵, 小熊 秀隆, 村田 悠輔, 逸見 聖一朗, 阿部 雅紀

【目的】podocyte 障害は様々な糸球体疾患の蛋白尿や糸球体硬化に関与することが示されている。本研究ではループス腎炎 (LN) における podocyte 足突起消失 (foot process effacement: FPE) と臨床および腎組織所見との関連性を検討し, その臨床的意義を明らかにする。【方法】2003 年 1 月から 2019 年 10 月に腎生検を施行した LN 61 例を対象とした。電子顕微鏡写真から FPE 率 (FPE 長/GBM 長×100%) を算出し, 検査所見 (尿蛋白, Ccr, eGFR) および ISN/RPS 分類, 腎組織所見との関係性を検討した。【結果】年齢 37.4±10.4 才, 女性 53 名, 尿蛋白 (UP) 2.98±2.24 g/日, クレアチニン 0.84±0.43 mg/dL, Ccr 83.9±30.3 ml/min, FPE 率 56.8±20.9% であった。FPE 率は UP と正の相関を認めたが (r=0.462, p<0.001), Ccr や eGFR とは相関を認めなかった。ISN/RPS 分類での FPE 率は, II 型 (n=4: 37.9±29.8%), III/IV 型 (n=17: 42.1±13.2%), III/IV+V 型 (n=29: 63.9±17.4%) および V 型 (n=11: 67.9±21.1%) であった。各群間の比較では, III/IV+V 型と V 型の FPE 率はそれぞれ III/IV 型と比べて有意に高値であった (p<0.01)。一方, III/IV+V 型と V 型の比較では有意差を認めなかった。また, 半月体形成や糸球体硬化との関連を認めなかった。【結語】膜性ループス腎炎を伴う LN では FPE が広範であり, 高度な蛋白尿出現の病態に関与している可能性がある。

O-088

当院におけるループス腎炎の腎病理所見と臨床パラメータの関連の検討

京都大学医学部附属病院
 東 良亮, 横井 秀基, 松原 雄, 柳田 素子

【背景】2015 年の中国でのループス腎炎の大規模レジストリでは腎生存率は Class V が最も良好であったが, Class III/IV に対して Class III/IV+V が予後不良であることが示されている。【目的】当院での Class III/IV, III/IV+V, V のループス腎炎の臨床的特徴について明らかにする。【対象と方法】2014 年 4 月から 2018 年 12 月に当院で施行された腎生検 465 例の内, ACR の基準で全身性エリテマトーデスと診断, 腎生検でループス腎炎と診断された症例の中で 1 年間以上の追跡が可能であった症例を対象とした。診療録を用いて評価を行なった。【結果】対象は 34 例で, ISN/RPS 分類 Class II, III/IV, V はそれぞれ 5 例 (15%), 23 例 (68%), 6 例 (18%) で, Class III/IV の内 14 例 (61%) は Class V との混合型であった。治療前の eGFR は Class III/IV, III/IV+V, V でそれぞれ 64±10, 80.9±10, 104±60 mL/分・1.73 m² で有意差はなかった。治療開始前の蓄尿蛋白は Class III/IV, III/IV+V, V で 3.1±0.74, 2.8±0.61, 0.6±0.25 g/日 で V 型は III/IV, III/IV+V に比して有意に低かった。1 年後の完全寛解率は Class III/IV, III/IV+V, V でそれぞれ 56%, 50%, 67%, eGFR の低下率はそれぞれ -4±9.5%, -13±13%, -2.9±12%, 尿蛋白量はそれぞれ 0.65±0.53, 1.0±0.31, 0.29±0.14 g/gCr であった。【結語】当院では前述の既報の結果は確認できなかったが, ループス腎炎 V 型は III/IV+V 型に比べて治療開始時の蛋白尿が少なかった。

O-089

ループス腎炎患者における腎病型と心筋障害との関連

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科, 腎・血液浄化センター
 能瀬 勇馬, 後藤 俊介, 藤井 秀毅, 河野 志志, 西 慎一

【背景と目的】SLE 患者では心障害が認められる。更に, ループス腎炎 (L 腎炎) 患者では心血管死が多いという報告もある。しかし, L 腎炎患者において全身の疾患活動性と心障害の関連を検討した研究は少なく, 特に L 腎炎活動性と心障害の関連を検討した研究はみられない。我々は, L 腎炎患者の心エコー所見, 全身の疾患活動性, その他の臨床的背景との関連を検討した。【方法】2003 年 10 月 1 日から 2019 年 5 月 31 日までに当院当科で腎生検が行われ, 心エコー検査が施行された L 腎炎患者を対象とした。活動性腎炎 (III, IV 型) と非活動性腎炎 (V 型) の 2 群に分け, 心エコー所見, 全身の疾患活動性を含めた臨床的背景を比較検討した。【結果】活動性腎炎群では左室重量係数 (left ventricular mass index: LVMI) が非活動性腎炎よりも有意に高値であった。収縮能, 拡張能には有意差は認めなかった。全身の疾患活動性は 2 群で有意差はなかった。また高血圧症, 糖尿病, 貧血は有意に LVMI に関係していたが, これらで補正しても活動性腎炎の存在は LVMI に有意に関連していた。【結語】活動性腎炎 (III, IV 型) は全身の疾患活動性や生活習慣病と独立して心肥大と関連を示した。

O-090

リゾチーム染色は腎サルコイドーシス診断に有用である

JCHO 仙台病院腎センター
 真田 寛, 漸田 翔平, 佐藤 壽伸

【背景】腎サルコイドーシスは間質性腎炎を呈するが, 腎生検で肉芽腫の検出率は低く組織診断は極めて困難である。一方サルコイドーシスでは血清リゾチームが高値となるが, 過剰リゾチームは近医尿管に蓄積し間質障害を引き起こすことが知られている。今回我々はリゾチーム染色が腎サルコイドーシスの診断に有用であるか検討した。【方法】JCHO 仙台病院で腎生検を施行し間質性腎炎と診断された 42 症例にリゾチーム免疫染色を施行した。腎電子顕微鏡検査, 皮膚サルコイドーシスのリゾチーム免疫染色を追加した。【結果】リゾチーム染色陽性は 42 例中 10 例で, CMML (単球性骨髄性白血病) 1 例中 1 例, サルコイドーシス 6 例中 6 例, 特発性間質性腎炎 9 例中 3 例であり, その他 25 症例は全て陰性であった。サルコイドーシスは全例陽性であった。CMML はリゾチーム起因性間質障害の代表的疾患であり, 電子顕微鏡にて尿細管リゾチーム増加と腫大を呈するがサルコイドーシスでも同様の变化を認めた。皮膚サルコイドーシスでは表皮基底層と真皮でリゾチームが陽性であった。【結論】過剰リゾチームが近位尿管障害を惹起することが腎サルコイドーシスの機序と考えられ, リゾチーム染色は組織診断に有効である。リゾチームは皮膚にも沈着しており, 全身性の過剰リゾチームがサルコイドーシスの本態である可能性がある。

O-091

腎生検で血管炎の所見を認めなかった血清 ANCA 陽性例の検討
 1大阪府済生会吹田病院病理診断科, 2天理よろづ相談所病院総合内科
 藤田 久美¹, 八田 和大²

ANCA 関連血管炎を疑い腎生検を施行したが、血管炎の所見を得られなかった症例について検討した。2010年から2019年まで10年間の天理よろづ相談所病院の腎生検例636例のうち、血清 ANCA 陽性例は83例で、そのうち組織学的に血管炎と診断し得なかった症例は14例であった(以下、診断例をP群、診断不能例をN群とする)。N群14例のうち7例はPR3-ANCA陽性、6例はMPO-ANCA陽性で、1例はいずれも陽性であった。腎生検組織で採取された全糸球体数は、P群では平均25.2個、N群では28.2個、全硬化糸球体を除く観察可能な糸球体数はP群で平均18.9個、N群で20.1個であり、むしろN群の方が十分量の組織が採取されていた。動脈硬化性変化を優位に伴ったものはP群で13例、N群で4例であり、N群で血管炎診断の妨げになったとは考えにくかった。2例では生検前より、また他の2例では生検後に結果に関わらずステロイドおよび免疫抑制剤が開始されたが、N群の大部分は生検後無治療で経過観察され、後日に血管炎増悪を思わせる病態悪化を呈した例はなかった。このため、血清 ANCA 陽性であっても、腎生検で血管炎を検出できなかったことは妥当であったと思われる。一方、PR3-ANCA陽性N群では全例で糖尿病を合併していた。糖尿病がPR3-ANCA偽陽性に関与している可能性が考慮される。

O-092

ANCA 関連血管炎患者の初診時および再燃直前の再燃予後因子の検討

獨協医科大学埼玉医療C
 吉野 篤範, 竹田 徹朗

【目的】ANCA 関連血管炎の再燃予後因子を明らかにする。【対象・方法】2011~2018年に当科で診断した ANCA 関連血管炎で、1年以上経過を追えた患者50例(男23,女27),年齢70.5歳(66,74),観察期間1235日(780,1881)。再燃は改善した初発時症状・臨床所見(発熱,神経症状等)の再増悪もしくは検査所見の明らかな増悪とし、ANCA 値の軽度上昇(正常域からの上昇 $p < 10$, 増加1.5倍未満)のみでは再燃としなかった。再燃群(n=28)・非再燃群(n=22)に群分けし、初診時病歴,症状,検査データ,組織所見等45項目について後方視的に検討した。再燃群については再燃時,前回,安定時の11項目で再燃を予測する因子についても検討した。【結果】治療~再燃の期間は570日(286,769)。死亡頻度に差はなかった。単変量解析では再燃群でIgGが高く($p < 0.01$),非再燃群で解熱迄の期間が長かった($p < 0.01$)。再燃群で半月体% ($p = 0.05$), BVAS ($p = 0.07$)が多い傾向にあった。ロジスティック回帰分析では有意な因子は無かった。再燃直前のパラメータの検討では、再燃時有意にCRP, CRP/Alb, s-Cr, UP/Cr, URBCが上昇, Albが低下, 再燃前で有意にCRP ($p = 0.02$), CRP/Alb ($p = 0.016$), ANCA ($p < 0.01$)が上昇した。【考察】多変量解析では結果を得られなかったが、初診時IgG高値は再燃かつ重症例が多い可能性を推察した。再燃時の検討からANCA, CRP/Alb上昇傾向が認められた場合は再燃に注意する必要がある。

O-093

ANCA 関連血管炎の透析導入後の再燃率の検討
 虎の門病院分院腎センター

渡邊 駿, 澤 直樹, 井熊 大輔, 水野 裕基, 関根 章成, 川田 真宏, 平松 里佳子, 長谷川 詠子, 山内 真之, 早見 典子, 諏訪部 達也, 星野 純一, 高市 憲明, 乳原 善文

【背景】ANCA 関連血管炎(AAV)は全身臓器に様々な障害起こす。腎は主要な障害臓器で、透析に至る症例も多い。AAVは寛解後の再燃率が高いが、既存の報告は透析導入がendpointであるものが多く、透析導入後のAAVの再燃に関する報告はない。【目的】透析導入後のAAVの再燃率を透析導入前と比較して検討する。【方法】当院のAAV 143例中、透析導入に至った15例の後ろ向き検討。AAV再燃を、腎以外の臓器障害の出現、もしくはステロイド増量と定義し、その回数と透析導入からの期間を抽出した。【結果】観察期間中央値(四分位範囲):4.05(2.97-8.01)年,再燃率13.3%,再燃までの期間中央値:2年【考察】既報では透析前のAAVの再燃率は30-40%,再燃までの期間は10-24ヶ月と言われている。本研究から透析導入後のAAV再燃リスクは透析導入以前と比較し低いと考えられた。腎という対象臓器の喪失,透析症例の免疫力低下が要因として考えられる。本結果は透析導入症例におけるステロイド早期減量の妥当性を示唆すると考えられた。

O-094

抗体型糸球体腎炎におけるタンパク質架橋化酵素トランスグルタミナーゼの機能

1藤田医科大学腎臓内科, 2名古屋大学大学院創薬科学研究科創薬生物科学講座細胞生化学分野, 3藤田医科大学解剖学II, 4名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学腎臓内科
 伊藤 辰将¹, 辰川 英樹², 横川 優貴¹, 高橋 和男³, 丸山 彰一⁴, 湯澤 由紀夫¹, 人見 清隆², 坪井 直毅¹

トランスグルタミナーゼ(TGase)はカルシウム存在下で特定のタンパク質のグルタミン残基とリジン残基を結合させるタンパク質架橋化酵素である。TGaseのアイソザイムの一つであるTG2は全組織に発現するが、腎では間質線維化への関与が注目されている。糸球体においても腎炎での発現上昇が報告されているが、糸球体炎症におけるTG2の機能は明らかでない。そこで、野生型(WT)およびTG2欠損(TG2KO)マウスに対し抗体型糸球体腎炎を惹起し、経時的な体重推移,尿,腎組織所見,死亡率を比較検討した。また、独自に開発したTG2特異的基質 peptideを用いてTG2活性を組織切片上で可視化したところ、WTでは腎炎の活動性に従い糸球体での活性上昇を認めた。腎炎惹起後、TG2 KOはWTと比較して体重減少,血尿およびアルブミン尿増加,糸球体障害悪化,高い死亡率を示した。以上より抗体型糸球体腎炎においてTG2は糸球体炎症に対し保護的に働くと考えられた。本研究からTG2が糸球体腎炎に対する新規の治療ターゲットになり得ることが示唆された。

O-095

高安動脈炎にける腎病理の検討

1虎の門病院分院腎センター, 2虎の門病院病理部
 井熊 大輔¹, 澤 直樹¹, 水野 裕基¹, 関根 章成¹, 川田 真宏¹, 平松 里佳子¹, 長谷川 詠子¹, 山内 真之¹, 早見 典子¹, 諏訪部 達也¹, 星野 純一¹, 大橋 健一², 藤井 丈士², 高市 憲明¹, 乳原 善文¹

【目的】高安動脈炎(TA)における腎病理所見の特徴を検討する。【方法】1994年から2020年までの間に当科で診断されたTA 7名のうち腎生検を施行した4名について検討した。【結果】女性は3名,年齢は48-77歳,罹病期間0-33年, Cr 0.71-1.6 mg/dLでTAは全員寛解状態であった。RAA系阻害薬不使用でレニン活性,アルドステロン濃度を測定した2名はいずれの値も高値であった。腎動脈狭窄合併は1名(左腎のみ)であった。腎生検の理由は3名が腎機能悪化,1名が蛋白尿出現であった。全節性糸球体硬化もしくは虚脱糸球体の率は47-100%であった。小血管の硝子様変化が3名で見られた。メサングウム領域のIgA沈着が2名で見られた。【結語】TAは寛解状態でも画像的に腎動脈狭窄を見出せない症例でも高度の糸球体硬化,糸球体虚脱が起こりうる。糸球体変化から高レニン,高アルドステロン状態が引き起こされている可能性がある。

O-096

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証—日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループ (WG) による多施設研究

日本腎臓学会 IgG 関連腎臓病ワーキンググループ
 佐伯 敬子, 川野 充弘, 長澤 将, 乳原 善文, 谷口 義典, 柳田 素子, 西 慎一, 長田 道夫, 久野 敏, 山口 裕, 齊藤 喬雄, 中島 衡

【目的】IgG4-RKD 診断基準 2011 の検証【方法】2012年4月から2019年5月の間にIgG4-RKDWG 関連施設において、何らかの腎障害を認め、血清IgG4が測定、あるいは組織でIgG4染色が施行された症例を後方視的に集積し、その中で担当医がtrueIgG4-RKDあるいはmimickerと確認した症例を抽出してIgG4-RKD 診断基準 2011を用いた分類と比較した。なお診断基準のdefiniteとprobableをIgG4-RKD, possibleとunlikelyを非IgG4-RKDと分類した。【結果】14施設からtrueIgG4-RKD 55例, mimicker 50例が登録された。IgG4-RKD 診断基準 2011を用いるとtrueIgG4-RKD 55例中40例がIgG4-RKDに分類され(感度72.7%), mimicker 50例中45例が非IgG4-RKDに分類された(特異度90%)。True IgG4-RKDでpossibleに分類された症例の多くは、典型的IgG4関連腎外病変を認めていても組織学的診断がなされておらず、腎組織で多数のIgG4形質細胞浸潤を認めるものの特徴的な線維化を欠くものであった。MimickerのうちIgG4-RKDに分類された症例は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症3例,多中心性キャッスルマン病1例,悪性リンパ腫1例であった。【結論】IgG4-RKD 診断基準 2011は特異度にすぐれるが感度が低かった。今後感度をあげた改定診断基準を作成したい。

O-097

剪断波エラストグラフィ (SWE) による腎線維化評価についての検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

石岡 邦啓, 師田 まりえ, 松井 賢治, 田口 慎也, 持田 泰寛, 岡 真知子, 真栄里 恭子, 守矢 英和, 日高 寿美, 大竹 剛靖, 小林 修三

【背景】SWEはエコープローブからブッシュパルスを出し、組織を伝播する剪断波 (SWV) を記録することで組織の弾性を評価できる手法である。SWVが高いほど組織の硬化が高く、肝硬変の線維化の非侵襲的評価方法として使用されている。しかし、腎におけるSWEと病理組織との関係は不明である。【目的・方法】当院における腎生検患者160例 (年齢 59 ± 18 歳, 男性66例) を対象に、SWVを両腎で合計10か所測定して平均SWVを求め、病理組織学的結果: 硬化性糸球体の割合 (SR) 及び間質性線維化の割合 (FR) を含めた因子との関連について解析した。【結果】平均SWVは年齢 ($r = -0.302, P = 0.0001$), 随時尿 $\beta 2$ MG ($r = -0.168, P = 0.036$) 及びSR ($r = -0.229, P = 0.004$) と有意な負の相関を、CCr ($r = 0.324, P = 0.028$) と有意な正の相関を認めたが、FR ($r = 0.098, P = 0.217$) とは相関しなかった。また、平均SWVを従属変数とした多変量解析では、年齢が独立関連因子であった。【結語】腎におけるSWVは腎機能低下・糸球体硬化が進行するほど低く、腎SWEは肝組織線維化と全く異なる結果となった。

O-098

急性巣状細菌性腎炎 14 例の臨床的特徴

JCHO 東京新宿メディカルセンター

吉川 隆広, 権 杞映, 野田 竜之介, 内田 梨沙, 大瀬 貴元

急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) は腎臓実質に液化を認めない感染巣が局在する疾患であり、腎膿瘍の前病変ともされる。小児例での報告が多く、成人ではまれであるとされてきた。2019年日本腎臓学会総会にて我々は7症例についての検討を報告したが、その後も当院腎臓内科では成人のAFBN症例を多く経験し、2017年5月から2020年1月の2年8ヶ月の間に14例経験したため臨床的特徴についてあらためてまとめ、ここに報告する。14例の平均年齢は54.1歳であり (男性3例, 女性11例), 糖尿病合併症例は4例であった。8例で腹部の自発痛や違和感の訴えがみられた。造影CTで病変は両側が6例, 片側が8例, 尿培養陽性は9例, 血液培養陽性は5例であった。腎機能悪化症例は5例であったが治療によって正常化した。当院では抗菌薬投与期間を3週間に設定し再発は認めなかった。今回の結果は概ね前回の報告と同様の傾向であったが、培養陽性、両腎病変、腎機能悪化について頻度が増加していたのが特徴的であった。これまで成人発症のAFBNはまれであるとされてきたが我々の施設での頻度からは十分な診断をされていない症例が多いものと推察される。急性の腎障害を呈する症例も少なくないこと、腎盂腎炎よりも治療期間を要することもあり、適切に診断して遅延なく治療を行うことが重要である。

O-099

AI (人工知能) による腎病理蛍光画像からのIgA腎症診断ツールの開発

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

高橋 謙作, 喜多村 真治, 福島 和彦, 辻 憲二, 和田 淳

【背景】新たな社会として society5.0 が提唱され、AI (人工知能) などを使用した情報解析が求められている。今回我々はAIが腎病理診断できるかを検討した。【方法】当院倫理委員会承認後、2018年度当院で行った腎生検患者128症例の内、臨床経過、病理診断にてIgA腎症と診断した17症例と、その他の腎症77症例の腎病理画像を解析した。腎生検蛍光IgA画像を用いてディープラーニングによる教師有り学習を行い、テスト画像にて正解率等を算出した。蛍光画像の解像度は32, 64, 128, 256 pct画像を用いて、各解像度によるプログラム間の正解率の差なども検討した。【結果】プログラムは約100通り作成した。当初のプログラムでは、正解率93.75%、適合率96.42%、再現率83.33%であった。その後畳み込み層を増やし、正解率93.75%、適合率96.15%、再現率87.5%と向上したが過学習が見受けられ、偽陽性・偽陰性が認められた。Batch normalizationも組み込み検討したところ、正解率100%、適合率100%、再現率100%のプログラム作成に成功した。また、解像度によりプログラム間の診断率の差が認められた。【結語】IgA腎症はAI診断できる可能性が示唆された。今後、更にデータを増やし、ディープラーニングによる腎病理画像診断ツールの開発を行いたい。

O-100

尿蛋白の少ない糖尿病性腎症における腎組織病変と腎予後の関連

¹奈良県立医科大学腎臓内科, ²奈良県西和医療センター, ³奈良県総合医療センター深田 文裕¹, 江里口 雅裕¹, 田崎 光¹, 古山 理莉¹, 西本 雅俊¹, 孤杉 公啓¹, 森本 勝彦², 松井 勝³, 鮫島 謙一¹, 鶴屋 和彦¹

【背景】尿蛋白量 (UP) の少ない糖尿病性腎症 (DN) の腎病理所見の詳細な検討は少ない。我々は腎生検により診断したDNを対象に、腎組織病変と腎予後の関連がUPで異なるかについて検討した。【方法】腎生検でDNと診断された症例をUP 0.5 g/日で2群に分け、糸球体病変 (GL) および間質・尿管管病変 (IFTA) と腎予後の関連を、交絡因子で調整したCox比例ハザードモデルで検討した。【結果】DNと診断された396例を検討した。UP < 0.5 g/日 (G0) が197例, UP ≥ 0.5 g/日 (G1) が199例で、G0はG1に比してeGFRは高く (平均 [95%CI]: 72 [68, 77] ml/min/1.73 m² vs 53 [49, 58], $p < 0.001$), 収縮期血圧は低く (129 [125, 132] mmHg vs 142 [139, 145], $p < 0.001$), GL (高度GL: 6% vs 57%, $p < 0.001$) およびIFTA (高度IFTA: 12% vs 61%, $p < 0.001$) は軽度であった。交絡因子で調整したハザードモデルにてG1群では、GL, IFTAが、一方でG0群ではIFTAのみが有意な予後予測因子であった。交互作用検定で、IFTAはUPによらず予後予測因子であったが (p for interaction = 0.45), GLはUPが低い程、予後への影響は低下した (p for interaction < 0.01)。【結語】IFTAはUPに関わらず有用な腎予後予測因子となるが、UPが少ない症例ではGLは有用な腎予後予測因子にはならない。

O-101

一次性膜性腎症における診断時抗PLA2R抗体濃度と臨床的予後の関係

名古屋大学腎臓内科

蜂矢 朝香, 秋山 真一, 丸山 彰一

【背景】諸外国の一次性膜性腎症 (pMN) では、診断時抗PLA2R抗体濃度は予後指標になり、抗体陰性患者の腎予後は陽性患者より良好であると報告されているが、本邦では経験的に陰性患者の予後が必ずしも良好ではないことが多い。本研究では本邦のpMN患者における診断時抗PLA2R濃度と臨床的予後の関係について検討した。【方法】多施設後向きコホート研究で、腎生検と診療記録からpMNと診断された連続124症例 (男性87名, 年齢中央値65才, 血清Cr中央値0.8 mg/dl, 尿蛋白中央値4.2 g/gCr) を、診断時抗体濃度で陰性群 (69名), 陽性群 (55名, うち低値群19名, 高値群36名) に分け、期間中央値56ヶ月観察し生存解析を行った。【結果】Cr1.5倍化および完全寛解の非到達率は、陽性群と陰性群の比較では差はなかったが、濃度別の比較では高値群, 陰性群, 低値群の順に低下した (p for trend = 0.009, 0.021)。陽性患者のCr1.5倍化に対する抗体濃度 (常用対数) の調整ハザード比は3.8倍 (95% CI: 1.5-9.5, $p = 0.005$) だった。【考察】本邦の抗PLA2R抗体陽性pMN患者でも診断時抗体濃度が予後指標になることを確認した。また、陰性群の腎予後が低値群より悪かった理由として、本邦では陰性群の割合が相対的に多く、その中にPLA2R以外の抗原に対する免疫学的病勢が強い患者が相当数含まれるためと考えた。

O-102

当科における特発性膜性腎症患者とプシラミン関連膜性腎症のHLAの解析

秋田大学医学研究科血液・腎臓・膠原病内科, ²秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター, ³秋田大学理工学部生命科学科加賀 一¹, 藤山 信弘², 小松田 敦¹, 奈良 瑞穂¹, 涌井 秀樹³, 高橋 直人¹

【背景・目的】日本人の特発性膜性腎症 (IMN) においてHLA-DQA1*0102とDQB1*0602と強く相関することが報告されている (KI 41: 175-82, 1992)。一方、プシラミン関連MN (B-MN) も本邦から遺伝的背景としてHLA-DR8との関連が報告され (Biomark Insights 9: 23-8, 2014)、昨年の本学会において我々はHLA-DQとの関連を報告した。今回当科における抗PLA2R抗体陽性MN (P-MN) のHLAについて、さらに検討を加えた。【方法】腎生検によりIMNと診断しELISAで抗PLA2R抗体陽性を確認した32例, ELISA未検の26例, B-MNと診断した24例につきHLAを解析し、それらの頻度を比較検討した。【結果】IMN群とP-MN群との比較ではDQA1*01:04でIMN群7.6%, P-MN群31.3% ($p = 0.048$) と有意差を認めたが、他は有意差を認めなかった。B-MN群との比較ではDRB1*15:01, DRB1*04:01, DQA1*01:02, DQB1*06:02はIMN vs B-MN, P-MN vs B-MNの両群間で有意差を認めた。DRB1*08:02, DRB1*04:01, DQA1*03:03, DQB1*04:02について、P-MN群とB-MN群間でのみ有意差を認めた (6.3% vs 29.2% $p = 0.030$, 0% vs 16.7% $p = 0.029$, 0% vs 16.6% $p = 0.029$)。【結論】P-MN群とIMN群間でDQA1*01:04の違いを認めた。IMN群, P-MN群とB-MN群ではDRB1およびDQA1の明らかな相違があり、病因の遺伝的背景が異なることが示唆された。

O-103

ネフローゼ症候群を呈する高齢膜性腎症患者の腎予後に関する検討

大阪労災病院腎臓内科

河合 秀亮, 立川 理絵, 今井 淳裕, 岩倉 主, 島田 直幸, 藁田 明希, 芳賀 亮太, 森 大輔, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】高齢膜性腎症 (MN) 患者の治療方針は、ネフローゼ症候群 (NS) を呈する症例においても免疫抑制薬使用に一定の見解はなく難渋することが多い。高齢 MN 患者でステロイド (S) 治療の有無が腎予後にどう影響するか明らかにする。【方法】当院で 2008 年から 2018 年に腎生検で MN と診断された 65 歳以上の NS 患者 38 例を対象とし、S 治療の有無で群分けを行い、不完全寛解 I 型達成、腎イベント発症 (sCr1.3 倍化/透析導入) について生存解析を行った。記述統計量は中央値で表記。【結果】S 治療 24 例、保存的 (C) 治療 14 例であり、腎生検時年齢 (S 群 72 vs C 群 74 [歳])、Alb (2.1 vs 2.2 [g/dL])、eGFR (61 vs 69 [ml/min/1.73 m²])、尿蛋白 (9.1 vs 10.4 [g/gCr])、Selectivity Index (0.17 vs 0.21)、心胸比 (47 vs 49 [%]) で背景に有意差を認めなかった。観察期間 24 か月において、不完全寛解 I 型達成率は (92 vs 50 [%]) であり、生存解析においても S 群で有意に高かったが (P<0.01, Log rank test)、腎イベント発症率は (42 vs 57 [%]) であり、有意差は認めなかった (P=0.11, Log rank test)。また、死亡例は認めなかった。【結論】NS を呈する高齢 MN 患者において、S 治療により寛解率は高まるが腎予後には必ずしも影響を与えない可能性が示唆された。

O-104

膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症の腎予後の検討: J-RBR 二次研究

¹旭川医科大学, ²名古屋大学, ³宮崎大学, ⁴東京女子医科大学, ⁵順天堂大学, ⁶群馬大学, ⁷大阪大学, ⁸岡山大学, ⁹東北大学
中川 直樹¹, 加藤 佐和子², 水野 正司², 丸山 彰一², 藤元 昭³, 三浦 健一郎⁴, 鈴木 仁⁵, 廣村 桂樹⁶, 猪阪 善隆⁷, 杉山 齊⁸, 佐藤 博⁹

【目的】わが国における一次性膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)/C3 腎症の腎予後を検討する。【方法】2007 年より 2015 年に J-RBR に登録された一次性 MPGN のうち、二次性を除外し治療経過を収集し得た症例を対象とし、免疫染色所見に基づき、MPGN/C3 腎症/分類不能に再分類し腎予後を検討した。データは平均値 (SD)。【結果】J-RBR に登録された一次性 MPGN 80 例が解析対象となり、一次性 MPGN 62 例/C3 腎症 8 例/分類不能 10 例であった。C3 腎症は一次性 MPGN と比し、有意に若く [20 (6) vs 54 (25) 歳]、血清クレアチニン (sCr) [0.7 (0.2) vs 1.6 (1.5) mg/dl]、血清 C3 [45 (31) vs 88 (28) mg/dl]、収縮期血圧 [110 (11) vs 139 (28) mmHg] は有意に低値であったが、尿蛋白量 [3.7 (3.8) vs 5.0 (4.9) g/gCr] に有意差は認めなかった。ステロイド (パルス含む)、免疫抑制剤等の治療内容については、一次性 MPGN と C3 腎症の間に有意差は認めなかったが、中央値 4.8 年の観察期間における腎予後の検討では、sCr の 1.5 倍化および腎死に至った症例は一次性 MPGN では 24 例 (39%) および 15 例 (24%) であったが、C3 腎症ではどちらもいなかった。【結論】わが国の C3 腎症は一次性 MPGN と比し、腎予後が良好な可能性が示唆された。

O-105

特発性巣状分節性糸球体硬化症の長期予後に関連する因子の検討

聖隷佐倉市民病院腎センター

田中 宏明, 藤井 隆之, 越坂 純也, 山内 伸章, 森本 真有, 寺崎 紀子, 鈴木 理志

【背景】特発性巣状分節性糸球体硬化症 (以下 FSGS) は難治性の患者が多く、腎長期予後が不良である。【目的】FSGS の長期予後に関連する因子につき検討した。【対象・方法】1981 年から 2018 年までに診断した FSGS のうち免疫抑制療法を施行し 1 年以上観察した 33 例を対象に後方視的コホート研究を行った。アウトカムを eGFR50% 減少として腎予後について検討した。治療開始後 4 か月・8 か月における尿蛋白減少率を算出し、ROC 解析により腎機能低下に関連する減少率を算出した。腎機能低下に寄与する因子を共変量にした Cox 比例ハザード解析を行った。【結果】観察期間 11.4 年、男性 24 例、年齢 49.8 歳、平均血圧 100.5 mmHg、尿蛋白 7.4 g/d、Alb 2.1 g/dl、eGFR 44.3 ml/min/1.73 m²、TCho 369 mg/dl であった。ROC 解析では 4 か月後尿蛋白減少率 83.1% (AUC 0.74, 感度 0.80, 特異度 0.74)、8 か月後尿蛋白減少率 85.7% (AUC 0.78, 感度 0.90, 特異度 0.65) が示された。Cox 比例ハザード解析では、4 か月後尿蛋白減少率 (hazard ratio, 0.19 (95%CI, 0.04-0.77), p=0.0202) は腎機能低下と有意に関連していた。【結論】ネフローゼ症候群を伴う FSGS の治療において、治療開始 4 か月後の尿蛋白減少率は腎の長期予後と関連していた。

O-106

ポドサイトにおける EGR1 発現の臨床病理学的検討

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東海大学医学部
岡部 匡裕¹, 小池 健太郎¹, 坪井 伸夫¹, 松阪 泰二², 横尾 隆¹

【背景】我々は動物実験で、傷害ポドサイトに一過性に EGR1 が発現し、ポドサイトの脱分化に関与する可能性を見出した。またヒトにおいても各種糸球体疾患のポドサイトに EGR1 が発現していることを報告した。本研究ではループ腎炎 (LN) を対象に、LN の活動性とポドサイトの EGR1 発現の関連を検討した。【方法】2007~2016 年に当院で施行された腎生検により LN III/IV 型と診断された SLE 症例 24 例 (女性 17 例) を対象に、糸球体体のうち EGR1 陽性ポドサイトが認められる糸球体の割合 (%EGR1) を各種臨床病理所見と比較した。【結果】患者背景は年齢 34.5 [27.3-46.5] 歳、LN III 型 17 例、IV 型 7 例、腎生検時 eGFR 94.72 [69.3-105.6] ml/min/1.73 m²、尿蛋白量 (UPE) 1549 [643-2396] mg/d、血清 (s) Alb 2.9 [2.5-3.1] g/dL、C3 42 [30-58] mg/dL、C4 5 [3-13] mg/dL、%EGR1 12.25 [7.5-14.6] % であった。%EGR1 は eGFR、UPE、sAlb および細胞性/線維細胞性半月体糸球体率と相関した (各々 $\rho = -0.54, -0.45, 0.43, 0.61, P = 0.006, 0.030, 0.035, 0.002$) が、尿管間質障害や硬化糸球体率とは相関しなかった。EGR 陽性ポドサイトは LN の活動性が高い症例で多く認められ、急性病変と関連することが示唆された。寛解導入治療開始 1 年後の eGFR 増減で 2 群に分けると、eGFR が増加した群は %EGR1 がより高値であり、%EGR1 が治療反応性に関与する可能性が示唆された。

O-107

尿中ポドサイト脱落に関与する因子の検討

獨協医科大学腎臓・高血圧内科

海賀 安希子, 横山 翔平, 阿部 誠, 石光 晃, 内田 麻友, 平尾 潤, 大平 健弘, 村山 慶樹, 小野田 翔, 永瀬 秋彦, 里中 弘志, 岩嶋 義雄, 藤乘 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】尿中ポドサイトの増加は糸球体ポドサイトの減少、尿蛋白選択性、糸球体硬化と関連する。ポドサイトは NADPH oxidase を発現し、アンジオテンシン II、圧、炎症などにより superoxide を産生し (Tojo A, Hypertension 2002; 40: 834-9) ポドサイト脱落をきたすと考えられる。尿中ポドサイトの脱落に影響する因子を検討した。【方法】腎生検症例 113 例の尿中ポドサイト数を尿沈渣で抗ヒトポドカレキシン抗体で標識して、10 視野あたりの平均数を測定した。尿蛋白の SDS-PAGE 分画、生検時の血圧、脈圧、尿蛋白、腎機能との相関を調べた。【成績】尿中ポドサイトの脱落は尿蛋白量と正の相関を示した ($r = 0.37, p < 0.0001$)。特に尿中アルブミンとトランフェリンと相関し、IgG などの高分子や $\beta 2$ ミクログロブリンの低分子とは相関しなかった。収縮期血圧と拡張期血圧はポドサイト脱落と有意な相関を示さなかったが、脈圧×脈拍 ($r = 0.34, p < 0.0001$) と体重 ($r = 0.26, p < 0.005$) と相関を示し、糸球体毛細血管壁にかかる water hammer 作用と肥満によるポドサイト障害が脱落に関与すると考えられた。【結論】尿中ポドサイト脱落はアルブミン尿、脈圧×脈拍、体重により増加する。

O-108

特発性ネフローゼ症候群の小児に対する Probiotics の臨床的意義

関西医科大学小児科

辻 章志, 赤川 翔平, 赤川 友布子, 木野 仁郎, 山内 壮作, 木全 貴久, 金子 一成

【背景と目的】近年、小児特発性ネフローゼ症候群 (INS) の病因として制御性 T 細胞 (Treg) の異常が示唆されている。演者らは Treg 異常の一因として腸内細菌叢における酪酸菌減少の可能性を報告した。そこで酪酸菌製剤の継続的内服が INS の再発抑制や免疫抑制剤の必要性低下に寄与するかどうか、検討を行った。【対象と方法】小児 INS 患者 19 名を寛解直後から連日酪酸菌製剤を投与する内服群 8 名と、投与しない非内服群 11 名に分けて 2 群間で再発回数と免疫抑制剤の必要例症例数の割合を比較した。内服群においては酪酸菌製剤開始前後に採血を行い flow cytometry で Treg 数を測定し内服前後で比較した。【結果】(1) 内服群において酪酸菌製剤の内服前後で測定した Treg 数は内服開始後、有意に増加した (内服前中央値: 65.3 個/ μ l、内服後中央値: 117.0 個/ μ l, $p < 0.05$)。 (2) シクロスポリン投与症例およびリツキシマブ投与症例の割合は内服群において有意に少なかった (両薬剤とも $p < 0.05$)。【考察と結論】小児 INS に対する酪酸菌製剤の継続的投与は Treg 誘導作用を介して再発回数や免疫抑制剤の必要性を減らす可能性がある。

O-109

リツキシマブは podocyte の Toll-like receptor 3 (TLR3) を起点とする IL-6 発現を増強する

弘前大学小児科

渡邊 祥二郎, 弘野 浩司, 相澤 知美, 津川 浩二, 田中 完

【背景】小児特発性ネフローゼ症候群 (NS) の原因の原因は未だ不明である。ウイルス感染後に再発が惹起されることや、podocyte にも TLR3 を含む自然免疫機構が存在することから、全身あるいは局所におけるウイルス応答の制御機構もその一因である可能性がある。近年リツキシマブ (RTX) の B 細胞枯渇効果以外の podocyte への直接効果を示唆する報告があるが正確な機序は不明である。今回 RTX が培養ヒト podocyte の TLR3 を起点とするシグナリングに影響を及ぼすかどうかを検討した。【方法】不活化ヒト podocyte にウイルス dsDNA の人工産物である polyionsinic-polycytidylic acid (poly IC) を添加し、real time RT-PCR、ELISA 法で IL-6 の発現を検討した。次に、poly IC 刺激前後で RTX を加え IL-6 の発現を測定した。【結果】Poly IC により培養ヒト podocyte で IL-6 の発現が上昇し、RTX 添加によりその発現は増強された。【考察】RTX は培養ヒト podocyte の TLR3 を起点とするシグナリングに影響を与える可能性がある。IL-6 は糸球体構成細胞間の制御を担っていることが報告されており、今回の結果は RTX の podocyte への直接的な作用機序解明につながる可能性がある。

O-110

HBV-DNA 陰性の B 型肝炎関連クリオグロブリン血症性糸球体腎炎 3 例の臨床病理学的検討

京都第一赤十字病院腎臓内科腎不全科, 京都府立医科大学腎臓内科

飯森 未沙¹, 藺村 和宏¹, 石村 奈々², 瀬川 由佳²

【背景】クリオグロブリン (Cryo) 血症の原因は C 型肝炎が最も多く、B 型肝炎は 1.8% にとどまる (Lancet, 2012)。特に HBV-DNA 陰性の B 型肝炎関連 Cryo 血症による糸球体腎炎 (GN) のまとめた報告は少ない。【目的・方法】2013 年 4 月から 2018 年 3 月に HBV-DNA 陰性の B 型肝炎関連 Cryo 血症 GN と診断した 3 例について、検査、病理、治療、経過を分析し、臨床病理学的に明らかにする。【結果】年齢は 69 から 83 歳。男性 2 例女性 1 例。全例が低補体血症を伴う急速進行性糸球体腎炎を呈した。2 例で IgM-κ と IgG、1 例で IgM-κ と IgG、IgA の 2 型 Cryo を認めた。2 例は HBsAg、HBeAb 陽性、1 例は HBsAb 陽性で、3 例とも HBeAb 陽性、HBV-DNA 陰性であった。病理は 2 例が膜性増殖性 GN、1 例が管内増殖性 GN で、3 例とも電子顕微鏡では内皮下に高電子密度沈着物を認めた。抗ウイルス薬、ステロイドとリツキシマブなどの免疫抑制薬、Cryofiltration で治療し、2 例は寛解 1 例は透析導入となった。【結論】本症例の病理像は既報と一致する。B 型肝炎による Cryo 血症性 GN 12 例をまとめた報告では DNA 陰性が 3 例含まれていた (Nephrology, 2017)。DNA 陰性でも微量のウイルスが残存することにより Cryo が産生される機序が考えられる。今回の研究では抗ウイルス薬とステロイド、免疫抑制薬の組み合わせ治療による有効性が示唆され、今後の症例の蓄積が重要である。

O-111

左側臥位経皮的腎生検の試み

虎の門病院分院腎センター内科

大庭 悠貴, 澤 直樹, 水野 裕基, 平松 里佳子, 早見 典子, 山内 真之, 諏訪部 達也, 星野 純一, 乳原 善文

【背景】経皮的腎生検時の体位は通常腹臥位であるが、高度肥満や妊婦など腹臥位が困難な症例に遭遇するときがある。腹臥位が困難な 5 症例に左側臥位で腎生検を施行したので報告する。【方法】1. 直径 5 cm 腹部大動脈瘤を有する血清 IgG4 高値の腎機能障害とネフローゼを来した症例。IgG4 関連間質性腎炎を診断。2. S 状結腸切除後ストマ造設後、腹臥位でストマが圧迫される SLE flare 症例。Lupus 腎炎 WHO class IV を診断。3. 大量胸腹水と呼吸不全を呈する TAFRO 症候群。糸球体内皮細胞障害を診断。4. ネフローゼを来した肥満関節リウマチ症例。肥満関連腎症を診断。5. ANCA 関連血管炎 flare の肥満症例。ANCA 関連腎炎再発を診断。いずれも腹臥位保持が困難であった。平均腎サイズは 91.3±1.21 mm。左側臥位にて右腎を穿刺し 4-5 本の検体を採取した。腎生検に伴う合併症は、穿刺後疼痛 1 例、穿刺後血圧低下 1 例であったが速やかに回復した。【考察・結語】側臥位腎生検で安全性、検体採取量などに全く問題はなかった。肥満患者、妊婦に限らず腹臥位保持が困難な症例において側臥位腎生検は考慮に値する。

O-112

経皮的腎生検の出血合併症

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科, 国立成育医療研究センター病理診断部, 北里大学医学部小児科学, 横浜市立大学発生成育小児医療学, 神戸大学小児科学分野 亀井 宏¹, 小椋 雅夫¹, 佐藤 舞¹, 村越 未希¹, 鈴木 竜太郎¹, 釜江 智佳子¹, 金森 透¹, 西 健太郎¹, 義岡 孝子², 石倉 健司³, 伊藤 秀一⁴, 飯島 一誠⁵

【背景】腎生検後の出血合併症のリスクファクターについての多数例の報告は少ない。【方法】当院で施行した経皮的腎生検 1045 件について、出血合併症のリスクファクターを算出した。【結果】年齢は中央値 11 歳 (0-42 歳)、全身麻酔が 67%、原腎 767 件 (73%)、移植腎 278 件 (27%)。10 mm 以上の血腫は 23% に認められたが、移植腎 (0.4%) は原腎 (31%) と比較して有意に少なかった (p<0.0001)。原腎のみで解析したところ、10 mm 以上の血腫は全身麻酔 (28%) が局所麻酔 (37%) よりも有意に少なかった (p=0.03)。SLE に伴う抗リン脂質抗体症候群 (APS) は 57% に 10 mm 以上の血腫を認めた。肉眼的血尿は 12% に認められたが、移植腎 (4%) は原腎 (15%) と比較して有意に少なかった (p<0.0001)。血栓性微小血管障害 (TMA) (47%) は有意に肉眼的血尿が多かった (p=0.002)。動静脈瘻と肉眼的血尿の間に相関は認めなかった。3 名 (0.3%) で輸血を要し、うち 1 名は止血のため腎動脈塞栓術を要した。【考察】移植腎は原腎と比較して出血合併症は少ない。SLE に伴う APS や TMA が出血合併症のリスクファクターであることが示唆された。

O-113

地方都市中規模病院の腎生検の 38 年間の経年変化

総合病院鹿児島生協病院腎臓内科, 総合病院鹿児島生協病院小児科, 総合病院鹿児島生協病院病理科

眞川 昌大¹, 上村 寛和¹, 佐伯 英二¹, 玉江 末広², 那須 琢馬³

【背景と目的】当院は地方都市の中規模病院であり、38 年間に渡り小児及び成人の腎生検を施行した。定点での腎生検の対象患者と診断名の変化を明らかにした。【対象と方法】1980 年 2 月から 2019 年 3 月までに当院で施行した腎生検 672 例を対象とした。生検時の年齢は中央値 35 才 (2-93 才)、性別は男 339 人/女 333 人であった。各年度の生検施行患者の年齢と診断名を経年のまとめた。当院の組織診断名は治療を加味し、病因分類と病型分類が混在したものとなっている。【結果】年齢の平均値と中央値はわずかに上昇していた。全期間で組織診断名は IgA 腎症 (244 例, 38%)、微小変化群 (124 例, 18%)、膜性腎症 (75 例, 11%)、膜性増殖性糸球体腎炎 (27 例, 4%)、糖尿病性腎症 (26 例, 4%)、紫斑病性腎炎 (16 例, 2%)、ループス腎炎 (16 例, 2%) の順であった。経年的な組織診断別の変化は、わずかであるがループス腎炎の増加を認めた。【考察】当院で 38 年間に実施した腎生検の対象患者と診断名の変化を調べた。高齢化に伴い、対象患者年齢も上昇していると予想したが、上昇はわずかであった。以前から比較的高齢者にも腎生検を行っていたためと考えた。また、ループス腎炎の経年的な増加は、原疾患である全身性エリテマトーデスの増加が一因と考えた。

O-114

IgA 腎症患者におけるネフロン数と単一ネフロン GFR の推算

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

丸本 裕和, 仲夫 坪井, 佐々木 峻也, 岡林 佑典, 春原 浩太郎, 神崎 剛, 川村 哲也, 横尾 隆

【目的】機能ネフロン数の進行性減少と残存ネフロンの代償破綻は IgA 腎症患者の腎不全への移行に関与する。我々が新規考案した方法で IgA 腎症患者のネフロン数と単一ネフロン指標を推算し臨床像との関連を検討した。【方法】非造影 CT 画像を三次元構築し腎皮質体積を求めた。Stereology の原理にて算出された非硬化糸球体体積密度を掛け合わせ、患者毎の残存機能ネフロン数を推算した。24 時間 Ccr および一日尿蛋白をネフロン数で除し、単一ネフロン糸球体濾過率 (SNGFR) および単一ネフロン尿蛋白 (SNUPE) を算出した。腎予後を eGFR 30% 減の有無で定義した。【結果】対象は 219 例 (平均年齢 42 歳, 男性 61%, CKD G1: 19, G2: 96, G3a: 43, G3b: 31, G4-5: 30 例, 平均観察期間 50 か月)。全平均の残存ネフロン数は 682,000±402,000/腎, SNGFR は 79.9±49.2 nl/分と推算された。CKD 病期の進行でネフロン数は漸減し SNGFR は漸増した一方で、いずれも各 CKD 病期内で個体間差を示した。SNUPE は CKDG3b 以降の進行例の多くで高値を示した。Cox 回帰分析により残存ネフロン数は診断時の腎機能や尿蛋白と独立して腎予後と関連した (HR 0.88 [95%CI 0.78-0.98]/10⁵ネフロン数, p=0.03)。【結論】ネフロン数および単一ネフロン指標の臨床的評価は、IgA 腎症の進行機序の解明に有用と考えられた。

O-115

慢性腎臓病における糸球体数の推計

国立病院機構 PRONEP study group

川口 武彦, 中里 毅, 伊藤 孝仁, 安東 豊, 吉村 光弘, 中山 勝, 八幡 兼成, 佐々木 修, 八尾村 多佳朗, 片渕 律子, 山村 剛, 北村 博司, 今澤 俊之

【背景・目的】 これまでに剖検例や移植ドナーの糸球体数が推計され、糸球体数が少ないと腎予後が不良となる可能性が示されている。日常診療で慢性腎臓病 (CKD) 患者の糸球体数を知ることは有用と考えられるが、現在までに推計されていない。本研究では腎生検を行った CKD 患者の糸球体数 (全糸球体数 (TGN)/非硬化糸球体数 (NSGN)) を推計した。【方法】 国立病院機構の多施設共同研究にて、腎生検時 eGFR 15-90 ml/min/1.73 m², 腎生検の観察糸球体 8 個以上の患者 404 例を対象とした。既知の推算式を用い、腎生検所見から糸球体密度を、腎超音波検査から皮質体積を算出し、糸球体数を推計した。【結果】 患者背景は年齢 56 ± 16 歳 (平均値 ± 標準偏差)、女性 46%、生検時 eGFR 53 ± 20 ml/min/1.73 m², 病理診断は IgA 腎症 35%、膜性腎症 13%、糖尿病性腎症 10% であり、観察糸球体数は 21 (14-29) (中央値 (四分位範囲))、球状全硬化糸球体割合は 15 (6-47) % であった。腎臓 1 つあたりの TGN と NSGN の推計は 780,000 ± 310,000, 630,000 ± 300,000 であり、NSGN と eGFR の間に有意な相関を認めた ($r=0.46, p<0.001$)。【結論】 日常診療で得られる情報から CKD 患者の糸球体数を推計した。現在前向き研究にて CKD 患者の推計糸球体数と予後の関連について調査中である。

O-116

Canagliflozin slows declines in kidney function in people with baseline eGFR < 30 mL/min/1.73 m²

¹The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Australia, ²University of Chicago, USA, ³Stanford University, USA, ⁴NYU, USA, ⁵University of British Columbia, Canada, ⁶University of Sydney, Royal North Shore Hospital, Australia, ⁷UCL Medical School, UK, ⁸Peking University First Hospital, China, ⁹University of Utah, USA, ¹⁰Janssen Research & Development, LLC, USA
Meg Jardine¹, George Bakris², Megumi Oshima¹, Kenneth Mahaffey³, David Charytan⁴, Adeera Levin⁵, Carol Pollock⁶, David Wheeler⁷, Hong Zhang⁸, Tom Greene⁹, George Capuano¹⁰, Robert Edwards¹⁰, Richard Oh¹⁰, Norman Rosenthal¹⁰, Vlado Perkovic¹

CRENCE demonstrated that the SGLT2 inhibitor canagliflozin significantly reduced kidney failure and cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease. During the study, participants continued treatment until initiation of dialysis or kidney transplantation. While eligibility required screening eGFR 30-90 mL/min/1.73 m², baseline assessment of eGFR performed at randomization could fall outside this range. Efficacy and safety were examined in those with baseline eGFR < 30 mL/min/1.73 m², a subgroup defined post-hoc. Treatment effects are expressed hazard ratios (HRs) with 95% CI. 174 (4%) participants had baseline eGFR < 30 mL/min/1.73 m². Mean annual eGFR change for placebo and canagliflozin was -4.00 and -1.50 mL/min/1.73 m² (difference: 2.50 mL/min/1.73 m²; 95% CI: 0.55-4.44). Numerical trends favoring canagliflozin were noted for ESKD (HR: 0.67; 95% CI: 0.35-1.27), primarily driven by risk reduction in time to eGFR < 15 mL/min/1.73 m² (0.50; 0.25-1.02) as compared to initiation of dialysis/kidney transplantation (0.90; 0.39-2.06). Doubling of serum creatinine similarly favored canagliflozin (0.72; 0.34-1.54). Cardiovascular outcomes were not different between groups, although results were broadly consistent with the overall population. Acute kidney injury was similar for canagliflozin and placebo (10.7% and 11.1%). Among participants with baseline eGFR < 30 mL/min/1.73 m², canagliflozin reduced the rate of eGFR decline and slowed progression to ESKD. The renal and cardiovascular outcome comparisons were consistent with the overall population.

O-117

Canagliflozin Reduces Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Regardless of Baseline HbA1c, Including Those With HbA1c < 7% : Results From the CRENCE Trial

¹The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Australia, ²Brigham & Women's Hospital, USA, ³Indiana University, USA, ⁴University of Chicago Medicine, USA, ⁵NYU, USA, ⁶University of Groningen, the Netherlands, ⁷University of Utah, USA, ⁸University of British Columbia, Canada, ⁹University of Sydney, Royal North Shore Hospital, Australia, ¹⁰UCL Medical School, UK (DW); ¹¹Peking University First Hospital, China (HZ); ¹²University of Toronto, Canada (BZ); ¹³Stanford University, USA (KM)
Meg Jardine¹, Christopher Cannon², Vlado Perkovic¹, Rajiv Agarwal³, George Bakris⁴, David Charytan⁵, Dick de Zeeuw⁶, Tom Greene⁷, Hiddo Heerspink⁸, Adeera Levin⁹, Jing-Wei Li¹⁰, Bruce Neal¹¹, Carol Pollock¹², David Wheeler¹³, Hong Zhang¹⁰, Bernard Zinman¹⁰, Kenneth Mahaffey¹⁰

SGLT2 inhibitors are recommended as add-on therapy for patients with type 2 diabetes (T2D) with HbA1c not at goal, typically $\geq 7\%$. We explored if the renal and cardiovascular benefits of these drugs differ according to baseline HbA1c. CRENCE randomly assigned canagliflozin 100 mg or placebo to 4401 patients with T2D and chronic kidney disease (CKD). We analyzed cardiovascular, renal, and safety outcomes by baseline HbA1c < 7% (N=650), 7 to < 8% (N=1406) and $\geq 8\%$ (N=2343); results are reported without adjustment for multiplicity. Across baseline HbA1c levels, canagliflozin treatment resulted in similar risk reductions on the primary renal outcome, cardiovascular death, hospitalization for heart failure, and MACE (P interaction=NS for all). There were no differences in the risk of serious adverse events or other safety events across baseline HbA1c categories. Canagliflozin reduced the risk of kidney failure and cardiovascular events in patients with T2D and CKD irrespective of baseline HbA1c, including in patients with baseline HbA1c < 7%, suggesting that treatment of patients with CKD and/or ASCVD is warranted, even if their diabetes is "well controlled."

O-118

Cyclin G1 and TOR-autophagy spatial coupling compartments (TASCC) regulate pro-fibrotic secretory phenotypes in kidney tubule cells in the G2/M phase of the cell cycle

¹Kawasaki Medical School, ²Vanderbilt University, ³Institut Necker Enfants Malades, ⁴Harvard Medical School
Seiji Kishi¹, Craig R Brooks², Kensei Taguchi², Naoki Kashi-hara¹, Guillaume Canaud³, Joseph V Bonventre⁴

Background: Cell cycle arrest of the proximal tubule cells (PTECs) in the G2/M phase, represents an important pathophysiological feature of the AKI-to-CKD transition. PTECs acquire senescence-like secretory phenotype. Using a systems biology, we identified cyclin G1 (CG1), as an important mediator of G2/M arrest regulated by p53. To identify biochemical and structural factors that contribute to AKI-to-CKD transition, we hypothesized regulatory mechanisms must exist to tie together breakdown pathways with synthesis pathways during phenotypic transitions and CG1 and TASCC which are characteristic of senescent cells form from the association of the late autophagosome and the mTORC1 kinase play a crucial role. Methods: We used human kidney tissue, multiple models of kidney injury in wild-type mice, mice deficient in CG1 or components of the TASCC (Raptor), and in vitro models of PTECs injury to explore the role of CG1 and TASCC in the development of CKD. Mouse models included aristolochic acid nephropathy, severe or moderate bilateral ischemia-reperfusion (IRI), unilateral IRI (UIRI) and UIRI with contralateral nephrectomy or in the presence of a p53 inhibitor. Results: We have identified TASCC formation in G2/M arrested PTECs both in vitro and in the process of AKI transitioning to CKD in mice. CG1 promoted G2/M arrest in PTECs and upregulated TASCC formation. Deletion of CG1 reduced G2/M phase cells, TASCC formation and fibrosis after injury in vivo. Prevention of TASCC formation in cultured PTECs using a dominant negative form of Rag GTPase blocked secretion of profibrotic factors. PTEC-specific, tamoxifen-inducible Raptor knockout mice where deficiency of mTORC1 after injury inhibited TASCC formation, profibrotic marker production and kidney fibrosis were all attenuated despite similar extent of injury and G2/M arrest in PTECs. PTECs TASCC formation was present in human kidney. Conclusions: This study provides the first mechanistic evidence that can be targeted therapeutically to mitigate kidney fibrosis.

O-119

Semaphorin3A-inhibitor ameliorates renal fibrosis in unilateral ureter obstruction mice

Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University, Okayama, Japan

Yizhen Sang, Kenji Tsuji, Kazuhiko Fukushima, Kensaku Takahashi, Shinji Kitamura, Jun Wada

Introduction: Renal fibrosis is the common pathological pathway in progressive renal diseases. Semaphorin3A (SEMA3A), expressed in podocytes, involves in a variety of biological functions and has reported to cause renal injury although detail mechanisms are uncertain. Aim: We examined the role of SEMA3A on the renal fibrosis using the unilateral ureter obstruction (UUO) model and examined the therapeutic effects of SEMA3A-inhibitor, SM-345431 (SEMA3A-I). Methods: Wild-type male mice were assigned into three groups: Sham, UUO, and UUO + SEMA3A-I (daily SEMA3A-I injection) groups. 10 days after UUO surgery, they were euthanized for the analysis. We also examined the effect of SEMA3A-I in vitro using mouse proximal tubular cells (mProx24 cells). In addition, human urine samples from biopsied patients were collected to analyze the association of SEMA3A in renal diseases. Results: Increased renal fibrosis and tubular cell apoptosis as well as the increased expressions of SEMA3A and its receptor, neuropilin-1 were observed in UUO group compared to Sham and UUO + SEMA3A-I groups. The expression of phospho-c-Jun, a downstream of c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling, increased in UUO group compared to Sham group. In addition, Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) assessed by Vimentin/E-cadherin (V/E) ratio was increased in UUO group compared to Sham and UUO + SEMA3A-I groups. In vitro, SEMA3A-I partially attenuated cisplatin-induced mProx24 cell apoptosis while SEMA3A increased Vimentin expression. JNK inhibitor, SP600125, decreased SEMA3A and cisplatin-induced tubular apoptosis, indicating JNK signaling is involved in SEMA3A-induced renal injury. The analysis of human samples revealed the positive correlation between urinary SEMA3A and N-acetyl- β -D-glycosaminidase ($r=0.531, p=0.007$), confirming the relationship between SEMA3A and tubular injury. Conclusion: SEMA3A-I ameliorates UUO-induced renal fibrosis and tubular injury through the inhibition of JNK signaling.

O-120

Glycan profile of acquired cystic disease associated renal cell carcinoma using lectin microarray systems

¹Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, ²Glycoscience and Glycotechnology Research Group, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), ³Department of Urology, University of Tsukuba, ⁴Department of Diagnostic Pathology, University of Tsukuba, ⁵Genome Biology, University of Tsukuba
Kunio Kawanishi¹, Chiaki Nagai-Okatani¹, Atsushi Kuno², Takashi Sato², Takahiro Kojima³, Hiroyuki Nishiyama³, Masayuki Noguchi⁴, Masafumi Muratani⁵, Hiroyuki Kajii², Michio Nagata¹

Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma (ACD-RCC) is distinctively categorized in 2016 WHO Classification. ACD-RCC is the most common RCC developing in a background of acquired cystic kidney disease (ACKD) in end-stage renal disease (ESRD). Although clinicopathological characteristics such as oxalate crystals accumulation and α -methylacyl-coenzyme A racemase expression were identified, the detail mechanism how ACD-RCC develop in ESRD is not completely elucidated. Since many noninherited diseases are influenced by acquired changes in glycan synthesis or recognition, we focused on glycosylation profiling using lectin microarray analysis of ACD-RCC formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples isolated with laser micro-dissection. Concanavalin ensiformis agglutinin (ConA) and Urtica dioica agglutinin (UDA) specific glycans were significantly elevated in ACD-RCC in compared to clear cell RCC in ESRD. Signals of Trichosanthes japonica agglutinin (TJA)-I, which is associated with sialic acids were significantly elevated in clear cell RCC in ESRD patients rather than that of patients without ESRD. The lectin microarray analysis also revealed that ConA, Lycopersicon esculentum (LEL), and Solanum tuberosumglomeruli (STL) associated glycans were significantly decreased in both glomerulus and proximal tubule in ESRD. We also established low-vacuum scanning electron microscope (LVSEM) imaging system to obtain ultrastructural pathology with lectin stained samples. Our glycoprofiling approach together with lesion specific lectins is applicable to the pathological characteristics in glycosylation of ACD-RCC.

O-121

eGFR 減少と GLP-1 アナログ療法 SUSTAIN 6 と LEADER の結果

¹ノボノルディスクファーマ株式会社, ²The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, ³Novo Nordisk A/S, ⁴Friedrich Alexander University of Erlangen
江口 航生¹, Perkovic V², Idorn T³, Mann JFE⁴

SUSTAIN6 と LEADER はそれぞれ GLP-1 受容体作動薬のセマグルチドとリラグルチドが糖尿病患者の CV リスクに与える影響を評価した心血管アウトカム試験である。両試験の結果、セマグルチドとリラグルチドが腎保護作用を持つ可能性が示唆された。本事後解析ではセマグルチド (1.0 mg) とリラグルチドが eGFR の変化量に与える影響を検討した。解析対象は治験者全体及びベースライン eGFR で層別化したサブグループ (60 未満または 60 mL/min/1.73 m² 以上) とした。eGFR の経時変化量は直線回帰モデルで解析し、年あたりの傾きを比較して推定治療間差 (ETD) を求めた。SUSTAIN の治験者全体では、プラセボ群と比較してセマグルチド群の eGFR 減少は有意に緩やかで (ETD 0.87)、この効果は eGFR が 60 未満のサブグループでより顕著だった (ETD 1.62)。LEADER の治験者全体では、プラセボ群と比較してリラグルチド群の eGFR 減少は有意に緩やかで、その効果は eGFR が 60 未満のサブグループでより顕著だった (ETD 0.67)。以上より、プラセボ群との比較でセマグルチド・リラグルチド両群の経年的な腎機能喪失は緩やかで、その程度は既存の慢性腎疾患を持つ患者群でより顕著だった。

O-122

微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者に対するエサキセロン (ESAX) のアルブミン尿減少効果に関する post-hoc 解析

¹公立刈田総合病院, ²川崎医科大学, ³岡山大学病院, ⁴東京大学, ⁵金沢大学, ⁶第一三共株式会社
伊藤 貞嘉¹, 柏原 直樹², 四方 賢一³, 南学 正臣⁴, 和田 隆志⁵, 奥田 恭行⁶, 沢登 智子⁶

【背景】ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであるエサキセロン (ESAX) の有効性と安全性の評価を目的に実施した早期腎症対象 P3 試験では、プラセボ群に対する ESAX 群の有意な UACR 減少効果及び顕性腎症移行抑制を認めた。本試験における UACR 減少効果の要因及び顕性腎症移行抑制効果の臨床的意義の検討を目的に追加解析を実施。【方法】RA 系阻害薬服用中の微量アルブミン尿を有した 2 型糖尿病患者を ESAX (E) 群 (226 例) とプラセボ (P) 群 (229 例) に無作為化し、ESAX を 52 週間漸増投与後の座位血圧の変化量と UACR 変化率の相関を検討。また、Cox 比例ハザードモデルにより最初の顕性腎症移行に対するハザード比を推定し、Kaplan-Meier 法による累積顕性腎症移行割合の差を基に Number needed to treat (NNT) を算出。【結果】E 群と P 群の座位血圧変化量と UACR 変化率の間には弱い相関しか認められなかった。P 群に対して E 群は有意な顕性腎症移行抑制が認められ、NNT は 6.91 と高い治療効果を示した。【結論】ESAX 投与による UACR 減少効果は、降圧作用以外の要因も存在する可能性が示唆され、ESAX の投与によるより早期腎症から顕性腎症への移行抑制が確認された。

O-123

腎機能の保たれた糖尿病患者における 24 時間蓄尿で推定した蛋白摂取量と、eGFR53%減少・CVD 発症・死亡との関連

大垣市民病院糖尿病・腎臓内科
永田 高信, 藤谷 淳, 山本 恵理子, 松山 哲也, 清瀬 俊樹, 河島 聖仁, 柴田 大河, 大橋 徳巳, 傍島 裕司

【目的】腎機能の保たれた糖尿病患者において、24 時間蓄尿で推定した蛋白摂取量と、Cre 倍化に相当する eGFR53%減少や CVD 発症・死亡との関連を検討する。【方法】過去起点コホート研究。当院で 2007 年から 5 年間に外来 24 時間蓄尿検査が施行された eGFR30 以上の糖尿病患者を対象とした。主な除外基準は、尿 Alb・UN 測定なし、痛・腎炎・自己免疫疾患合併、蓄尿不正確 (推定 Cre 排泄量 ±25% の範囲外) とした。蛋白摂取量は Maroni 式で推定した。アウトカムは eGFR53%減少と CVD 発症・死亡とし、これらを診療記録より収集した。【結果】対象は 1230 例、平均年齢 62 歳、平均 eGFR78、尿 Alb 中央値 12.3 mg/24 hr、平均蛋白摂取量 1.12 g/理想体重 kg だった。平均観察期間 10.2 年で eGFR53%減少は 90 例、CVD 発症・死亡は 232 例発生した。蛋白摂取量の eGFR53%減少と CVD 発症・死亡に対する多変量調整オッズ比 (95%CI) はそれぞれ 0.47 (0.13-1.67)、0.35 (0.14-0.84) だった。【結論】本研究では蛋白摂取量は有意に CVD 発症・死亡の減少と関連し、腎アウトカムも有意ではないが減少と関連した。因果の逆転が否定できないことが限界だが、少なくとも eGFR30 以上で腎症の進行していない糖尿病患者には蛋白制限は勧められない。

O-124

糖尿病性腎症における血尿の腎予後との関連性

¹奈良県立医科大学腎臓内科学, ²奈良県立医科大学糖尿病・内分泌内科学, ³奈良県西和医療センター腎臓内科, ⁴奈良県総合医療センター腎臓内科
古山 理莉¹, 岡田 定規², 江里口 雅裕¹, 深田 文裕¹, 西本 雅俊¹, 孤杉 公啓¹, 田邊 香¹, 森本 勝彦³, 松井 勝⁴

【背景】糖尿病性腎症 (DN) で顕微鏡的血尿を伴うことは少なくない。血尿が IgA 腎症の腎予後に影響するという報告はあるが、DN における血尿と腎予後の関連はあまり知られていない。【方法】腎生検で DN と診断された症例を対象に、血尿 (≥5/HPF) と腎死の関連について、年齢、性別、尿蛋白量、eGFR、収縮期血圧、BMI および組織障害の程度で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。【結果】397 例のうち 91 例に血尿 (H 群) を認めた。中央値 [第 1, 3 四分位] で 80 [34-190] カ月の観察期間中に H 群および非 H 群でそれぞれ 44/91 例、52/306 例が腎死に至った。H 群は非 H 群に比べて男性が多く (71.4 vs 60.1%, P=0.045)、収縮期血圧が高く (142 [124-162] vs 130 [120-142] mmHg, P<0.001)、eGFR が低く (45.4 [29.0-65.7] vs 61.2 [43.4-82.0] mL/min/1.73 m², P<0.001)、尿蛋白量が多かった (3.1 [0.5-6.8] vs 0.3 [0.1-1.0] g/日, P<0.001)。多変量調整モデルでも血尿は有意に腎予後と関連し (HR 1.64, 95%CI 1.03-2.60)、層別解析では、男性 (p for interaction=0.098) および尿蛋白量が多い群 (p for interaction=0.019) で血尿はより強力な腎予後予測因子であった。【結論】DN において血尿は独立した腎予後予測因子である。

O-125

血清 NT-proBNP と慢性腎臓病発症の関連：久山町研究

¹九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野, ²東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
佐々木 峻也¹, 大石 絵美¹, 坂田 智子¹, 本田 貴紀¹, 秦 淳¹, 坪井 伸夫², 横尾 隆², 二宮 利治¹

【背景】血清 N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) と慢性腎臓病 (CKD) の進行との関係を調べた疫学研究が散見される。しかし、地域一般住民を対象に血清 NT-proBNP と CKD の新規発症との関連を検討した報告はほとんどない。【方法】2007 年に福岡県久山町の健診を受診した CKD のない 40 歳以上の住民 2,466 名 (平均 61 歳、男性 42%) を毎年の健診データを用いて 10 年間追跡した。血清 NT-proBNP は米国心臓協会・欧州心臓病学会のガイドラインに基づき 4 群に分類した。CKD の発症は、追跡期間中に健診で初めて推定糸球体濾過量 60 mL/分/1.73 m²未満または蛋白尿陽性 (試験紙法 (+) 以上) を満たした時点で定義した。CKD 発症のハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。【結果】追跡期間中に 824 名の CKD 発症を認めた。多変量調整後の CKD 発症のハザード比 (95%信頼区間) は、血清 NT-proBNP ≤54 pg/mL の群に対し、55-124 pg/mL 群: 1.28 (1.08-1.52)、125-299 pg/mL 群: 1.47 (1.17-1.86)、≥300 pg/mL 群: 1.83 (1.31-2.55) であった (傾向性 P<0.001)。【結論】わが国の地域一般住民において、血清 NT-proBNP 値の上昇に伴い CKD 発症リスクが有意に上昇した。血清 NT-proBNP の測定は CKD 発症の高リスク者を評価する上で有用であることが示唆される。

O-126

セマグルチド及びリラグルチドが UACR に与える影響 SUSTAIN 6 と LEADER の統合解析

¹金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学, ²The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, ³Novo Nordisk A/S, ⁴Friedrich Alexander University of Erlangen
古家 大祐¹, Perkovic V², Idorn T³, Mann JFE⁴

UACR は腎障害及び腎症進行のリスクマーカーである。本研究では SUSTAIN6 と LEADER の両試験データを統合し、GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) のセマグルチドとリラグルチドが UACR に与える影響を事後解析した。総治験参加者 11812 名はベースラインの UACR クラスで層別化された (正常アルブミン尿 30 mg/g 未満, ミクロアルブミン尿 30-300 mg/g, マクロアルブミン尿 300 mg/g 超)。ベースラインから UACR の分類が変化するリスクはコックス回帰モデルで解析した。GLP-1RA 群では、プラセボ群に比べ、ミクロからマクロアルブミン尿へ進展するリスクが低下し、アルブミン尿カテゴリーが改善する割合が増加した。UACR 30%減少を達成した患者の割合は、プラセボ群より GLP-1RA 群で有意に高かった (全ての UACR サブグループで p<0.0001)。GLP-1RA 群のベースラインから 2 年の UACR はプラセボ群と比較して減少し、その減少割合は被験者全体で 24%、ベースライン UACR サブグループではそれぞれ 20% (正常アルブミン尿), 30% (ミクロアルブミン尿), 21% (マクロアルブミン尿) と推定された。本解析の結果、GLP-1RA 群では UACR に有益な効果が認められた。

O-127

CKD stage G4-5 の DKD に対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果
 1奈良県総合医療センター, 2奈良県立医科大学腎臓内科内科学
 松井 勝¹, 上村 貴之¹, 國分 麻依子¹, 鶴屋 和彦¹

【背景】近年の大規模臨床試験で、糖尿病性腎臓病 (DKD) に対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果が明らかになってきているが、高度腎機能障害を呈する DKD に対して SGLT2 阻害薬が腎保護効果を有するかは不明である。今回、われわれは CKD stage G4-5 の DKD 症例についての SGLT2 阻害薬の効果を検討した。【対象・方法】2015 年～2019 年の期間で当科に通院した CKD stage G4-5 の DKD 症例で SGLT2 阻害薬が投与された 22 名を対象とした (投与群)。同時期における年齢・性別・腎機能をマッチさせた SGLT2 阻害薬非投与の DKD 23 名を対照 (非投与群) として臨床検査値や腎機能の推移などを比較検討した。【結果】投与群は非投与群と比較して 6 ヶ月後の収縮期血圧、尿酸値、随時尿蛋白量は有意に低く、Hb は有意に高値であった。一方で、A1c は両群間で差は認められなかった。また投与群では 6 ヶ月後に尿 NAG の有意な低下が認められた。腎機能の推移では、投与群では eGFR の initial drop はなく、両群間の eGFR は投与 3 ヶ月まで有意差は認められなかったが、6 ヶ月後に投与群は非投与群に比して有意に高値を呈した ($p=0.04$)。さらに Kaplan-Meier 解析では、投与群は非投与群に比して有意に末期腎不全への移行率が少なかった (Log-rank $p=0.045$)。【結論】CKD stage G4-5 の DKD 症例においても SGLT2 阻害薬は腎保護効果を有する可能性がある。

O-128

食塩摂取量が DKD に対する SGLT2 阻害薬のアルブミン尿と家庭血圧の改善効果に与える影響：Y-AIDA 試験サブ解析
 横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学
 金口 翔, 涌井 広道, 田村 功一

【目的】我々は、DKD 患者を対象として多施設共同介入試験 (Y-AIDA 試験) を行い、SGLT2 阻害薬によるアルブミン尿抑制効果が診察室血圧の降圧ではなく家庭血圧の降圧と密接に関連していることを報告した (Cardiovasc Diabetol, 2019)。そこで、SGLT2 阻害薬投与前の食塩摂取量が SGLT2 阻害薬の効果に及ぼす影響についてサブ解析を行った。【方法】Y-AIDA 試験では DKD 患者 85 名 (UACR ≥ 30 mg/gCr, eGFR ≥ 45 ml/min/1.73 m²) に対し、24 週間ダバグリフロジンを追加投与した。今回、登録患者をベースラインの尿中 Na 排泄の中央値で尿中 Na 排泄高値群と低値群の 2 群に分けて、アルブミン尿および診察室血圧・家庭血圧の試験前後での変化量についてサブ解析を行った。【結果】ベースラインでの eGFR、診察室・家庭血圧は両群で同等であった。ダバグリフロジン投与により、アルブミン尿、診察室血圧、朝・睡眠時の家庭血圧は両群で同等に低下した。一方、晩の家庭血圧は、尿中 Na 排泄高値群では低値群よりも有意に大きい降圧が認められた (-13.1 ± 12.0 mmHg vs -6.4 ± 11.4 mmHg, $P=0.0203$)。【結論】DKD 患者に対する SGLT2 阻害薬投与は、高食塩摂取患者においては低食塩摂取患者よりも家庭血圧の降圧が強く、このことが食塩摂取量に影響されないアルブミン尿抑制効果と関連があると考えられた。

O-129

2 型糖尿病における腎予後予測のバイオマーカー
 金沢大学腎臓内科学

大島 恵, 原 章規, 遠山 直志, 小倉 央行, 佐藤 晃一,
 北島 信治, 岩田 恭宣, 坂井 宣彦, 清水 美保, 和田 隆志

【目的】2 型糖尿病患者における血液中抗 EPO 受容体抗体の腎予後予測の有用性を他マーカーと比較、検証する。【方法】ADVANCE 試験データを用い、腎イベント群 165 例 (末期腎不全、腎疾患による死亡、血清クレアチニン倍化) と、背景を揃えた対照群 330 例を抽出した。試験開始時の血漿中の抗 EPO 受容体抗体、TNFR1、TNFR2、BMP-7 を測定し、条件付きロジスティック回帰分析により腎イベントとの関連を検討した。【結果】対象者の平均年齢は 68 歳、平均 eGFR は 64 ml/min/1.73 m²、尿中アルブミン中央値は 20 mg/gCr であった。血漿中抗 EPO 受容体抗体は腎イベント群 (中央値 1.7 EU) で対照群 (0.6 EU) と比べて高値であった ($p<0.001$)。抗 EPO 受容体抗体価が高値であるほど腎イベントのリスクが上昇した (対数変換後 1 SD 毎のオッズ比 2.16 [95% 信頼区間 1.51-3.08])。また TNFR1、TNFR2 では腎リスクが上昇し (2.06 [1.29-3.30], 1.66 [1.13-2.43])、BMP-7 では低下した (0.45 [0.32-0.65])。eGFR や尿中アルブミン等の因子からなる腎予後予測モデルに抗 EPO 受容体抗体を加えると、他マーカーの有無に拘わらず予後精度が高まった (c 統計量 $p<0.001$)。【結語】2 型糖尿病患者において血液中抗 EPO 受容体抗体は、TNFR1、TNFR2、BMP-7 に相当する腎予後予測マーカーとして有用であることが示唆された。

O-130

糖尿病性腎症の発症・進展予測マーカーとしてのフェニル硫酸の有効性

1東北大学, 2新潟大学, 3岡山大学

菊地 晃一¹, 三枝 大輔¹, 金光 祥臣², 松本 洋太郎¹, 三瀬 広記³, 中村 智洋¹, 三島 英換¹, 豊原 敬文¹, 鈴木 健弘¹, 寶澤 篤¹, 和田 淳², 富岡 佳久¹, 阿部 高明¹

糖尿病性腎臓病 (DKD) は末期腎不全の最多原疾患で早期に発症・進行リスクを見極める新規マーカーが必要である。我々は DKD の新規マーカーとしてフェニル硫酸 (PS) を同定した (Nat. Commun. 2019)。PS は腸内細菌由来の尿毒症物質で、PS の負荷はアルブミン尿が増悪し、血中 PS 濃度の低減はアルブミン尿減少と腎保護に関与していることを動物実験、糖尿病患者コホート (U-CARE study $n=362$) の解析から明らかにした。今回我々はさらに臨床データを検討した。PS と同様に腸内細菌由来の尿毒症であるインドキシル硫酸 (IS)、パラクレシル硫酸 (PCS)、TMAO、suPAR の血中濃度を測定し同様に比較検討した。その結果、IS、PCS、TMAO、suPAR の血中濃度は腎機能と逆相関した。また PS、IS と suPAR は ACR と相関したが PS だけが 2 年後の ACR 増悪と有意に相関した。また正常腎機能群でも PS がある閾値以上の患者は 2 年後の ACR が有意に増加した。以上から糖尿病患者においては腎機能正常でも PS 血中濃度が高い症例は腎症進行のハイリスクであり PS は DKD の診断マーカーになり得る事が明らかとなった。

O-131

腎疾患に対するステロイド治療早期の持続血糖モニタリング
 京都府立医科大学腎臓内科

三原 悠, 塩津 弥生, 草場 哲郎, 玉垣 圭一

【目的】腎疾患におけるステロイドの使用法には連日内服、隔日内服、パルス療法があるが、治療中の血糖変動についての報告は限られている。持続血糖測定器 FreeStyle リブレ Pro を用い、ステロイド治療早期の血糖変動について評価する。【方法】糖尿病の既往がなく、ステロイド治療を開始する腎疾患入院患者を対象に、最長 14 日間の血糖値を連続測定した。連日内服群はプレドニゾン 0.6~1.0 mg/kg 朝食後の連日内服、隔日内服群は 30 mg 朝食後の隔日内服、パルス療法はメチルプレドニゾン 500 mg を連日 3 日間の点滴を行った。【結果】連日内服群 9 名、隔日内服群 13 名で、パルス療法は連日内服の 1 名と隔日内服の全員で実施した。パルス療法中は、全例が食後高血糖 (食後血糖値 200 mg/dL 以上と定義) をきたした。連日内服では 8 名に昼・夕の食後高血糖を認め、うち 5 名は内服初日に来たしていた。隔日内服では 10 名が内服日に食後高血糖を来たしたが、非内服日は 1 名に留まった。10 名のうち 7 名は、内服初日から食後高血糖を来たした。200 mg/dL 以上の AUC、24 時間平均血糖、平均血糖変動幅 (MAGE) は、内服日と非内服日とで有意な差を認めた。【結論】ステロイド内服による食後高血糖は、多くの患者で内服初日から生じる。隔日内服では、内服日と非内服日とで異なる血糖変動を示す。

O-132

腹囲と腎機能低下速度の関係
 諏訪中央病院腎臓・糖尿病内科
 荒木 真

【背景】SGLT2 阻害剤は血糖低下を介したインスリン低下作用をもつ。これが腎保護効果の主要因ではないかと考え、高インスリン血症が腎機能を悪化させると仮説を立てた。【方法】高インスリン血症の指標として、内臓脂肪を用いることとし、その代理マーカーである腹囲と腎機能低下速度との関係を調査した。2008~2018 年の当院の年次健康診断で複数年受診歴があり、かつ初年度の eGFR が >60 ml/min/1.73 m² である者を抽出した。更に初年度の腹囲から、メタボリックシンドロームの診断基準に基づいて内臓脂肪過多群とコントロール群の 2 群に分けた。エンドポイントは 30% eGFR 低下とし、以下の変数で調整した上で生存時間解析を行った。モデル 1 [年齢、性別、観察期間、初年度 eGFR]、モデル 2 [モデル 1 + 観察期間中の収縮期血圧、LDL-C、HbA1c]。【結果】8390 人が基準を満たした (平均年齢: 47.7 歳、平均観察期間: 1751 日)。平均腹囲は、コントロール群 77.0 cm、内臓脂肪過多群 92.3 cm だった。傾向スコアで調整し、2127 人 (モデル 1)、1804 人 (モデル 2) の被験者が抽出された。Cox 比例ハザードでは、モデル 1 (ハザード比 2.73 [95% CI: 1.51-4.94]; $P<0.001$) で有意差があったが、モデル 2 (1.78 [0.96-3.29]; $P=0.06$) では認めなかった。【総括】過剰な内臓脂肪は腎機能の低下と関連していたが、経過中の血圧、脂質、耐糖能異常の調整を行うと、その関係性は不明となった。

O-133

SGLT2 阻害薬投与 90 日後の Hgb 上昇に GFR が関連する

¹大阪大学腎臓内科学, ²大阪大学腎疾患臓器関連制御学
土井 洋平¹, 濱野 高行², 山口 慧¹, 岡 樹史¹, 坂口 悠介², 下村 明弘², 松井 功¹, 貝森 淳哉², 猪阪 善隆¹

【背景】SGLT2 阻害薬は糖尿病患者の心血管予後を改善するが、Hgb 上昇が重要な媒介因子であると報告されている。今回 SGLT2 阻害薬開始 90 日後の Hgb 変化 (Δ Hgb90) に関連する因子の検討を行った。【方法】単施設後ろ向き観察研究。反復測定混合効果モデルを用いて Δ Hgb90 を推定。投与前データとの関連を線形・非線形回帰モデルで解析した。【結果】対象は SGLT2 阻害薬開始時 ESA の投与されていない 88 人で、年齢、eGFR、HbA1c、尿蛋白、 Δ Hgb90 の中央値は 66 歳、48 mL/min/1.73 m²、7.3%、0.6 g/gCr、0.4 g/dL であった。線形回帰分析では Δ Hgb90 と有意に関連する因子は認めなかったが、スプライン解析では eGFR < 60 mL/min/1.73 m² で Δ Hgb90 上昇の減弱を認めた。尿蛋白は eGFR と Δ Hgb90 との関係は修飾し (p for interaction = 0.03)、尿蛋白 0.6 g/gCr 以下の患者では eGFR < 60 mL/min/1.73 m² でも Δ Hgb90 上昇の減弱を認めなかった。【結論】eGFR が低いと SGLT2 阻害薬投与後の Δ Hgb90 上昇が減弱したが、尿蛋白 0.6 g/gCr 以下では減弱しなかった。SGLT2 阻害薬は EPO 濃度を上昇させることが知られており、eGFR や尿蛋白は EPO 産生予備能と関連している可能性がある。

O-134

2 型糖尿病性腎症に対するプロパゲルマニウム の効果：ランダム化比較試験

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²泉が丘内科クリニック, ³市立砺波総合病院内科, ⁴金沢医療センター内科, ⁵みずほ病院, ⁶市立敦賀病院内科, ⁷松任石川中央病院腎高血圧内科, ⁸金沢赤十字病院内科

原 章規¹, 池田 謙三², 奥村 利矢³, 北川 清樹⁴, 越野 慶隆⁵, 小林 元夫⁶, 高澤 和也⁷, 久田 幸正⁸, 遠山 直志¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 和田 隆志¹

【目的】2 型糖尿病性腎症に対するプロパゲルマニウム (PG) の効果を評価した。【方法】本研究は 9 施設共同、ランダム化、非盲検、平行群間比較試験で実施した。被験者の登録基準は、1) アルブミン尿 (UACR) = >30 mg/g Cr または蛋白尿 1+ 以上を有する、2) eGFR = >30 mL/min/1.73 m² とした。PG 群と対照群を 2:1 の中央割り付けとし、対照群は現行の治療を継続し PG 群には PG 30 mg/日を追加した。主要評価項目はベースライン (BL) からの 52 週目の UACR の変化量とした。PG 群における安全性評価も行った。【結果】期間中、29 例が登録された。BL の UACR 中央値は、PG 群 192 (55-1078) mg/gCr、対照群 470 (106-690) mg/gCr であった。Log UACR の変化は、PG 群 11% (95% 信頼区間 [CI]: 2%, 21%)、対照群 3% (95% CI: -13%, 19%) で差はなかった。2 群間における eGFR の変化に差はみられなかった。重篤な有害事象はなかった。【結論】2 型糖尿病性腎症において、プロパゲルマニウムの追加によるアルブミン尿および腎機能の改善はみられなかった。

O-135

アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者に対するエサキセレンンのアルブミン尿減少効果と安全性の検討

¹川崎医科大学, ²公立刈田総合病院, ³岡山大学病院, ⁴東京大学, ⁵金沢大学, ⁶第一三共株式会社
柏原 直樹¹, 伊藤 貞嘉², 四方 賢一³, 南学 正臣⁴, 和田 隆志⁵, 奥田 恭行⁶, 沢登 智子⁶

【背景】ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであるエサキセレンン (ESAX) の有効性と安全性の評価を目的に、早期 (尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) 45- < 300 mg/g Cr) 腎症対象 P3 試験 (A) と、顕性 (UACR 300- < 1000 mg/g Cr) 腎症対象 P3 試験 (B) を実施。【方法】RA 系阻害薬服用中のアルブミン尿を有した 2 型糖尿病患者を対象に、(A) は ESAX (E) 群 (226 例) とプラセボ (P) 群 (229 例) に無作為化し、52 週間 ESAX を漸増投与後の UACR 寛解達成率 UACR 変化率、および安全性を評価し、(B) は非盲検にて 56 例の ESAX28 週間投与後の安全性を評価した。【結果】(A) の UACR 寛解達成割合 (E 群: 22%, P 群: 4%) は、P 群より有意に高く UACR の改善が認められた。全有害事象の発現率は両群同程度で、血清 K 値高値の発現割合は、P 群より高かったが、中止により改善傾向を示した。(B) の全有害事象発現率は 69.6%、血清 K 高値の発現割合は 5.4% であった。UACR 変化率は -54.6% でありベースライン値から有意に減少した。【結論】RA 系阻害薬服用中の早期腎症及び顕性腎症患者において、ESAX の漸増投与による UACR 減少効果が認められ、新たな安全性の懸念は見られなかった。

O-136

健常者における Pulse Mass Pressure Product と糸球体血行動態

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
大庭 梨菜, 神崎 剛, 春原 浩太郎, 佐々木 峻也, 岡林 佑典, 山本 泉, 坪井 伸夫, 横尾 隆

【目的】BMI は病的肥満を評価する指標としては不十分である。Pulse Mass Index (PMI) と Pulse Mass Pressure Product (PMPP) は心血管系疾患リスクと強く相関する事が示されており、個人の代謝機能を反映する。糸球体過剰濾過や糸球体肥大は慢性腎臓病 (CKD) リスク因子であるが、PMI や PMPP が糸球体血行動態の指標として有用かどうかは不明である。本研究ではドナー腎を用いたネフロン数の概算より糸球体容積 (GV) と単一糸球体濾過値 (SNGFR) を求め、PMI や PMPP が糸球体血行動態を反映する指標として有用かを検証した。【方法】対象は 2007 年から 2018 年まで当院で移植時に造影 CT と腎生検を施行されたドナー患者 43 名。Weibel-Gomez 法を用いて GV を求め、SNGFR は eGFR 値を非硬化全糸球体数で除したものとした。PMI は安静時心拍 (RHR) × BMI ÷ 1730。PMPP は収縮期血圧 × RHR × BMI と定義される。【結果】男性 34.9%、平均年齢は 56.1 ± 9.9 歳。平均血圧 (MAP) は 86.3 ± 9.9 mmHg、eGFR は 77.4 ± 12.4 mL/min/1.73 m²。推定非硬化全糸球体数は 7.43 ± 2.42 × 10⁵ 個/腎、SNGFR は 61.7 ± 20.5 nL/min/1.73 m²。GV は PMI (P = 0.03) と PMPP (P = 0.03) の双方に正相関し、SNGFR は PMPP のみと相関し (P = 0.04)、年齢、BMI、MAP とは相関を示さなかった。【結論】PMPP は糸球体血行動態を反映し得る指標であり、PMPP 高値が CKD リスク因子となる可能性が示唆された。

O-137

腸内細菌叢の欠落は XDH 発現亢進を介してアデニン誘発腎障害を悪化させる

¹東北大学腎高血圧内分泌科, ²東北大学医工学
三島 英換¹, 一條 真梨子¹, 菊地 晃一¹, 鈴木 健弘¹, 阿部 高明²

【背景目的】腸内細菌叢と腎臓は臓器連関を形成している。我々は腸内細菌叢がない無菌マウスはアデニン誘発性腎不全において腎障害がより高度に惹起されること報告しているがその機序は不明であった (Kidney Int 2017)。アデニン誘発性腎不全は経口負荷したプリン塩基アデニンからキサンチン脱水素酵素 (XDH) を介して変換された代謝物 2,8-DHA の蓄積により腎障害を起こすモデルである。そのためアデニン・プリン体代謝の面から無菌マウスでの腎障害悪化機序の検討をおこなった。【方法結果】無菌マウスと通常マウスにおける XDH 発現を比較すると、無菌マウスでは肝臓、腎臓において XDH 発現が通常マウスよりも有意に増加していた (各 3.2, 2.6 倍)。また XDH 以外にもプリン代謝に関連する酵素である PRSP, PNP, HPRT, APRT のいずれもが無菌マウスでは発現亢進していた。尿酸代謝酵素でもある XDH の発現亢進により無菌マウスではプリン体最終産物であるアラントインの尿中排泄量上昇を認めた。また無菌マウスでは通常マウスよりもアデニン負荷時の腎臓内 2,8-DHA 結晶の増加を認めた。【考察】腸内細菌叢の消失は XDH 発現を上昇させ、その結果アデニン負荷時に腎毒性物質 2,8-DHA への変換が増加するため腎障害がより高度になることを明らかにした。

O-138

慢性腎臓病患者を対象とした 24 時間蓄尿検査で測定した食塩摂取量と腎機能低下の関連

¹藤田医科大学看護学科, ²藤田医科大学臨床工学科, ³大幸砂田橋クリニック
尾形 宗士郎¹, 明石 優美¹, 作佐部 太也², 前田 憲志³, 中井 滋²

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者の腎機能維持に対し食塩摂取制限が有効と報告があるがエビデンスは確立していない。先行研究では食塩摂取量を測定バイアスが生じやすい方法 (質問紙やスポット尿検査等) で測定している。【目的】CKD 外来患者を対象に、24 時間蓄尿検査で測定した食塩摂取量と 3 年の腎機能低下との関連を検討する。【方法】CKD を有す外来患者 366 名を対象に後ろ向きコホート研究を実施した。24 時間蓄尿検査により食塩摂取量を評価し、またクレアチニンクリアランスから GFR を推定した。Linear mixed model (LMM) により、ベースラインの年齢、性別、原疾患、尿中蛋白量等々の交絡要因を調整し、食塩摂取量と GFR 低下速度の関連を検討した。【結果】366 名の CKD 外来患者 (平均年齢 [SD] = 69.3 [12.7]、男性 65.5%) を解析対象とした。ベースライン時の食塩摂取量を三分位でわけ、塩分低摂取群 (< 7.7 g/day) と比較して、塩分高摂取群 (> 10.7 g/day) は年間 GFR 低下速度が大きかった (GFR 低下 slope の調整済み平均差 [95% CI] = -2.53 [-3.62, -1.43] mL/min/1.73 m², p < 0.001)。【考察】CKD 外来患者において塩分摂取量制限が腎機能低下速度を抑制する可能性を示唆した。

O-139

静岡県健診ビッグデータによる透析導入リスクの同定

¹静岡県立総合病院腎臓内科, ²静岡県立総合病院リサーチサポートセンター, ³京都大学附属ゲノム医学センター
伊東 悠貴¹, 中谷 英仁², 田原 康玄³, 宮地 良樹², 森 典子¹, 森 潔¹

【目的】メタボ構成因子はCKD発症のリスクであるが、透析導入リスクとは一致していない可能性がある。【方法】静岡県市町国民健康保険・後期高齢者保険加入者の医療レセプトと健診データの統合データベース(静岡KDB)を2012年4月から2018年9月まで解析し、健診項目と維持透析導入までの期間の関係を多変量Coxモデルにより検討した。共線性のある項目は除外した。【結果・結論】52万例を中央値5.5年間観察し568例が新規に維持透析導入となった。透析導入リスクとしてeGFR低値、尿蛋白陽性、男性、高血圧、HbA1c高値などが有意であった。一方、喫煙、BMI、TG、LDLchol、 γ GTPは有意ではなく、メタボ構成因子が必ずしもリスクとはならなかった。

O-140

多施設共同研究によるGFR slopeの重要性和関連因子の解析

¹信州大学腎臓内科, ²株式会社エシック, ³長野県慢性腎臓病の病態と治療研究会
上條 祐司¹, 橋本 幸始¹, 山田 洋輔¹, 原田 真¹, 会田 政嗣², 山内 土具³

【目的】GFR slopeの臨床的重要性とGFR slopeのリスク因子について明らかにすることを目的とした。【方法】2014年に参加15施設に来院した成人CKD患者のカルテ情報を網羅的に抽出し、観察期間中のGFR推移とイベント(透析導入および死亡)を調査した。GFR slopeとイベント発症のハザード比の関係を検討し、さらにGFR slopeの関連因子について重回帰分析により解析した。【結果】11233例のCKD患者の内、2年間のGFRデータによりGFR slopeを計算できた7490例(男性60%, 平均年齢71歳, CKD G3a 55%, G3b 30%, G4 15%, 平均eGFR 44, 尿蛋白陽性51%, 糖尿病合併49%)を対象とした。平均観察期間は1040日であり、GFR slope算出以降に301件のイベントが発生した。対象患者のGFR slopeはlinear mixed modelで $-0.95 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ (95%CI $-1.02, -0.88$), least squares linear regressionで -0.98 (95%CI $-1.08, -0.89$)であり、slopeを0.75緩やかにするとハザード比がそれぞれ0.85倍と0.9倍に低下することが示された。GFR slopeには蛋白尿とCKD stageが強く影響し、糖尿病や年齢はほとんど関連しなかった。【結論】GFR slopeの予後サロゲートマーカーとしての重要性が明らかとなった。予後改善のためには、原疾患に関係なくCKD stageが低下する前に蛋白尿に対する積極的介入を行うことが重要である。

O-141

腎機能低下を有する高尿酸血症の患者に対する尿酸降下薬の腎保護効果のメタ解析

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東京薬科大学薬学部病態生理学教室, ³帝京大学医学部内科学講座, ⁴福井大学, ⁵鳥取大学大学院医学研究科再生医療学分野, ⁶帝京平成大学ヒューマンケア学部・国際交流センター
丸山 之雄¹, 市田 公美², 菅野 直希¹, 熊谷 天哲³, 吉田 成孝³, 上田 孝典⁴, 久留 一郎⁵, 内田 俊也⁶

【背景】腎機能低下を認めるCKD症例における尿酸降下薬の腎機能低下抑制効果は明らかではない。【方法】MEDLINEを用いて、ステージ3以降のCKD症例を対象として、尿酸降下薬投与群と非投与群の腎保護作用や有害事象を比較したランダム化比較試験(RCT)を検索した。【結果】尿酸降下薬投与群と非投与群を比較したRCT 11件を対象とした。eGFRの変化については、Mean differenceが2.62 (95%信頼区間 $-0.15 \sim 5.18$) mL/min/1.73 m²と投与群でその増加が軽度である傾向があったが、統計学的に有意ではなかった。末期腎不全・透析導入については、投与群におけるリスク比は1.01 (95%信頼区間 $0.21 \sim 4.93$)と、また、治験中止に至る有害事象の発生については、0.79 (95%信頼区間 $0.46 \sim 1.36$)と大きな違いを認めなかった。【結論】腎機能低下患者のみを対象としたメタ解析では、尿酸降下薬の腎機能低下の抑制効果について、有意な結果は得られず、既に腎機能低下の進行した症例では、尿酸降下薬の腎保護効果が減弱してしまう可能性を示唆するものであった。

O-142

CKD患者におけるESA投与量とMCVとの関係：福岡腎臓病データベース(FKR)研究

¹国立病院機構福岡東医療センター腎臓内科, ²九州大学大学院病態機能内科学, ³奈良県立医科大学腎臓内科
黒木 裕介¹, 田中 茂², 鶴屋 和彦³, 中野 敏昭², 北園 孝成²

【背景】CKD患者では、ESA高用量投与は生命予後不良に関するとの報告がある。また、MCV高値と生命予後不良との関係が報告されている。しかしながらESA投与量とMCVとの関係は明らかでない。【方法】FKR登録患者のうち、血液疾患合併例を除外した3135名のCKD患者を対象に、ESA投与量とMCVとの関係について横断的に検討した。ESA投与量は月当たりエポエチン投与量に換算して2分位し、未投与をD0、低用量をDL、高用量をDHとした。MCV値を4分位し、最もMCVの高い群を高MCVとした。性、年齢、喫煙、飲酒、肝障害、慢性肺疾患、Hb、鉄代謝マーカー、抗血栓薬を含む調整因子でロジスティック回帰分析を行いCKDステージ、ESA投与量と高MCVとの関連を検討した。【結果】CKDステージの進行とともに平均MCV値、高MCVの割合、ESA投与量は増加していた。多変量解析で、CKDステージG1に対する高MCVの調整オッズ比(95%信頼区間)は、ステージG5で2.70 (1.22-5.97)であった。同様にESA投与量では、D0に対する高MCVの調整オッズ比は、DHで1.58 (1.08-2.31)であった。【結論】CKD進行とESA投与量はともに、高MCVと関連していることが示唆された。

O-143

AIを用いたCKD患者の予後予測システムの開発と予後パターンの分類

川崎医科大学
神田 英一郎, 徳山 敦之, 板野 精之, 長洲 一, 柏原 直樹

【背景】CKD患者は末期腎不全や死亡のリスクが非常に高いため、高リスク患者を早期発見することは重要である。しかしながら、CKDは複合的概念であり、個人レベルでのCKDの進行予測は容易ではない。そこで、大規模CKDコホートデータベースにdeep learning (DL)を活用したAIシステムを開発した。【方法】CKD患者の4年間のデータを抽出した(n=83701)。次に、ハイパーパラメータを最適化しDLモデルを作成した。次に、プライマリアウトカム(死亡ないし末期腎不全)予測の正確度を他のモデルと比較した。【結果】男性は53%, 平均年齢59.8歳, 平均eGFR 51.1 mL/min/1.73 m², DKD 18.8%であった。正確度は、多変量ロジスティック回帰モデルは0.84, 多変量サポートベクトルマシンの0.84であったのに対し、DLモデルは0.95と高精度を示した。次に、患者の特徴量を変化させることでアウトカム発生リスクを予測するシミュレーションを行った。例えばDKDでも、低eGFR・高尿酸蛋白ではCKD重症度分類と同様のパターンを示したが、低尿酸蛋白でも高リスクになるパターンも存在した。また、non-DKDや性別でも異なっていた。【結論】我々は高精度のCKD患者の予後予測モデルを開発し、患者の特徴による予後パターンの相違を発見した。このAIシステムが疾患の病態を反映する可能性が示唆された。

O-144

CKDG5(透析導入直前)ではRAS抑制薬にこだわらずtightな血圧管理が有効

獨協医科大学埼玉医療センター腎臓内科
川本 進也, 岡崎 怜, 河田 隆太郎, 秋吉 玲, 阿部 利弘,
日高 有司, 三澤 英央, 長堀 克弘, 吉野 篤範, 竹田 徹朗

【背景・目的】ESKDに至るCKDの多くは蛋白尿を伴い降圧薬はRAS抑制薬が推奨されるが、高K等で使用困難なことも多くCKDガイドでも75歳以上のCKDG4, 5にはCCBを推奨している。透析導入直前の血圧管理状況、腎機能の推移を明らかにしこの時期の血圧管理の目標・ありかたを模索する。【方法】2012年1月から2019年12月までに当院で透析導入された507名中導入前に6か月以上腎臓専門医が治療に携わった368名(男:女262:106 66歳)を対象に透析導入前6か月間の血圧管理状況、腎機能の推移を検討した。また、導入時のRAS抑制薬の有無、収縮期血圧140 mmHgで2群に分け導入前6か月の腎機能低下速度について検討した。【結果】導入6か月前には2.9種類の降圧薬でBP 137/73 eGFR 9.3。導入時には3.1種類の降圧薬(Ca拮抗薬:88%, 利尿薬:80%, ARB:52%)に増量されるもBP 144/76, eGFR 5.0。ARB内服率は導入6か月前の64%から12%がこの期間に高K血症等で中止。この期間の腎機能低下速度、KはARBの有無では有意差は認めず導入時収縮期血圧140以下で腎機能低下速度が有意に抑制された。【結論】CKDG5ではRAS抑制薬は優位性よりリスクが懸念されRAS抑制薬にこだわらず多剤を併用しtightな血圧コントロールが腎機能低下速度を抑制する。

O-145

CKD患者における潜在性甲状腺機能低下症と腎予後及び総死亡の関係

九州医療センター腎臓内科

津田 晋, 園田 有理, 関 雅紀子, 福井 明子, 吉富 亮太, 松隈 祐太, 中山 勝

【背景】CKD患者は潜在性甲状腺機能低下症(SCH)の有病率が高い。SCH症例に対する甲状腺ホルモン補充療法が腎予後を改善したとの報告はあるが、SCHと腎予後及び総死亡との関係を検討した研究は稀である。【目的】CKD患者におけるSCHと腎予後との関連を検討した。【方法】2010年10月～2019年5月に当科へ入院した20歳以上のCKD患者のうち、甲状腺機能亢進症と明らかな甲状腺機能低下症を除いた506名を対象として前向きに検討した。正常甲状腺機能群429例、SCH群(TSH $\geq 5 \mu\text{IU/ml}$ かつ $0.9 \text{ ng/dl} < \text{FT4} < 1.7 \text{ ng/dl}$)77例。腎アウトカムは腎死及び総死亡の複合エンドポイントとした。SCH群が腎アウトカムと独立して関連するかどうかをCox比例ハザードモデルで検討した。【結果】観察期間中(中央値2.3年)、177例が腎アウトカムに達した(正常甲状腺機能群139例、SCH群38例)。生存時間分析で、SCH群の腎アウトカム発症は正常甲状腺機能群と比較して有意に高かった(Log rank検定 $p=0.0009$)。さらに、Coxモデルを用いた解析では、古典的危険因子を含む多変量調整モデルにおいてSCHは腎アウトカムと有意な関連を認めた(ハザード比1.55、95%信頼区間1.05-2.24、 $p=0.03$)。【結論】CKD患者においてSCHは腎死及び総死亡の有意な危険因子であった。

O-146

尿蛋白陰性で慢性腎臓病(CKD)とされた例についての長期観察(第一報)

¹椎貝クリニック、²川崎医科大学附属病院、³立川腎クリニック
椎貝 達夫¹, 神田 英一郎², 栗山 廉二郎³, 坂東 梨恵¹

【目的】尿蛋白陰性でCKDとされた例は2005年に約1000万人居ると推定される。しかしこのCKDへの予後・対処法についての患者への説明は一定でなく、患者はいくつかの医療機関を受診する。このCKDに明確な指針を示すため、2015年3月に10年間の長期観察を始めた。【方法】対象は試験参加同意の署名をした上記条件のCKD88名、年齢 68.3 ± 10.0 歳(男性61.4%)。2ないし3ヵ月毎に受診、血算、血液化学でScr等を測定し、eGFR、24時間蓄尿(24hUC)化学を測定した。停止・上昇・低下はeGFRの変化が観察月数間で、それぞれ5%未満、5%以上上昇、5%以上低下、と定義した。【結果】停止群61人(90%)、上昇群2人(3%)、低下群5人(7%)だった。24hUCで求めた食塩摂取量(g/H)、蛋白摂取量(g/StWtkg/H)は3群いずれでも広範囲に分布し、一定の傾向がなかった。【考察・結論】尿蛋白陰性のCKDでは、93%が停止群ないし上昇群で、低下群は7%だった。3年間特定健診でeGFRの経過をみればいずれの群かを特定でき、低下群のみ専門医による診療を行うようにすれば巨額の医療費節減が可能となる。このCKDの停止群は低蛋白食は不要と考える。低下群は尿細管間質性腎炎がもっとも疑われ、治療的診断のため、カモスタットメシレートを投与中である。

O-147

亜鉛が赤血球産生を刺激、誘発する可能性

国立病院機構大阪医療センター

別所 紗妃, 岩谷 博次, 茂木 孝友, 矢島 綾子, 小泉 信太郎, 木村 良紀, 倭 成史

【目的】昨年の本学会で、亜鉛は独立したHbの規定因子であると報告した。本研究では、nを増やし横断的に検討するとともに、亜鉛濃度変化量と貧血や鉄動態との関係を縦断的に検討する。【方法】2017年11月から2019年12月までに亜鉛を測定したCKD患者118名を対象として、亜鉛濃度と貧血について後方視的検討を行った。そのうち、亜鉛を複数回測定した患者44名において、亜鉛変化量とHb、TSAT、フェリチンの変化量との関連を縦断的に検討した。【結果】患者は、年齢中央値76(四分位範囲67-82)歳、性別M/F78/40名、eGFR13(8-22)ml/min/1.73m²、Hb10(9.1-10.8)g/dL、血清鉄59(37-77) $\mu\text{g/dL}$ 、TSAT25.5(15.8-32.9)%, フェリチン179(92-330)ng/mL、亜鉛 $55 \pm 13 \mu\text{g/dL}$ であった。Hb値を目的変数とし、年齢、性別、log(eGFR)、亜鉛濃度、血清鉄濃度を説明変数として多変量解析を行ったところ、亜鉛濃度($\beta=0.0246$ $p=0.0188$)、log(eGFR)($\beta=0.956$ $p<0.0001$)は独立した有意な正の規定因子で、血清鉄($\beta=0.00795$ $p=0.0763$)はmarginally significantであった。縦断的検討では、亜鉛が増加するとHbが有意に増加し($p=0.0084$)、フェリチンは低下、TSATはほぼ一定である傾向を示した。【考察】血清亜鉛はHbを規定する独立した正の因子である。亜鉛の増加により、赤血球産生が刺激、誘発され、貯蔵鉄が減少する可能性が示唆された。

O-148

5つの健康習慣(禁煙、適正BMI、節酒、運動、食習慣)と生命予後

¹新潟大学腎臓病内科、²特定健診研究班ステアリングコミッテイ
若杉 三奈子¹, 成田 一衛², 井関 邦敏², 旭 浩一², 山縣 邦弘², 藤元 昭一², 守山 敏樹², 今田 恒夫², 鶴屋 和彦², 笠原 正登², 柴垣 有吾², 近藤 正英², 渡辺 毅²

【背景】5つの健康習慣の遵守数が多いほど死亡リスクが低いことが、一般住民のメタアナリシスで明らかになっているが、CKD患者での検討は少なく関連も一定していない。【目的】CKD及び非CKD患者で5つの健康習慣と死亡の関連を明らかにする。【方法】特定健診データと死亡個票を用いたコホート研究。対象:特定健診受診者(40~74歳)。要因:5つの健康習慣の遵守数。アウトカム:全死亡、癌および心血管死亡。解析:Cox回帰。【結果】解析対象262,091人(平均年齢64歳、男性40%、CKD19%)。平均観察期間4.7年で3,477人が死亡。健康習慣の遵守数が多いほど死亡リスクは低下し、健康習慣を1つ遵守する毎に死亡リスクは約15%低下した(全死亡に対する調整ハザード比:CKD0.85(95%CI0.80-0.91)、非CKD0.84(0.81-0.88)、交互作用項 $P=0.49$)。集団寄与危険割合はCKD22.7%(14.9-29.7)、非CKD23.5%(18.8-27.9)。癌、心血管死亡も同様であった。【結論】CKDの有無に関わらず、5つの健康習慣の遵守は死亡リスク低下に関連する。本研究で用いた5つの健康習慣は、特定健診データから計算可能であり、健診受診者とのヘルスコミュニケーションツールとなりうる。

O-149

CKD患者における腹囲と脂質異常症の関係:福岡腎臓病データベース(FKR)研究

¹九州大学大学院病態機能内科学、²奈良県立医科大学腎臓病内科中野 敏昭¹, 田中 茂¹, 鶴屋 和彦², 北園 孝成¹

【背景・目的】CKD患者や肥満症の患者では心血管病の罹患率は高く、脂質異常症の管理は重要である。CKD患者において腹囲の大きさと脂質異常症がどのように関連するか検討する。【方法】福岡腎臓病データベース研究に登録されたデータのうち欠損値の無い2831名に対してCKDステージの進行と腹囲高値(肥満あり)、血清HDLコレステロール(HDL-C)、中性脂肪(TG)、LDLコレステロール(LDL-C)異常値の関係について横断的に検討した。【結果】腹囲の増加に伴いHDL-Cは有意に低下しTG値は有意な上昇を認めた。この関係はCKDの進行に伴い増悪した。HDL-C低値に関する多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は、CKDなしの非肥満患者に対して、CKDなしの肥満患者では6.41(3.12-13.16)、CKDありの肥満患者では20.00(9.90-41.67)と上昇を認めた。同様に、TG高値に関する多変量調整オッズ比は、CKDなしの非肥満患者に対して、CKDなしの肥満患者では1.67(1.11-2.52)、CKDありの肥満患者では2.83(1.84-4.37)と上昇を認めた。【結論】CKDと肥満症は、低HDL-C血症および高TG血症の相加的なオッズ比上昇と関連する。

O-150

REACH-J登録患者データを利用した単腎患者のCKD進行に影響を与える因子の検討

¹三思会東邦病院腎臓透析センター、²REACH-Jステアリングコミッテーター
吉田 真貴¹, 吉田 弘明¹, 小林 さつき¹, 松本 孝之¹, 植木 嘉衛¹, 岡田 浩一², 成田 一衛², 和田 隆志², 柏原 直樹², 山縣 邦弘²

【目的】CKD3b~5患者における単腎患者のCKD進行に影響を与える因子の検討。【対象】REACH-Jに登録された2156人の中で2年以上経過した1649人を対象。年齢、性別、BMI、高血圧、蛋白尿/Cr比、Hb、喫煙歴、Charlson Comorbidity Index(CCI)、併存病を因子として検討した。単腎群では、摘出理由、時期についても検討した。CKD進行は、2年間のeGFR低下が30%以上と定義した。解析は、Mann-Whitney U検定、 χ^2 検定を利用した。【結果】単腎群84人(CKD3b/4/5:42/38/4人)、両腎群1856人(CKD3b/4/5:818/659/379人)。摘出理由は、悪性腫瘍60人(71.4%)。CKD進行は、単腎群12人(14.3%)、両腎群263人(14.2%)で有意差を認めなかった($P=0.36$)。進行に影響する因子は、単腎群で尿蛋白/Cr比($P=0.008$)、腎摘後1年以内($P=0.031$)だった。両腎群で年齢($P=0.038$)、尿蛋白/Cr比($p<0.001$)、Hb($p<0.001$)、CCI($p<0.001$)、収縮期血圧($p<0.001$)、拡張期血圧($P=0.007$)喫煙($P=0.006$)、脳血管疾患($P=0.029$)、糖尿病:合併症あり($p<0.001$)となった。【結論】単腎でもCKD3b以降の進行に有意差を認めなかったが、尿蛋白/Cr比高値や腎摘後早期にCKD3bに進行する症例は、進行リスクが高い結果となった。

O-151

血清カリウム値レベルと透析導入前CKD患者の腎予後との関連

¹福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座, ²福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科学講座, ³岩手医科大学腎・高血圧内科, ⁴福島県立医科大学生活習慣病・慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座

小田 朗¹, 田中 健一¹, 齋藤 浩孝¹, 岩崎 剛史¹, 渡辺 秀平¹, 中島 彩¹, 青柳 佳子¹, 菅野 真理¹, 鳥袋 充生², 旭浩一³, 渡辺 毅⁴, 風間 順一郎¹

【目的】透析導入前CKD患者における血清カリウム値レベルと腎予後との関連を明らかにする。【方法】CKD患者コホート1351例を対象に血清カリウム値と腎イベントとの関連について、生存分析にて検討した。腎イベントは末期腎不全またはベースラインからの血清クレアチニン倍化とした。【結果】コホート全体では血清カリウム値の中央値は4.4 (4.1-4.7) mmol/Lであり、CKDステージ進展とともに血清カリウム値は有意に上昇した (G1+2: 4.2 (4.0-4.5) mmol/L, G3a: 4.4 (4.1-4.6) mmol/L, G3b: 4.5 (4.2-4.8) mmol/L, G4+5: 4.7 (4.3-5.0) mmol/L, $P < 0.01$)。血清カリウム値レベルにより患者を3群に分け (-4.1, 4.2-4.7, 4.8-), 4.2-4.7 mmol/LをReferenceとしてCox比例ハザード法を用いて解析を行ったところ、年齢、性別、心血管疾患の既往、糖尿病、高血圧、eGFR、尿蛋白、Na-Cl \leq 32, AlbおよびHbによる調整下、血清カリウム値4.8 mmol/L以上と腎イベントに有意な関連を認めた (HR 1.74, 95%CI 1.08-2.79, $P = 0.02$)。【結語】透析導入前CKD患者における血清カリウム値4.8 mmol/L以上と腎イベントに有意な関連を認めた。

O-152

CKD合併の高尿酸血症患者におけるトピロキソスタットの尿蛋白低下作用の検討

岡崎市民病院腎臓内科

小島 昌泰, 柴田 克晃, 近藤 里佐子, 越川 佳樹, 志貴 知彦, 宮地 博子, 朝田 啓明

【背景】選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるトピロキソスタット (Top) は尿酸低下作用だけでなく尿蛋白抑制・腎保護効果が示されているが未だ十分な検討は行われていない。【方法】当院外来通院中のCKD合併高尿酸血症患者においてTopを内服された患者のうち、除外基準を省いた202人を対象に投与開始3, 6, 9, 12か月後の尿蛋白排泄量、推算糸球体濾過量 (eGFR)、血清尿酸値について前向き観察研究を行った。また年齢、eGFR、ベースラインの尿蛋白排泄量、Top投与量、糖尿病合併の有無、CKD原疾患により層別解析を行った。【結果】男性136名、女性66名、平均年齢66.4 \pm 14.1歳。全患者での解析で3か月後の尿蛋白量は平均0.33 g/gCre低下を認めた ($p < 0.01$)。尿蛋白排泄量別の層別解析において尿蛋白1 g/gcre以上の群 ($n = 114$) で投与開始3, 6, 9, 12か月後の尿蛋白排泄量はそれぞれ平均0.62 g/gCre, 0.43 g/gCre, 0.50 g/gCre, 0.41 g/gCreと低下を認めた ($p < 0.01$, $p = 0.01$, $p = 0.02$, $p = 0.02$)。また糖尿病の有無に関わらず、3か月後において蛋白尿低下を認め、腎硬化症のみの解析では全ての期間において尿蛋白排泄低下を認めた ($p < 0.01$)。【考察】尿蛋白抑制作用は蛋白尿多量群において有効である可能性が示唆された。腎硬化症においてはより顕著に効果的であることが示された。

O-153

CKD患者における血漿presepsin (soluble CD14 subtype) の評価法の検討

¹日本医科大学リウマチ膠原病内科, ²帝京大学大学院公衆衛生学研究所, ³帝京大学ちば総合医療センター第三内科, ⁴東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科

小林 政司¹, 天野 方一², 寺脇 博之³, 川口 良人⁴

【背景】高齢CKD患者の細菌感染症は生命予後に影響を及ぼす要因である。presepsin (soluble CD14 subtype) は敗血症の早期診断に対する有用性が指摘されているが、腎機能低下に伴い血漿presepsin値は上昇するため、CKD患者におけるpresepsinの評価は複雑である。本研究では高齢CKD患者における腎機能と血漿presepsinとの関連について検討した。【方法】2015年~2016年に神奈川県立汐見台病院に通院する炎症反応を認めない (hs-CRP < 0.1 mg/dl) 高齢者170名 (77.7歳 [72.0-85.0]) を対象とした。CKDステージはeGFRcysおよびeGFRcysを用いて評価した。血漿presepsinは化学発光酵素免疫測定法で測定した。【結果】eGFRcys: 45.4 \pm 23.5, eGFRcys: 51.8 \pm 28.1 (ml/min/1.73 m²) であった。CKDの進行に伴い血漿presepsin値の上昇を認めた [CKD G1-2 (N: 68): 102 (91-125), CKD G3 (N: 39): 133 (111-174), CKD G4-5 (N: 46): 361 (273-576), CKD5D (N: 17): 1678 \pm 751 (各pg/ml, $P < 0.001$)]。非透析CKD患者におけるeGFRに基づく推算血漿presepsin値は、推算血漿presepsin値 = 3240X eGFRcys - 0.807 ($R^2 = 0.698$, $P < 0.001$)、または = 3247X eGFRcys - 0.78 ($R^2 = 0.73$, $P < 0.001$) であった。【考察】高齢CKD患者における血漿presepsin値はeGFRcysとeGFRcysに対して指数相関を認めた。presepsinの評価はCKD G3-5に低下した患者では慎重でなくてはならない。

O-154

糸球体肥大による二次性巢状分節性糸球体硬化症の発症閾値の検討

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学

座間 味 亮, 古波 蔵 健太郎, 山里 正演, 石田 明夫, 大屋 祐輔

【目的】糸球体肥大はネフロン数減少に対する代償反応であるが、過度な肥大は足細胞剥離に起因する二次性巢状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の原因となり腎機能障害の進展に寄与する。しかし代償範囲を越える糸球体径の閾値は明らかでない。本研究ではCKD患者における糸球体径とFSGS病変の関連について検討した。【方法】対象は当院で2016年から2017年に腎生検を施行した患者で、半月体形成性腎炎や原発性FSGSなどを除外した78人。腎生検標本で糸球体径を評価し、FSGS病変との関連を検討した。【結果】対象者の年齢、血圧、BMI、eGFRの中央値はそれぞれ53歳、122/70 mmHg、25.2 kg/m²、65.3 ml/min/1.73 m²であった。糸球体最大径の第1~4四分位群において、FSGS病変を持つ割合はそれぞれ0%, 20.0%, 15.0%, 47.4%であった。多変量解析を行った結果、糸球体最大径第4四分位群 (234 μ m以上) は、年齢、性別、収縮期血圧、BMI、eGFR、糖尿病の有無、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬の有無とは独立して有意にFSGS病変と関連した。FSGS病変と糸球体最大径の関連をみたROC曲線において、AUCは0.76であり、Youden Indexに基づいて決定した糸球体最大径のカットオフ値は230 μ mであった。【結語】CKD患者において230 μ m以上の糸球体肥大はFSGS病変形成に関連する可能性が示唆された。

O-155

炭酸ランタンが血液透析患者の栄養状態へ与える影響の検討

¹昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門, ²昭和大学横浜市北部病院内科, ³東海大学医学部腎内分泌代謝内科, ⁴福岡腎臓内科クリニック

濱田 透真¹, 溝渕 正英¹, 緒方 浩顕², 深川 雅史³, 平方 秀樹⁴, 秋澤 忠男¹

【目的】炭酸ランタンが炭酸カルシウムと比較して、栄養状態にどのような影響を与えるかを検討した。【対象】LANDMARK試験に登録された血液透析患者【方法】LANDMARK試験参加症例 ($n = 2309$) を対象に、炭酸ランタン群、炭酸カルシウム群において、栄養状態の指標であるAlb, Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) の変化を検討した。【結果】解析対象は2135名、炭酸ランタン群1063名 (男性59.5%, 年齢68.4 \pm 9.7歳)、炭酸カルシウム群1072名 (男性59.5%, 年齢68.4 \pm 9.5歳) であった。両群とも3年時点から開始時と比較しAlb, GNRIは有意に低下していた (いずれも $p < 0.05$)。開始時にGNRIが91.2以上で、3年時点で91.2を下回った症例は炭酸ランタン群で42.7%, 炭酸カルシウム群で42.9%であった ($p = 0.99$)。【結語】血液透析患者において、炭酸ランタンは炭酸カルシウムと比較して、栄養状態に与える影響に差を認めなかった。

O-156

SGLT2阻害薬の腎保護効果におけるケトン体の役割の解明

¹滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科, ²京都大学大学院医学研究科腎臓内科, ³Boehringer Ingelheim International GmbH 富田 一聖¹, 久米 真司¹, Michael Mark³, 柳田 素子², 荒木 信一¹, 前川 聡¹

糖尿病性腎臓病に対するSGLT2阻害薬の腎保護機構の一つにケトン体上昇関与が示唆されているが、その詳細は解明されていない。本研究では、動脈硬化起因性2型糖尿病モデル (HFD-ApoE-KOマウス) の腎病変に対するEmpagliflozin (Empa) の腎保護効果におけるケトン体上昇の役割を検証した。Empa投与は血中ケトン体上昇をもたらした。HFD-ApoE-KOマウス腎での線維化、炎症、細胞死を改善したが、ケトン体合成の律速酵素Hmgcs2との二重欠損マウスでは、その腎保護効果が消失した。またHFD-ApoE-KOマウス腎では、糖尿病に伴う尿管障害に寄与するmTORC1の異常活性化が確認されたが、このmTORC1の異常活性化はEmpa投与により改善した。次に、mTORC1活性を抑制するTSC1の近位尿管特異的欠損マウスを製し、近位尿管でmTORC1が恒常的に活性化する遺伝子改変マウスを製したところ、同マウスにおいて有意な腎肥大と腎障害が確認され、これらの腎病変も全てEmpa投与により改善した。SGLT2阻害薬が糖尿病を伴う動脈硬化による腎障害を抑制しうることを、その腎保護機構にはケトン体上昇を介した腎内mTORC1活性の抑制が寄与することが明らかとなった。

O-157

PROTECTIVE EFFECT OF AN SGLT2 INHIBITOR ON ER STRESS THROUGH REDUCTION OF ECTOPIC LIPID DEPOSITION IN RENAL TUBULES IN OBESE MICE

鳥取大学医学部付属病院

高田 知朗, 細川 幸志朗, 小川 将也, 伊田 絢美, 前 ゆかり, 山本 真理絵, 井山 拓治, 福田 佐登子, 磯本 一

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a major health issue closely related to metabolic syndrome. Although a potential link between ectopic lipid-induced ER stress and the progression of CKD has been suggested, the underlying mechanism has not yet been fully elucidated. SGLT2 inhibitors have been reported to be effective in reducing fat accumulation. However the effect on lipid-associated kidney disease remains unclear. The aim of this study was to investigate the role of ectopic lipid and ER stress in the development of CKD, and evaluate the efficacy of an SGLT2 inhibitor. **Method:** FLS-ob/ob mice, a model closely imitate the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis, were treated with vehicle or an SGLT2 inhibitor, Ipragliflozin for 12 weeks. Metabolic characteristics, histology of the kidney, ER stress and apoptotic signals were evaluated. **Results:** Ipragliflozin significantly reduced the serum triglyceride level. Ectopic lipid deposition in renal tubules was prevented by Ipragliflozin, accompanied by reduced interstitial fibrosis. Both GRP78, a master regulator of ER stress, and CHOP, a downstream mediator of ER stress, were significantly down-regulated in mice treated with Ipragliflozin. **Conclusion:** Ipragliflozin improved the pathogenesis of CKD by reducing ER stress through preventing ectopic lipid deposition in the kidney. SGLT2 inhibitors may have therapeutic effect on lipid-associated kidney disease.

O-158

腸管 NAMPT-NAD⁺合成系はインクレチン合成調節により糖代謝を制御する¹慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科, ²ワシントン大学医学部内科山口 慎太郎¹, 永久 太一¹, 小杉 将太郎¹, 宇都 飛鳥¹, 宮下 和季¹, 吉野 純², 入江 潤一郎¹, 伊藤 裕¹

【目的】哺乳類 NAD⁺合成系の鍵酵素である NAMPT は環境・栄養状態に応答することで NAD⁺量を調節し、多彩な局面で重要な役割を果たす。我々は脂肪組織 NAMPT-NAD⁺合成系が、インスリン抵抗性やエネルギー代謝を制御することを報告した (Yamaguchi et al. PNAS 2019)。近年、高脂肪食に伴うインスリン抵抗性発症過程で腸管の変化が最も早期に生じることを見出し、本研究では腸管 NAMPT-NAD⁺合成系の糖代謝における役割を検討する。**【結果・考察】**C57BL/6J マウスに高脂肪食を 8 週間負荷し、腸管 *Nampt* を qRT-PCR で検討したところ、通常食と比し、小腸 *Nampt* が有意に低下した。そこで、腸管 *Nampt* 低下の糖代謝における意義を検討すべく、腸管特異的 *Nampt* ノックアウトマウス (KO) を作成した。KO では対照群と比し、摂餌量・体重に有意な差はなかった。腹腔内糖負荷試験では 2 群間で有意差を認めない一方、経口糖負荷試験では KO で血糖曲線下面積の増悪 (対照群 = 31460.8 ± 796.8; KO = 36615.7 ± 976.1 mg/dl * min; p < 0.01) を呈した。KO では、インクレチン合成に関与する回腸 *Proglucagon* が低下した。以上より、腸管 NAMPT-NAD⁺合成系のインクレチン合成調節による糖代謝制御の可能性が示唆され、腸管 NAD⁺量回復という新たな糖尿病発症予防が期待される。

O-159

NAD 代謝物と NNMT (Nicotinamide N-methyl transferase) の慢性腎臓病における病態意義

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

高橋 利奈, 神田 武志, 水口 斉, 浦井 秀徳, 伊藤 智章, 黒河内 新, 長谷川 一宏, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕

【目的】加齢で低下する NAD は糖尿病等の老化関連疾患の発症に関与する。NNMT は NAM (nicotinamide) を基質とする NAD 代謝酵素で肝線維化に関与する我々は報告した。本研究では腎線維化モデルマウス及び CKD 患者における NAD 代謝物を測定し、NNMT 欠損マウスを用い腎線維化における意義を検討した。**【結果】**5/6 腎摘ラット、UUO マウスの腎臓では NNMT 発現が上昇し、尿細管細胞に強く発現した。NNMT 発現上昇に伴い、腎組織中の NNMT 上流物質 NAD、NMN (nicotinamide mononucleotide)、NAM は低下し、下流の NAD 最終代謝物である 2py、4py は有意に増加した。UUO 施行後の NNMT 欠損マウスは野生型に比べ、線維化関連遺伝子 (col3a1, col4a1, TGF-β, CTGF) が低下し、尿細管間質の線維化が抑制された。ヒト検体でも血中 NAD 代謝物は CKD stage 進行に伴い、NNMT 上流物質 NMN、NAM は低下、下流物質 2py、4py は上昇を認め、特に NAM は BMI、HbA1c を考慮しても eGFR が独立した説明変数であった (139 例)。ヒト CKD 腎組織では腎線維化領域に NNMT は強く発現し、NNMT 発現と線維化面積は正に相関した (19 例)。**【結論】**CKD 進行において NNMT を中心とした NAD 代謝排泄経路の亢進があり、NNMT 発現上昇は腎線維化に関与することから、NNMT 活性の抑制は CKD 進展抑制の新規治療標的になり得ると考えられた。

O-160

腎修復を制御する微小環境、三次リンパ組織における細胞間相互作用の解明

¹京都大学腎臓内科学, ²京都大学 MIC TMKP, ³理化学研究所 好川 貴久¹, 小緑 翔太¹, 小口 綾貴子¹, 細井 健史², 佐藤 有紀¹, 村川 泰裕³, 柳田 素子¹

【背景】高齢個体では AKI 後に腎三次リンパ組織 (TLT) が形成され、炎症が遷延することで修復が遅延するが、その形成メカニズムは不明である。**【目的】**腎実質細胞、血球、血漿のいずれかの加齢が TLT 形成に寄与するか、また、TLT 形成腎における細胞間相互作用を明らかにすることを目的とした。**【方法】**高齢マウスを並体結合した若齢個体に腎虚血再灌流障害を惹起し、TLT の有無とその構成細胞群を解析した。さらに TLT 形成腎の 1 細胞解析 (single nucleus RNA-seq) を行い、構成細胞の細胞間相互作用を解析した。**【結果】**高齢個体を並体結合した若齢個体の障害腎では TLT が形成される一方、若齢個体どうしの並体結合や、成熟リンパ球を欠く高齢 Rag2 欠損マウスと若齢個体の並体結合では TLT が形成されなかった。この結果から TLT 形成に加齢リンパ球が必要であることが示された。また、TLT 形成腎の 1 細胞解析で近位尿細管に炎症性形質を獲得した新規集団を認め、ligand receptor 解析では、この炎症性近位尿細管と、TLT の主要構成細胞である線維芽細胞および血球の細胞間相互作用が示唆された。**【考察】**TLT に対する治療標的として加齢リンパ球および炎症性近位尿細管をとりまく細胞間相互作用が注目される。

O-161

糖尿病性腎臓病を調整するマイクロ RNA の解析
自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科
石井 洋輝, 平井 啓之, 森下 義幸

【目的】糖尿病性腎臓病 (DKD) を調節するマイクロ RNA (miR) の検討は未だ十分でない。本研究は DKD を調整する miR を解析しバイオマーカーおよび新規遺伝子治療法への応用を目的とした。**【方法】**2 種類の DKD マウス (AKITA, db/db) の腎でコントロールマウスと比較し発現変化する miR をマイクロアレイ法で網羅的に選出し qRT-PCR 法で確認した。次に選出した miR の血清発現を健常人 (20 例)、DKD 患者 (20 例)、DKD 以外の腎疾患患者 (50 例) において qRT-PCR 法で比較し、DKD のバイオマーカーとなる miR を同定した。腎疾患は全例腎生検で診断した。さらに DKD のバイオマーカーとなる miR の mimic (3.5 nmol) を db/db マウスに polyethylenimine nanoparticles (PEI-NPs) をキャリアーとし、週 1 回 10-19 週齢まで尾静脈投与し DKD 治療効果を検討した。**【結果】**AKITA と db/db マウス腎で共通変化した 13 種類の miR の中で、DKD 患者血清で特異的に低下する miR-181b-5p と上昇する miR-125b-5p を同定した。さらに db/db マウスへの miR-181b-5p-mimic-PEI-NPs の投与により腎で miR-181b-5p が過剰発現 (3 倍以上) され、遺伝子 238 種の 4 倍以上の変化が誘導され、アルブミン尿減少、腎組織改善など有意に DKD が改善した。**【結論】**DKD のバイオマーカーとなる 2 種類の miR (miR-125b-5p, miR-181b-5p) を同定した。そのうち 1 種類 (miR-181b-5p) は DKD の新規遺伝子治療法となる。

O-162

マクロファージにおける ACE の発現誘導と糖尿病性腎臓病における役割

¹九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, ²奈良県立医科大学腎臓内科学富田 佳吾¹, 江里口 雅裕², 鳥巢 久美子¹, 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景】以前我々は糖尿病性腎臓病 (DKD) において血管内皮細胞よりも近位尿細管上皮細胞のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が病態進行に寄与することを報告した。DKD における Mφ の ACE の発現や影響は不明である。**【方法】**マウス Mφ 細胞 (Raw 264.7) に ACE を過剰発現しサイトカイン放出および遊走能を評価した。全身に ACE を欠損する一方で Mφ に ACE を過剰発現させた ACE10/10 マウスにストレプトゾシンを投与して糖尿病を惹起し 6 か月後にアルブミン尿および腎組織変化などを解析した。**【結果】**糖尿病マウスの末梢血単球や腹腔 Mφ では ACE mRNA 発現が増加していた。ACE を過剰発現した Mφ は LPS 刺激により IL-6 分泌および NO の産生が増加した。また高糖濃度の条件下で LPS 刺激により遊走能は亢進した。ACE10/10 糖尿病マウスは血管内皮細胞や近位尿細管上皮細胞の ACE を欠損しているにも関わらず、野生型糖尿病マウスと同程度のアルブミン尿および間質の線維化を示した。**【結論】**糖尿病では Mφ の ACE の発現が亢進する結果 Mφ が活性化し、DKD を増悪させる可能性が示唆された。

O-163

人工知能 (AI) による腎病理蛍光画像からの糖尿病性腎症の判別に関する検討

岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科

喜多村 真治, 高橋 謙作, 福島 和彦, 辻 憲二, 和田 淳

【背景】新たな社会として society5.0 が提唱され, AI 画像診断も更に発展することが期待される。【目的】今回我々は, 判断困難な蛍光画像からの糖尿病性腎症の診断が AI にて判別できるかを検討した。【方法】当院倫理委員会承認後, 2012 年から 2018 年まで当院で腎生検を行った患者 885 例の内, 臨床経過, 病理診断にて糖尿病性腎症と診断した 31 症例と 2018 年度の糖尿病性腎症以外と診断した 52 症例より腎生検蛍光画像 (IgG, IgA, IgM, C3, Clq, フィブリノーゲンの 6 画像) を用いてディープラーニングによる教師有り学習を行い, テスト画像にて正解率等を算出した。また, テスト画像を用いて当院所属の腎臓専門医 5 名からの正解率等を算出した。【結果】プログラムは 419 通り作成した。過学習など少なく, エラー率が減少したプログラムの中で, 評価を行った 39 個のプログラムでは正解率 83.28 ± 11.64%, 適合率 80.56 ± 21.83%, 再現率 79.87 ± 15.65% であった。正解率, 適合率, 再現率とも 100% のプログラムは 5 通り作成できた。一方, 腎臓専門医のテスト画像での診断率は, 正解率 67.50 ± 6.12%, 適合率 62.62 ± 3.85%, 再現率 67.26 ± 9.96% であった。【結語】ディープラーニングにより蛍光画像のみでも糖尿病性腎症を判別できる可能性が示唆された。

O-164

腎うっ血における腎障害と血小板由来成長因子受容体との関連

¹東北医科薬科大学腎臓内科学, ²東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌内科学分野松木 琢磨¹, 廣瀬 卓男¹, 島田 佐登志², 高橋 知香¹, 森 建文¹

【背景】中心静脈圧の上昇と腎障害の関係性が最近注目されている。我々は新規腎うっ血ラットモデルを作製し, 特にペリサイト-筋線維芽細胞転換 (PMT) に関連する血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の発現が顕著に亢進していることを報告した。今回, イマチニブを用いて我々の腎うっ血モデルにおける尿管間質障害進展抑制効果を多面的に検討した。【方法】9 週齢の SD ラットの左右腎静脈間で中心静脈を結紮し, 術後 3 日目に左右腎臓を摘出した。生理学的, 生化学的, 分子生物学的, 組織学的な評価を行った。またうっ血による直血管周囲の構造変化を μ CT, 低真空走査電子顕微鏡 (LV-SEM) により観察した。【結果】イマチニブにより, 有意に左腎臓 (うっ血側) の重量増加が抑制され, 組織学的には特に直血管周囲で腎障害, 線維化マーカーの上昇が抑制されていた。分子生物学的分析においてもこれに対し支持的な結果が得られた。 μ CT, LV-SEM を用いた解析では, 直血管の拡張やそれを取り囲むペリサイトの脱落は, イマチニブ投与群でも変わらず認められた。【結論】PDGFR 経路阻害は, 腎うっ血に伴う間質線維化に対する新規治療ターゲットとなりうる。

O-165

DNA 損傷に伴う腎糸球体係蹄内皮細胞からの VI 型膠原繊維分泌機序の解明

¹金沢医科大学病院腎臓内科学, ²生化学 1藤井 愛¹, 藤本 圭司¹, 足立 浩樹¹, 古市 賢吾¹, 岩淵 邦芳², 砂谷 優美², 横山 仁¹

【背景】これまで慢性移植腎症における糸球体内皮細胞の DNA 損傷と糸球体内皮下コラーゲン VI (COL6) 蓄積との関連を見出したが, COL6 分泌の詳細な機序は不明である。【方法】ヒト糸球体内皮細胞 (HRGEC) にマイトマイシン C (MMC) 処理による二重鎖 DNA 障害を惹起し, その DNA 損傷時のシグナル伝達における中心的な役割を果たすキナーゼ (ATM, ATR, DNA-PK) に対する特異的な阻害剤 (それぞれ KU55933, VE-821, Nu7441) および輸送蛋白である Annexin A2 (ANXA2) の siRNA ノックダウンによる COL6 分泌への影響を検討した。【結果】MMC 処理による HRGEC からの COL6 分泌は, ATR 阻害群のみで低下した (2 h, 40.1 ± 23.5 versus 59.0 ± 23.2%, $p < 0.01$; 24 h, 18.8 ± 23.6 versus 56.3 ± 16.5%, $p < 0.001$)。また, ANXA2 ノックダウン群においても同様に COL6 分泌が低下した (6 h, 34.5 ± 12.7 versus 60.7 ± 16.0%, $p = 0.02$; 24 h, 22.9 ± 4.4 versus 50.9 ± 8.1%, $p = 0.012$)。【結論】DNA 損傷時のシグナル伝達キナーゼ ATR および輸送蛋白 ANXA2 を介した COL6 分泌機序の解明は, 新たな糸球体線維化の治療につながることを期待される。

O-166

糖尿病性腎症に生じたメタボリックメモリー関連遺伝子の DNA メチル化異常

¹国際医療福祉大学薬理学, ²虎の門病院腎センター, ³東京大学先端科学技術研究センター臨床エビジェネティクス
丸茂 丈史¹, 星野 純一², 山内 真之², 乳原 善文², 河原崎和歌子³, 西本 光宏³, 鮎澤 信宏³, 広浜 大五郎³, 藤田 敏郎³

【背景】糖尿病早期の管理状態が合併症の進展に関わるというメタボリックメモリーを報告した EDIC 研究では, 白血球に DNA メチル化異常が持続することが示されたが腎臓の検討は不十分である。【方法】組織学的に糖尿病性腎症変化が認められた生検検体と, 腎がんのために摘出した腎臓の正常部位から, 近位尿管管を分取し DNA メチル化を比較した。Infinium EPIC methylation キットで網羅的に解析し, パイロシークエンス法と定量的 COBRA 法で検証した。mRNA 変化は Nephroseq から入手した。【結果】正常 9, 糖尿病 11 例を比較し FDR 0.25 未満の DNA メチル化変化を 9688 カ所に見出した。個別検討で基底膜分子 COL4A2 および酸化的ストレスに関わる TXNIP が正常と比較し 20% および 39% と大きく脱メチル化していることが明らかになった。これら遺伝子の mRNA は腎症で発現が上昇しており, メチル化異常が発現上昇を持続させると考えられた。【結論】メタボリックメモリーに関わりうる線維化・酸化的ストレスの遺伝子にメチル化異常が生じていることがヒト腎臓で明らかになった。メチル化異常の成立機序は腎症進行の有力な治療標的になると考えられる。

O-167

腎低酸素バイオマーカーとしての尿中 L 型脂肪酸結合タンパク (L-FABP) の可能性

¹聖マリアンナ医科大学, ²明治大学電気電子生命学科, ³JCHO 東京高輪病院田邊 淳¹, 小野 弓絵², 中林 実輝², 菅谷 健¹, 大畑 敬一¹, 市川 大介¹, 星野 誠子¹, 木村 健二郎³, 柴垣 有吾¹, 池森 敦子¹

【緒言】腎臓の低酸素は, 糖尿病性腎臓病 (DKD) の悪化因子であることから, 腎低酸素程度を簡便にモニタリングできるマーカー開発が求められている。本研究では, 近赤外光による拡散相関分光法により腎臓内の微小循環血流を直接測定するシステムを使用し, DKD 進行の独立した危険因子である尿中 L-FABP の腎低酸素マーカーとしての可能性を検討した。【方法】2 型糖尿病における DKD モデルとして 2 型糖尿病モデルラット (SDT fatty rat), コントロールとして SD rat を用いた。24 週齢時に採尿し, 尿中 L-FABP を測定した。その後開腹し, 左腎表面より近赤外光を腎臓内へ照射し, 腎皮髄境界部血流を測定した (微小血管血流指数 (BFI) を算出)。腎間質炎症・線維化程度, HIF-1 α 発現を評価した。【結果】SDT fatty rat では, SD rat と比較し, 有意な尿中 L-FABP 増加, 炎症・間質線維化, 腎 HIF-1 α 発現増加, 腎内微小循環血流 (BFI) の低下を認めた。尿中 L-FABP は, 腎 HIF-1 α 蛋白発現や腎 BFI と有意な相関を示し, BFI は, 腎炎症・線維化および腎 HIF-1 α 蛋白発現と有意な相関を認めた。【結論】尿中 L-FABP は, 腎低酸素バイオマーカーとして DKD 診療に有用である可能性が示された。

O-168

骨形成因子 4 (BMP4) はメサンギウム細胞のミトコンドリア障害を惹起する

徳島大学腎臓内科

田蒔 昌憲, 小野 広幸, 西村 賢二, 柴田 恵理子, 上田 紗代, 越智 ありさ, 富永 辰也, 長井 幸二郎, 安部 秀斉

【目的】糖尿病性腎症増悪因子として腎ミトコンドリア機能低下が着目されている。ミトコンドリアの質・量の維持にはミトコンドリア生合成・マイトファジーで制御されるターンオーバーが重要である。糖尿病性腎症において細胞外基質増加を惹起する骨形成因子 4 (BMP4) は脂肪細胞ミトコンドリア障害を惹起するが, 腎臓における意義は未解明であるので解析した。【方法】ストレプトゾチン誘発糖尿病マウス腎臓と, BMP4 0~15 ng/ml を添加した ICR マウス由来培養メサンギウム細胞において, ミトコンドリア障害マーカーを定量 PCR, ウェスタンブロット, ミトコンドリア膜電位, ATP 量, 酸素消費量で評価した。【成績】糖尿病マウス腎臓ではミトコンドリア生合成とマイトファジー関連シグナル発現がともに低下し, ミトコンドリア量も減少した。即ちターンオーバー障害が惹起されることが示唆された。BMP4 添加細胞では濃度依存的に糖尿病マウス腎臓と同様のミトコンドリアターンオーバー障害が惹起され, ミトコンドリア膜電位, ATP 量, 酸素消費量も低下した。【結論】BMP4 は培養メサンギウム細胞において糖尿病マウス腎臓と同様のミトコンドリア障害を惹起した。

O-169

NMNの糖尿病性腎症への投与はNAD産生酵素Nmnat1を長期に発現維持する

慶應義塾大学

安田 格, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕

【目的】我々は、NAD (ニコチナミドアデニンジヌクレオチド) 前駆体のNMN (ニコチナミドモノヌクレオチド) 投与による糖尿病性腎症におけるアルブミン尿減少効果を昨年示した(JSN, ASN 2019口演)。今回その病態抑制機序の詳細を新たに解析した。NAD代謝Salvage経路ではNamp1, Nmnat, Sirt1により、それぞれNAM (ニコチナミド)→NMN, NMN→NAD, NAD→NAMの変化が媒介される。【方法】2型糖尿病モデルのdb/db (対照:db/m)にNMN 500 mg/kg/day (NMN500群)を8~10週齢の14日間の短期腹腔内投与 (対照:生食)を行ない、投与終了直後 (10週齢)と24週齢でNAD代謝産物の濃度測定とNAD産生酵素の発現量を解析した【結果】24週齢ではNMN500群でdb/db群に対し、腎NADが増加した。一方で、それ以外のsalvage経路NAD代謝産物であるNAM (ニコチナミド)、NMNは低下した。NAD産生にかかわる3酵素Namp1, Nmnat, Sirt1を検討した所、db/db群でdb/m群よりも低下した3酵素のいずれもNMN500群では回復した。NmnatはNmnat1, 2, 3の3アイソフォームがあるが、特にNmnat1の長期維持効果が顕著であった。また、Sirt1の下流であるアセチル化NF- κ B (p65)も腎全域で減少し、Nmnat1-NADの維持によるSirt1活性化が示唆された。以上より、NMN-Nmnat1-NAD-Sirt1の活性化サイクルを見出した。【結論】NMN短期投与腎保護作用はNmnat1による寄与が大きい事が示唆された。

O-170

NAD前駆体NMNトランスポーターは糖尿病性腎症の遠位尿管管で発現亢進を来す

慶應義塾大学

安田 格, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕

【目的】NAD (ニコチナミドアデニンジヌクレオチド) 前駆体のニコチナミドモノヌクレオチド (NMN) の取り込み受容体Slc12a8の腎、糖尿病における腎臓での動態やその意義はこれまで未解明であり、今回新たに解析した。【方法】2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスとコントロールのdb/mマウスを24週齢時点で評価した。採取した腎臓でSlc12a8の免疫組織化学染色 (IHC) を施行した。同時に、血清・尿・腎のNAD代謝産物をHPLCにて測定し、染色との相関を検討した。【結果】24週齢db/dbで、db/mと比べNAD尿中排泄 (尿NAD/Cr) が上昇していることを新たに解明した。一方、腎局所NAD濃度は両群で同等であることより、糖尿病性腎症早期では、A. 腎における代償的NMN産生亢進、B. 前駆体のNMNの腎局所への取り込みが増加する2つの機序が考えられた。AはNMN産生酵素の上昇が見られなかったため、Bを更に検討した。マウスSlc12a8は糸球体ポドサイトに弱く、遠位尿管管に強く発現が見られた。またapical sideに弱く、basolateral sideに強いPolarityを発見した。発現量はdb/dbで優位に上昇した。以上よりBの可能性、すなわち遠位尿管管細胞でのNMNの取り込みの増加の重要性を新たに同定した。【結論】糖尿病性では腎臓において、尿中NAD喪失に対する代償的な遠位尿管管Slc12a8発現増加を認める。

O-171

糖尿病においてメサンギウム細胞との細胞連関がポドサイトの正常な小胞体関連分解を阻害し腎症を進展させる

熊本大学腎臓内科

藤本 大介, 桑原 孝成, 秦 雄介, 梅本 周朗, 神吉 智子, 西口 佳彦, 水本 輝彦, 早田 学, 泉 裕一郎, 柿添 豊, 向山 政志

【背景】糖尿病性腎臓病ではメサンギウム病変とポドサイト (Podo) 傷害は必須で、病態進展に両細胞の連関の存在が示唆される。またDMマウス糸球体microarrayのクラスター解析によりERストレスの関与が示唆されるが、Podo傷害との関連は不明である。【方法】高糖濃度下メサンギウム細胞培養上清 (MC-sup) 刺激のPodoへの影響、及び小胞体関連分解 (ERAD) 阻害薬 (ERADi) がPodoに与える影響を評価した。【結果】培養PodoへのMC-sup刺激は、DerlinやXBP1などのERAD因子の発現を抑制、アポトーシスを誘導した。一連の結果は低糖濃度と比較して高糖濃度条件下MC-supで増強した。PodoへのERADi投与はMC-sup刺激と同様の反応を再現した。db/dbマウスへのERADi投与で、糸球体のネフリン及びDerlin-2の発現が低下しアルブミン尿が増悪した。またMafB-GFPマウス糸球体からソートしたPodoのネフリン酸化がERADiにより抑制された。【考察】近年、Podo機能におけるERAD経路の重要性が報告されている。今回の結果から、高糖濃度条件下に暴露されたMCとのクロストークがPodoの正常なERADプロセスを阻害し、ネフリンの正常なリ酸化を阻害することで腎症を悪化させる可能性がある。

O-172

糖尿病性腎臓病患者におけるボウマン嚢壁側上皮細胞の組織学的検討

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

川口 隆久, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕

【背景】我々は昨年、糖尿病におけるボウマン嚢壁側上皮細胞 (PEC) の肥大および空胞変性の存在を、培養PECおよび糖尿病モデルマウスで報告した。しかし、糖尿病患者におけるPECの変化は不明であり、今回検討した。【方法】当院で施行した腎生検症例のうち、糖尿病性腎臓病と診断した10症例を検討した。コントロールとして、糸球体病変の認められない9症例を設定した。それぞれの群において、臨床的および病理学的特徴を比較した。【結果】コントロール群と糖尿病群の比較では、PEC面積は糖尿病群で有意に増加を認め、空胞変性を起こしているPEC (空胞PEC) の割合は糖尿病群で多い傾向を認めた。糖尿病性腎症の病理分類 (RPS分類) におけるclass II群とclass III群の比較では、PEC面積は両者で差を認めなかったが、空胞PECの割合は糖尿病class II群で多い傾向を認めた。なお、糖尿病患者において、PEC面積と空胞PECの割合は、いずれも、年齢・血清クレアチニン濃度・尿蛋白との相関は認めなかった。【結論】糖尿病患者のPECは、コントロール患者と比較して、肥大および空胞変性を認めた。空胞PECはclass II群で増加し、class III群で減少していることより、空胞PECは比較的初期の糖尿病で認められ、病態の進行に伴い、脱落または修復されて減少している可能性が示唆された。

O-173

同一摂取カロリーでラードとスクロースの比率を高めた場合の非肥満糖尿病マウスの血糖動態と腎傷害発現

¹藤田医科大学疾患モデル教育研究センター、²鈴鹿医療科学大学医療栄養学科、³藤田医科大学形態細胞機能解析学吉村 文¹, 山口 太美雄², 釘田 雅則¹, 熊本 海生航¹, 塩竈 和也³, 荻津 直通², 三浦 俊宏², 米田 操², 長村 洋一², 長尾 静子¹

わが国では脂質および糖質の摂取割合が増加する一方、総摂取カロリー量は減少している。しかし2型糖尿病と糖尿病性腎臓病の患者数は増加している。これまで高脂肪食や高糖質食の影響が検討されてきたが、群間の総摂取カロリー量や体重を同一とした比較は殆ど行われていない。我々は、エネルギー含有量と摂餌量をAIN93M標準飼料群 (CONT群) と同等とした、ラードに富み高脂質食群 (LARD群) とスクロースに富み摂取群 (SUCROSE群) を設定し、血糖動態や腎組織形態に及ぼす影響を、非肥満ストレプトゾトン誘発糖尿病マウスで検討した。空腹時血糖および糖負荷後120分値はLARD群においてSUCROSE群と比べて有意に増加したが、両群ともCONT群と差はみられなかった。腎組織では、脂肪空胞がCONT群と比較してSUCROSE群で増加し、LARD群で増加傾向がみられた。空胞部位はオートファジーマーカーであるLAMP1陽性を示し、ライソゾーム不全腎傷害が示唆された。SUCROSE群において血糖値上昇がみられなかった一方で脂肪空胞が増加したのは、終末糖化産物の産生促進が関与する可能性が考察された。

O-174

糖尿病性腎症マウスモデルにおける腎限局低線量放射線照射の治療効果

¹防衛医科大学校腎臓内分泌内科、²防衛医科大学校免疫微生物学伊藤 誓悟¹, 中島 弘幸², 石切山 拓也², 中島 正裕², 山形 瑛¹, 今給黎 敏彦¹, 木下 学², 関 修司², 熊谷 裕生¹, 大島 直紀¹

【背景】糖尿病性腎症 (DN) は根本的治療法が存在しないことが臨床上の難題である。これまで我々は、DNにおいて、(1) 骨髄 (BM) 由来M ϕ の腎への浸潤と同M ϕ のToll-like Receptor 9 (TLR9) 発現・TNF- α 産生、(2) 腎固有 (Res) M ϕ の活性酸素 (ROS) 産生が増悪因子となる可能性を示してきた。更に、これらM ϕ は異なる放射線感受性を有し、肝ではNASHモデルにて放射線照射がBM-M ϕ 抑制を介して炎症病態を改善することを明らかにしており (Sci Rep2016)、腎においても、低線量放射線照射が腎炎モデルの生存率を改善した報告がある (JASN2008)。【目的】DNの実験的新規治療法として、腎に限局した低線量放射線照射を行い、その効果を腎M ϕ に着目し検討する。【方法】DNマウス (db/db) に1 Gy/週・8週間 (計8 Gy) で腎限局放射線照射を行い、腎症の改善効果、腎M ϕ のフェノタイプおよび機能変化を解析した。【結果】腎限局照射により血糖非依存性に尿アルブミン排泄の有意な減少および腎腫大の改善がみられた (腎機能、体重・末梢白血球に変化なし)。同時に腎浸潤白血球・腎TNF- α の有意な減少、BM-M ϕ のTLR9発現低下、Res-M ϕ のROS産生低下および食能亢進がみられた。【結論】腎への低線量放射線照射がDNの新規治療法となる可能性がある。

O-175

尿管間質障害における HSPA1L の意義
岡山大学大学院腎臓・糖尿病・内分泌内科
中司 敦子, 江口 潤, 和田 淳

【目的】 これまでに vaspin が肥満糖尿病の近位尿管細胞において小胞体ストレス・オートファジー不全や細胞死を抑制することを明らかにした。本研究では vaspin の相互作用分子として同定した HSPA1L の尿管間質障害における意義を検討する。【方法と結果】 培養近位尿管 (HK2) 細胞にアルブミン (BSA) を添加すると HSPA1L 蛋白の有意な減少を認め、プロテアソーム阻害剤により HSPA1L 減少は抑制された。また BSA による HSPA1L の細胞外分泌亢進を認め、vaspin は HSPA1L の細胞外分泌を抑制した。HK2 細胞に BSA を添加すると、HSPA1L 減少と同時に HIF1 α 蛋白が減少し、vaspin 添加や HSPA1L 過剰発現により HIF1 α 減少が抑制された。HSPA1L・HIF1 α 複合体形成を認め、HSPA1L は HIF1 α の安定化に関与する可能性が考えられた。次に、HSPA1L・lamp2 複合体形成を認めた。そして BSA による HSPA1L 減少に伴い lamp2 減少と p62 蓄積を認め、HSPA1L の過剰発現は、BSA による lamp2 減少と p62 蓄積を改善させた。また CCCP によるマイトファジー誘導時の p62 蓄積は、vaspin 添加や HSPA1L 発現により抑制され、HSPA1L によるオートファジー・マイトファジー促進が示唆された。【結論】 HSPA1L は近位尿管細胞を保護し、また低酸素・間質線維化を軽減すると考えられ、尿中アルブミン増加による HSPA1L 減少が尿管間質障害に関与することが示唆された。

O-176

インドキシル硫酸により誘発される脂肪組織炎症とその分子機構

¹熊本大学薬学部薬理学分野, ²東海大学腎内分泌代謝内科
中野 武大¹, 渡邊 博志¹, 田中 翔馬¹, 今福 匡史¹, 深川 雅史², 丸山 徹¹

【背景】 脂肪組織由来の炎症が CKD 進展のリスク因子として注目されているが、CKD 病態下における脂肪組織炎症の分子機構については不明な点が多い。これまで我々は、尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸 (IS) が尿管上皮細胞、血管内皮・平滑筋細胞並びに筋肉細胞の炎症を惹起することを報告した。本研究では、脂肪組織炎症における IS の関与について検討した。【方法】 5/6 腎摘 (Nx) マウスと脂肪細胞へ分化誘導した 3T3-L1 細胞を用いた。【結果】 5/6Nx マウスの脂肪組織では IS 蓄積に加え、白血球遊走能を有する MCP-1 発現上昇、マクロファージ浸潤、炎症性サイトカイン TNF- α 発現上昇が観察された。一方、AST-120 の投与によって脂肪組織への IS 蓄積抑制に伴い、上述した脂肪組織炎症は抑制された。分化誘導した 3T3-L1 細胞へ各種尿毒症物質を添加したところ、IS 添加時において MCP-1 発現の強い上昇が観察された。さらに、OAT 阻害剤や NADPH oxidase 阻害剤などを用いた検討により、IS は OAT/NADPH oxidase/ROS を介して MCP-1 発現上昇を促すことが明らかとなった。【結論】 CKD 時に蓄積する IS は脂肪組織の炎症を惹起することが示された。また、AST-120 の投与は IS が誘発する脂肪組織炎症に対して有用である可能性が示唆された。

O-177

オステオクリンは p38 MAPK のリン酸化抑制を介しアドリアマイシン腎症を改善する

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーション TMK プロジェクト, ³京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科, ⁴熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学分野
半田 貴也¹, 森 慶太², 石井 輝¹, 大野 祥子¹, 金井 有吾³, 八十田 明宏³, 桑原 孝成⁴, 向山 政志⁴, 柳田 素子¹, 横井 秀基¹

【背景】 腎管連関が注目される中、我々は骨で合成分泌されるオステオクリン (OSTN) に注目した。OSTN はナトリウム利尿ペプチド (NP) のクリアランス受容体 (NPR3) に結合することで NP 作用を増強し、心保護と骨伸長を来すが、OSTN の腎臓への作用は未知である。【方法】 培養ボドサイト (MPC-5 cells) に OSTN, ANP, アドリアマイシン (ADR) を負荷し、desmin 遺伝子発現を確認した。血中 OSTN 濃度が千倍以上に上昇した Ostn-Tg マウスに ADR を 8 mg/kgBW で尾静注し、尿アルブミン (Alb) 排泄量と 4 週間後の腎組織の解析を行った。【結果】 ADR 負荷後の MPC-5 cells で亢進した desmin 発現が OSTN と ANP の共投与で抑制された。ADR 投与後の尿 Alb 増加・糸球体内の desmin 陽性領域増加・足突起消失と基底膜肥厚及び糸球体リン酸化 p38 MAPK の全てが Ostn-Tg 群で抑制された。【結論】 我々は NP 受容体 (Npr1) ノックアウトマウスで p38 MAPK のリン酸化依存な腎障害が生じると報告しており、OSTN の作用は ANP/NPR1 増強と p38 MAPK リン酸化抑制を介していると考えられる。

O-178

単球・マクロファージ由来組織因子の慢性腎臓病における役割
¹東北大学病院腎・高血圧・内分泌科, ²東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

山陰 周¹, 大江 佑治¹, 佐藤 恵美子², 塚本 晃代², 岡本 好司¹, 宮崎 真理子¹, 佐藤 博², 伊藤 貞嘉¹, 高橋 信行²

【背景・目的】 外因系血液凝固を制御する組織因子 (tissue factor: TF) は内皮細胞や単球・マクロファージ (Mo/M ϕ) に高発現し、慢性腎臓病 (CKD) においてその活性が上昇している。そこで本研究では、Mo/M ϕ -TF の CKD における役割を明らかにするため、1) 種々の尿毒症が THP-1 細胞 (ヒト単球系細胞) における TF 発現に及ぼす影響と、2) アデニン誘発腎症モデルに対する Mo/M ϕ 特異的 TF 欠損の効果を検討した。【結果】 1) THP-1 細胞に indoxyl sulfate, indole-3-acetate, p-cresyl sulfate, methylglyoxal を暴露させたところ、indoxyl sulfate 500 μ M, methylglyoxal 100 μ M の刺激により、Tf mRNA が有意に増加した。2) Mo/M ϕ 特異的 TF 欠損マウス (LysM Cre+; Tffl/fl) 及びコントロールマウス (LysM Cre-; Tffl/fl) に 0.2% アデニン含有食を 4 週間投与し、腎組織障害度と炎症関連遺伝子発現を評価したところ、TF 欠損により尿管障害スコアが有意に改善し、炎症関連遺伝子発現 (Tnfa, Ccl2, Pail) が減少した。【結論】 尿毒症病態で Mo/M ϕ 由来 TF 発現が上昇し、腎障害を悪化させる可能性が示唆された。

O-179

腎性貧血症発症後の HIF 安定化薬 Molidustat 投与の効果、アデニンマウスにおける検証

¹香川大学薬理学, ²神戸大学病態解析学
中野 大介¹, Li Lei¹, Kittikulsuth Wararat¹, 大崎 博之², 西山 成¹

エリスロポエチン (EPO) は造血に必須のホルモンである。生体においては腎臓で産生されるため、慢性腎臓病では EPO 産生が低下し貧血が生じる。Hypoxia-inducible factor (HIF) は EPO 産生細胞において EPO 転写調節に重要な役割を担っており、HIF 安定化薬が貧血治療薬として期待されている。本試験では、HIF 安定化薬である molidustat の腎性貧血症マウスモデルに対する効果を検証した。アデニン経口投与により腎性貧血症を誘導した。溶媒あるいは Molidustat (3 mg/kg/day, p.o.) を腎性貧血症発症後から 4 週間投与した。実験終了時において、溶媒投与群では顕著な貧血 (Hct 28.5 \pm 1.0%) が生じており、molidustat 投与群では有意な改善が確認できた (44.3 \pm 1.4%)。溶媒群では実験終了時において、クレアチニンクリアランスの低下、多尿、血中尿素窒素の上昇、組織学的障害の進行、腎 CD8 陽性細胞浸潤および脱水が生じていた。Molidustat により、クレアチニンクリアランス、多尿、血中尿素窒素および組織学的障害には影響は認められなかったが、腎免疫細胞浸潤および脱水は緩解された。重度腎障害モデルであるアデニンマウスにおいて、腎性貧血症発症後の molidustat 投与は貧血を改善したが、腎炎への影響は限定的であった。

O-180

Alox15 KO マウスは、CKD の腎障害及び線維化に抵抗性を示す
¹東京医科歯科大学腎臓内科学, ²理化学研究所生命医科学研究センター

高橋 直宏¹, 蘇原 映誠¹, 有田 誠², 菊池 寛昭¹, 安藤 史頭¹, 磯部 清志¹, 須佐 紘一郎¹, 萬代 新太郎¹, 森 崇寧¹, 頼 建光¹, 内田 信一¹

【背景】 以前より種々の病態に脂肪酸代謝酵素が深く関係することが知られているが、慢性腎臓病 (CKD) における役割は不明であった。脂肪酸代謝酵素のうち、炎症や動脈硬化との関連が報告されている ALOX15 に注目し、CKD における役割を検証した。【方法】 野生型及び *alox15* -/- (KO) マウスに対して 5/6 腎摘による CKD モデルを作成し、血液及び腎サンプルを解析した。また、腎サンプルのリビドミクスを用いて腎組織中の脂肪酸プロファイルを解析した。リビドミクスにおいて KO マウスで変化が見られた代謝物を TGf- β と共に腎臓培養細胞に投与し、腎線維化や上皮間葉転換への影響を調べた。【結果】 5/6 腎摘モデルの腎臓において ALOX15 の蛋白レベルは著明に増加し、mRNA 発現の増加は近位尿管に強く認められた。5/6 腎摘モデルにおいて *alox15* KO マウスは、血清 Cre 値及び組織中の NGAL \cdot 1 型コラーゲンの発現量が有意に低かった。また、KO マウスで増加を認めた PGD₂ は NRK52E 細胞や HK2 細胞の線維化や上皮間葉転換を抑制した。【総括】 *alox15* KO マウスの CKD モデルでは野生型と比して腎機能の改善及び線維化の抑制を認めた。この表現型には PGD₂ の増加が関与している可能性がある。

O-181

PKA は hepsin の活性に影響し uromodulin の細胞外分泌を促進する

東京医科歯科大学腎臓内科

七松 東, 森 崇寧, 安藤 史顕, 萬代 新太郎, 磯部 清志, 須佐 紘一郎, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一

【背景】Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein, UMOD) はヘンレ係蹄の太い上行脚 (TAL) で産生・分泌され、健康人では尿中で最も多く存在する糖蛋白質である。ナトリウム輸送体や血圧制御、尿路感染予防、心血管病バイオマーカーとして注目されるとともに UMOD の細胞内蓄積は塩分感受性高血圧や TAL 障害をきたすことが知られ、尿中分泌メカニズムの解明は重要な課題である。G タンパク質共役受容体 (GPCR) の一つであるカルシウム感知受容体 (CaSR) が UMOD の尿中分泌を制御する可能性が報告されているが、機序は未だ不明である。【目的】UMOD の尿中分泌に関する生理的メカニズムを検討する。【方法】フィルター上で培養して極性を形成させた MDCK 細胞に UMOD を強制発現し、培地上清に分泌される UMOD を western blotting 法により評価した。UMOD 切断酵素として知られる hepsin の発現量を qRT-PCR で評価した。【結果】細胞内 cAMP 濃度を上昇させる forskolin を添加すると、培地上清への UMOD 分泌が増加するとともに、hepsin の発現も増加していた。この現象は PKA 阻害剤である H-89 で完全にキャンセルされ、UMOD の細胞外分泌に cAMP/PKA シグナルの関与が考えられた。【結論】PKA は UMOD の細胞外分泌を制御しており、新たな治療標的として期待される。

O-182

内皮型 NO 合成酵素欠損は CKD 関連異所性石灰化を誘導する

¹東大腎臓学・高血圧・内分泌学分野, ²東北大学臨床薬学分野
大江 佑治¹, 佐藤 恵美子², 宮崎 真理子¹, 岡本 好司¹, 佐藤 博², 伊藤 貞嘉¹, 高橋 信行²

【背景・目的】慢性腎臓病 (CKD) において大動脈をはじめとした異所性石灰化は、心血管イベントのリスク因子であるが、その進展機構は十分に解明されていない。本研究は石灰化を制御する内皮由来因子を明らかにすることを目的とし、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の役割を検討した。【方法】アデニン腎症マウスに高リン食 (1.8% 含有) を組み合わせ、異所性石灰化を誘導した。1) 石灰化感受性系統 (DBA2/J) マウスにおける内皮、eNOS 関連マーカーの変化、2) eNOS 欠損マウスにおける石灰化病変を評価した。【結果】1) DBA2/J マウスはアデニン高リン食投与 3 週間で腎不全、高リン血症、大動脈石灰化を発症し、CD31 発現や eNOS/NO 合成関連遺伝子 (*Nos3*, *Ass1*, *As1*) 発現が低下していた。2) eNOS 欠損マウスにおいて、大動脈カルシウム濃度が著明に上昇し、心、腎におけるカルシウム沈着も認められた。大動脈平滑筋脂肪における Runx2 発現が上昇しており、骨芽細胞様形質転換が示唆された。さらに大動脈、腎組織における種々の酸化ストレスマーカー (p47phox, Nox4, nitrotyrosine) の発現が上昇していた。【結論】eNOS 欠損は酸化ストレスを増加させ、大動脈や腎臓における異所性石灰化を誘導する。内皮保護に着目した石灰化予防法の開発が期待される。

O-183

低灌流状態を有する尿細管細胞培養系における特徴的な HIF-1 α の分布

¹東京大学大学院医学系研究科, ²群馬大学理工学府
本田 智子¹, 平川 陽亮¹, 水上 輝市², 吉原 利忠², 田中 哲洋¹, 飛田 成史², 南学 正臣¹

【背景】腎臓病診療において尿細管慢性低酸素に対する HIF-1 α の研究が重要である。腎臓病では血管の脱落による低灌流状態が存在するが、低灌流による分子生物学的な影響の検討は十分にはなされていない。カバーガラスで覆われた培養細胞は、培養液の拡散が阻害され低灌流状態となる。我々はこの手法を尿細管細胞に応用し、低灌流状態が HIF-1 α に与える影響を検討した。【方法】HK-2 細胞を丸型カバーガラス下とディッシュ底面の間に圧着した。HIF-1 α の分布はピモニダゾールとの共染色により評価した。酸素分圧の評価にはりん光寿命測定 (Anal Chem. 2015; 3: 87 (5): 2710-7) を用いた。【結果】カバーガラス内側の酸素勾配が形成され、内側の酸素分圧は低下した。HIF-1 α は、カバーガラス内側のピモニダゾール陽性域の陽転化部付近でドーナツ状の強い陽性 (HIF リング) を示し、これは均一酸素分圧培養下とは異なる結果であった。HIF リングは周囲の培養酸素分圧に依存し、同部位の酸素分圧は約 4-20 mmHg であった。カバーガラス内側の pH 低下、HIF リングが培養液 pH 依存性に移動することから、pH による影響が示唆された。【結論】低灌流状態にある尿細管細胞において、HIF-1 α は酸素分圧に加え pH による影響を強く受ける。

O-184

慢性低酸素は mesangiolysis とポドサイト障害を介し db/db マウスの糖尿病性糸球体硬化症を悪化させる

¹福井大学腎臓内科, ²公立小浜病院内科, ³デンカ生研, ⁴岩室健康増進センター

高橋 直生¹, 吉田 治義², 木村 秀樹¹, 上山 和子¹, 横井 靖二¹, 三上 大輔¹, 糟野 健司¹, 黒澤 寛之³, 平山 吉朗³, 原正則⁴, 岩野 正之¹

【背景】低酸素は糖尿病性腎症の進展には重要な役割を持つとされるが、糸球体に与える影響は不明である。【目的】2 型糖尿病 db/db マウスを用い、低酸素が糸球体病変に与える影響を検討した。【方法】正常圧性低酸素 (12% O₂) で、8 週齢雄マウスを 16 週間飼育した (H 群: n=11)。腎組織評価、糸球体 mRNA (VEGF-A, PAI-1, MCP-1, TGF β 1, eNOS)、血液・尿データを同週齢の正常酸素群 (n=12) と比較した。【結果】H 群で尿アルブミン・ポドカリキシン (PCX) 濃度は早期から有意に上昇し、超遠心沈殿分画に PCX 陽性顆粒を認め、ポドサイト shedding が確認された。H 群はグリコアルブミン上昇を伴わない高 Hct 血症を認め、両群の血糖値と Hct は有意な負相関を認めた (Rs = -0.76 p < 0.001)。また、H 群は様々な程度の mesangiolysis を伴う糸球体硬化病変が出現した。免疫染色では、早期よりタフト面積補正の CD34 陽性細胞とポドサイト数の減少を認め、TGF β 1 陽性領域は加齢と共に増加した。H 群の糸球体 mRNA は、12・24 週齢とも MCP-1 が有意に増加していた。【結論】慢性低酸素は、db/db マウスの mesangiolysis とポドサイト障害を介し進行性の糸球体硬化症を悪化させた。

O-185

糖尿病腎における OCTN1 の役割

¹金沢大学腎臓内科, ²金沢医科大学腎臓内科学

牧石 祥平¹, 篠崎 康之¹, 山村 雄太¹, 北島 信治¹, 遠山 直志¹, 原 章規¹, 岩田 恭宜¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 和田 隆志¹, 古市 賢吾²

【背景】Organic cation transporter1 (OCTN1) は、抗酸化物質 ergothioneine の輸送体である。我々は、ergothioneine が欠乏している OCTN1 KO マウスの CKD モデルにおいて、酸化ストレスが増大し、腎線維化が進行することを示した。一方、糖尿病性腎症においても、酸化ストレスが病態の進展に関与していると考えられている。そこで、本研究では、OCTN1 KO マウスを用いて糖尿病腎における OCTN1/ergothioneine の役割について検討した。【方法】6~8 週齢の OCTN1 KO マウスと wild type (WT) マウスにおいてストレプトゾトシン (STZ) 投与による 1 型糖尿病モデルを作製し、酸化ストレス・線維化の解析を行った。【結果】STZ 投与により、投与後 4 週目より 300 mg/dL 以上の高血糖を呈した。尿中 8-OHdG で示される酸化ストレスは、血糖上昇により増強し、OCTN1 KO マウスでより強い傾向があった。また、OCTN1 KO マウスで線維化の増悪が確認された。網羅的な遺伝子発現解析では、糖尿病誘発 OCTN1 KO マウスにおいて、Moesin に変化を認めた。くわえて、マウス尿細管上皮細胞を用いた検討では、低酸素刺激によって、Moesin の発現亢進が認められた。【結論】糖尿病腎における OCTN1 KO による酸化ストレスの増加は、Moesin を介した間質線維化に関連している可能性が示された。

O-186

ポドサイト Rac1-ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 系活性化は糖尿病性腎臓病進展に寄与する

東京大学先端科学技術研究センター臨床エビデンス学講座

広浜 大五郎, 西本 光宏, 鮎澤 信宏, 河原崎 和歌子, 大庭 成喜, 丸茂 丈史, 藤田 敏郎

【背景】糖尿病性腎障害 (DKD) の進展にはミネラルコルチコイド受容体 (MR) の活性化が関与する。我々は以前、小分子量 G 蛋白 Rac1 と MR のクロストークを同定したが、DKD でポドサイトにおける Rac1-MR 経路活性化意義は明らかでない。【方法】肥満 2 型糖尿病モデルの db/db (UNx-HS db/db)、コントロールの db/m (UNx-HS db/m) マウスに対し 4 週齢で片腎摘出を施行後、10 週間高食塩食を投与しフェノタイプを観察した。非ステロイド性新規 MR 拮抗薬 finerenone, Rac1 阻害剤 NSC23766 を UNx-HS db/db マウスに投与し効果を検討した。【結果】UNx-HS db/db マウスは顕著なアルブミン尿を呈し、糸球体メサンギウム領域拡大と結節性病変、ポドサイト障害を認めた。UNx-HS db/db マウスの腎皮質と単離糸球体で、活性型 Rac1, MR 標的遺伝子 Sgk1 発現の上昇を認めた。UNx-HS db/db マウスの糸球体蛍光染色で、活性型 Rac1 とポドサイト特異的マーカー podocin のシグナルが一致して認められ、ポドサイト Rac1-MR 経路活性化が示唆された。Finerenone, NSC23766 によりこれらの所見は改善された。【結論】糸球体ポドサイト Rac1-MR 経路活性化は肥満関連 DKD の進行に寄与する。MR 拮抗薬, Rac1 阻害薬は DKD 治療の選択剤となりうる。

O-187

低酸素誘導因子 (HIF) の活性化は糖尿病で生じる腎エネルギー代謝異常に拮抗する

¹東京大学腎臓内分内分泌科, ²JT 医薬総合研究所長谷川 頌¹, 田中 哲洋¹, 齊藤 友幸², 福井 健人¹, 若島 健志¹, 南学 正臣¹

【背景】低酸素誘導因子 (HIF) の活性化は、酸素を使う TCA 回路から酸素を使わない解糖系への代謝リプログラミングを引き起こす。本研究では、HIF-PH 阻害薬による HIF の活性化が糖尿病性腎臓病 (DKD) で生じる腎エネルギー代謝異常に及ぼす影響を包括的な視点から解析した。【方法】糖尿病モデルとして streptozotocin 誘導ラット・alloxan 誘導マウスを用いた。対照群・DKD 群・DKD + HIF-PH 阻害薬投与群の 3 群を作り、群分け 2 週後に腎皮質を採取してトランスクリプトーム・メタボロームを俯瞰的に解析し、代謝の全体像を比較した。【結果】DKD 群の腎臓では対照群と比較して脂質・アミノ酸代謝が過剰に活性化し、解糖系や TCA 回路の中間代謝物・酸化ストレスを反映する酸化型グルタチオンが蓄積していた。一方、HIF-PH 阻害薬の投与によって解糖系が活性化されると同時に脂質・アミノ酸代謝の活性化が落ち着き、解糖系や TCA 回路の中間代謝物・酸化型グルタチオンの蓄積が解消されて正常な代謝に近づいていた。これらに伴って、糖尿病によって引き起こされる糸球体肥大や基底膜肥厚も改善していた。【結論】HIF の活性化は糖尿病で生じる腎エネルギー代謝変化を正常化し、同時に病理学的な改善も認められた。

O-188

糖尿病性腎臓病モデルマウスにおける腸内細菌叢の解析

¹順天堂大学腎臓内科, ²順天堂大学附属練馬病院腎臓内科, ³順天堂大学プロバイオティクス研究講座越田 剛生¹, 合田 朋仁¹, 石坂 匡則², 岸田 千晶¹, 作間 宏子¹, 足立 恵理¹, 村越 真紀¹, 山城 雄一郎³, 鈴木 祐介¹

近年、解析方法の進歩により腸内細菌叢と様々な疾患との関連性が報告されている。糖尿病性腎臓病モデルマウスである KK-Ay マウスと、そのコントロールである KK マウスの 15 週齢における腸内細菌叢の解析を 16S rRNA シーケンスにより行い、Qiime 2 を用いて解析を行った。KK-Ay 群において α -diversity 解析にて shannon index の有意な上昇を認め、KK-Ay 群の方が多様性を有していた。PCOA 解析では weighted において差を認め、2 群間で同様の菌群内の構成比率に相違があることが示唆された。具体的な差異を認めた subgroup としては、門レベルでは Bacteroides が増加し Firmicutes が減少しており、種レベルでも差異を認めていた。アルブミン尿や HbA1c と相関を持つ細菌を種レベルで同定した。アルブミン尿のみと有意な相関を有していたのは Coprobacillus 属などであった。また、HbA1c のみと有意な相関を有していたのは Clostridium colinum, Prevotella 属などであった。今後はこれらの菌群が糖尿病および糖尿病性腎臓病の発症・進展といかに関与するか、研究を進める予定である。

O-189

PARP-1 のリバーストランスフェクトを駆使したゲノム編集による継世代的な細胞内 NAD の高濃度維持の実現

慶應義塾大学

長谷川 一宏, 安田 格, 脇野 修, 伊藤 裕

【目的】我々はサーチュインを介した尿細管糸球体連関の意義を示し、細胞膜透過性に劣る NAD より透過性に富む NAD 前駆体 NMN を補充した方が NAD 維持 (ASN2019 oral) に有用で、糖尿病性腎症の発症抑制になり得る事を提唱した。しかし NMN は試薬コストが高く、経済的留意を要する。その為、継世代的に NAD を永続維持し、経済的に効率的な、ゲノム編集による手法構築を試みた。【方法】NAD 消費酵素である PARP1 (Poly ADP-ribose polymerase 1) の CRISPR/Cas9 を設計し、PARP1 阻害による NAD 上昇度を、HEK 293 と 293T 細胞への transfect (以下 Tf) で、ノックアウト (KO) 効率と NAD 濃度を定量化した。【結果・考察】一般の Tf (第一日細胞播種、第二日 Tf) では、HEK293 で 18%、293T で 25% の KO を示したが、この効率度では NAD 上昇に至らなかった。更なる高 KO 効率を目指し、一般のベクター過剰発現の Tf 率を高める変法手技の reverse transfect (先に Tf 試薬と培地を入れ、その後に細胞浮遊液を投与する、通常とは投与順序をリバースした 1 日で播種も Tf も済ませる手段) を当ゲノム編集に応用した。その結果 HEK293 で 46%、293T で 59% の KO を示し、両者で安定的 (継代しても永続的な) NAD 上昇が実現した。この細胞は継代後もサーチュイン活性化が持続しており、iPS 細胞や生体への遺伝子治療へ活用しうる腎ゲノム編集の新規手法をここに見出した。

O-190

腸腎連関におけるケモカインレセプター CCR10 阻害薬の保護効果

東北大学

一條 真梨子, 菊地 晃一, 秋山 由雅子, 三島 英換, 豊原 敬文, 鈴木 健弘, 富岡 佳久, 阿部 高明

腎不全では腸内環境の悪化に伴い腸管バリア機能の低下 (leaky gut)、腸管由来尿毒素の蓄積が引き起こされ CKD を進行させる腸腎連関が提唱されている。腎線維化の進展には TGF- β 1 や TNF- α などのメディエーターが関与しており、これらの作用に消化管の粘膜免疫に関与する CCR10 の発現亢進が介することが報告されていることからアデニン食誘導腎不全マウスに対する CCR10 阻害薬の腸管および腎機能に対する効果を検討した。0.2% アデニン食誘導腎不全マウスに CCR10 阻害薬を 10 mg/kg/日 で 2 週間経口投与し、血清学的評価、病理組織学的評価および遺伝子発現評価を行うとともに腸内細菌叢解析と腸管バリア機能の変化について評価した。その結果、CCR10 阻害薬により腎機能の改善と尿毒症物質 (インドキシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド) の血中濃度低下が認められた。さらに CCR10 阻害薬投与により腎不全時に起る腸管組織障害が改善し、腸管上皮細胞間バリアの 1 つである occludin 蛋白の発現も改善した。腸内細菌叢からは CCR10 阻害薬投与群では CKD において減少すると言われている Lactobacillus の有意な増加を認めた。以上の結果から CCR10 阻害薬は直接的もしくは間接的に腸腎連関における保護効果を示すことが示唆された。

O-191

AKI プレコンディショニング効果における DNA 修復因子 KAT5 の役割の検討

慶應義塾大学腎臓内分内分泌代謝内科

菱川 彰人, 林 香, 吉本 憲史, 中道 蘭, 門川 俊明, 伊藤 裕

【背景・目的】急性腎障害 (AKI) の病態に尿管糸球体フィードバック (TGF) が関与することは知られているが、DNA 損傷修復との関連は不明であった。我々は最近、DNA 修復因子 KAT5 がポドサイトの形質維持に必須の役割を担うことを見出し (Cell rep 2019)、新たに AKI での意義を検討した。【方法・結果】マウス両側腎虚血再灌流 (IR) モデルで AKI を惹起すると、腎皮質の DNA 二本鎖切断 (DSB) マーカー γ H2AX, KAT5 が増加するとともに、近位尿管 Cl チャネル KCC3 が低下、尿中アデノシンが増加し TGF が示唆された。IR 施行後 1 週間で再度 IR を施行した場合、初回 IR に比べて UN, Cr 上昇は抑制された (プレコンディショニング (PC) 効果)。PC (+) 群では PC (-) 群と比較し、腎皮質の KAT5 発現が増加、KCC3 低下が抑制され、尿中アデノシンは減少し TGF 抑制が示唆された。また近位尿管特異的 KAT5 ノックアウトマウスでは KCC3 発現が低下し、PC 効果も減弱した。さらに Antimycin A 投与により HK2 細胞に障害を惹起した結果、2 回目の投与では 1 回目比で KAT5, KCC3 が増加、KCC3 プロモーター領域のクロマチンアクセシビリティ上昇、ChIP 解析で同部位の KAT5 結合が増加した。【結論】KAT5 は AKI に伴う DNA 修復に加え、KCC3 発現のエピゲノム調節を介した糸球体濾過量調節に関与している可能性が示唆された。

O-192

潜在性腎うっ血は腎虚血再灌流障害を悪化させる

京都府立医科大学腎臓内科

木谷 昂志, 草場 哲郎, 桐田 雄平, 玉垣 圭一

【背景】心不全に伴う腎機能障害の発症には、腎うっ血の関与が関わっている。そこで、我々は新規に潜在性腎うっ血マウスモデルを作成し、腎うっ血が急性腎障害に及ぼす影響を検討した。【方法・結果】マウスの左右の腎静脈間の中心静脈を縮窄し、左腎をうっ血側、右腎を健側とする腎うっ血マウスを作成した。うっ血側では縮窄 1 週間後でも腎静脈や PTC は拡張し、腎皮質血流は 10% 程度低下していたが、組織および qPCR では尿管障害や間質線維化は認めなかった。腎うっ血マウスでは、対側腎摘出後の GFR の代償性増加が減少し、腎予備能低下を認めた。腎うっ血マウスの RNA-seq では、組織障害や虚血に関連する変化は乏しかったが、白血球遊走や炎症反応の活性化を認めた。次に、腎うっ血マウスの両側腎に対して 20 分の虚血再灌流障害 (IRI) を加えたところ、うっ血側においては IRI 1 日後に白血球の著明な浸潤を認め、さらに IRI 7 日後の組織障害は有意に悪化した。最後に腎うっ血マウスの IRI 時にデキサメサゾン投与したところ、うっ血側で著明な改善を認め、両腎間の組織障害の差は消失した。【考察】潜在性腎うっ血の存在は、IRI を悪化させることが示された。腎うっ血は、白血球の遊走に影響して炎症を促進することにより、腎障害の増悪に寄与すると考えた。

O-193

急性腎障害を調節するマイクロRNAの解析

自治医科大学附属さいたま医療センター
青松 昭徳, 森下 義幸, 平井 啓之

【目的】急性腎障害 (AKI) を調節するマイクロRNA (miR) の検討は未だ十分でない。本研究は AKI を調整する miR を解析し、バイオマーカーおよび新規遺伝子治療へ応用することを目的とした。【方法】2種類の AKI モデルマウス (虚血再灌流: IRI-AKI, 敗血症: LPS-AKI) を作成し、コントロールマウスと比較し腎で発現変化する miR をマイクロアレイ法で 1881 種類の中から網羅的に選出し qRT-PCR 法で確認した。次に選出した miR の AKI 患者 (30 例) での血清発現量を qRT-PCR 法で健康人と比較し AKI のバイオマーカーとなる miR を同定した。さらに AKI のバイオマーカーとなる miR の mimic (5 nmol) を non-viral キャリア: polyethylenimine nanoparticle (PEI-NPs) を用いて N/P ratio 6 で IRI-AKI マウスに尾静脈より単回投与し miR を腎で過剰発現させ、AKI 抑制効果を検討した。【結果】IRI-AKI, LPS-AKI モデルマウス腎で共通発現変化していた miR は 37 種類であった。そのうち AKI 患者血清で、健康人に比し有意低下 ($p < 0.05$) している miR-5100 を新規同定した。次に IRI-AKI マウスに miR-5100-mimic-PEI-NPs を尾静脈単回投与したところ miR-5100 は腎で 2 倍程度過剰発現され、遺伝子 466 種類の 4 倍以上の変化が誘導され、AKI 抑制効果 (組織、尿細管間質障害マーカー: NGAL, KIM-1 改善) を認めた。【結論】miR-5100 は AKI の進展調節に関与しており AKI のバイオマーカーおよび新規遺伝子治療法となる。

O-194

マクロファージの交感神経シグナル活性化は全身の炎症応答・急性腎障害を軽減する

東京大学腎臓内分泌内科,²同・CKD 病態生理学
長谷川 頌¹, 井上 剛², 南学 正臣¹, 稲城 玲子²

【背景】迷走神経 (副交感神経) 刺激は免疫系を介して腎障害を軽減することが明らかとなったが、逆方向の刺激である交感神経シグナルが免疫系および腎臓に与える影響には未解明の点が多い。【方法】*In vitro* では LPS に対する培養マクロファージ (Mφ) の炎症応答に salbutamol (β_2 受容体アゴニスト) が与える影響を検討した。*In vivo* では LPS 誘導敗血症モデルおよび腎虚血再灌流障害 (IRI) モデルに対して salbutamol が与える影響を検討した。【結果】3種類の培養 Mφ (RAW・腹腔 Mφ・U937) において salbutamol 添加は LPS に対する炎症応答 (培地 TNF- α 濃度) を有意に低下させた。マウス LPS 誘導敗血症モデルにおいても salbutamol 投与は血漿 TNF- α 値を低下させ、Mφ 特異的 β_2 受容体ノックアウトマウスではこの効果が有意に抑制されたことから、salbutamol が Mφ の β_2 受容体を介して全身の炎症応答を抑制することが分かった。また、IRI 前日に salbutamol を投与したところ腎障害は有意に軽減されたが、脾摘後のマウスではこの効果が消失したことから免疫系の関与が示唆された。さらに、IRI 前日に salbutamol で前処理した脾臓由来 Mφ を移入したところ、腎障害は有意に軽減された。【結論】マクロファージにおける交感神経シグナルの活性化は全身の炎症応答を減弱させ、虚血再灌流障害も軽減した。

O-195

シスプラチン起因性腎障害を予防する既存薬の探索・同定

徳島大学薬理学,²徳島大学病院薬剤部,³徳島大学生命薬理学,⁴川崎医科大学附属病院総合診療科,⁵徳島大学医薬品機能生化学
池田 康将¹, 濱野 裕章², 合田 光寛², 福島 圭謙³, 岸 誠司⁴, 土屋 浩一郎⁵, 玉置 俊晃¹

【背景】古典的抗がん薬シスプラチン (CDDP) 起因性腎障害に対して未だ有効な予防薬はない。本研究では、CDDP 腎障害に対して予防効果がある既存薬物を医療情報データベースで探索・同定し、その薬効を基礎研究と臨床研究によって解析した。【方法】米国 FDA が提供する有害事象自発報告データベース (FAERS) を用いて、CDDP 腎障害を抑制する候補既存薬を探索した。候補薬物について、腎尿細管細胞ならびに CDDP 腎障害マウスモデルで効果を解析した。徳島大学病院の CDDP 使用がん患者における後ろ向き研究を行い、候補薬の使用群・非使用群に分けて CDDP 投与後腎機能について比較した。【結果】FAERS 解析からジフェンヒドรามミン (DPH) を CDDP 腎障害予防候補薬として同定した。DPH は CDDP による腎尿細管細胞死や CDDP 腎障害マウスモデルの腎障害増悪を抑制した。腫瘍皮下埋込マウスを用いた検討では、DPH は CDDP の抗腫瘍効果には影響を与えずに腎障害を抑制した。後ろ向き臨床研究において、CDDP 投与前に DPH を使用した患者では CDDP 投与後の腎機能悪化が有意に抑制された。【結論】DPH はシスプラチン腎障害に対する新規予防薬となることが示唆された。

O-196

時間尿量による超早産児の AKI 診断の意義

関西医科大学小児科

山内 壮作, 赤川 翔平, 木野 仁郎, 木全 貴久, 辻 章志, 金子 一成

【背景】超早産児において AKI 合併は死亡率上昇と関連するため、その早期診断は生命予後改善に寄与する。一般に新生児の AKI 診断は血清 Cr を用いた新生児修正 KDIGO 分類が用いられる。しかし生後 1 週以内の新生児は母体由来の Cr を反映するため、Cr による AKI 評価には限界がある。そこで最近、時間尿量のみで AKI を診断する方法が提唱されその有用性が報告されている (neonatal RIFLE: nRIFLE)。しかし超早産児の報告はない。【目的】超早産児において nRIFLE による AKI 合併率、死亡退院率、AKI 合併リスク因子を明らかにする。【方法】2006~19 年に入院した超早産児 (在胎 22~27 週) のうち、カテーテルによる尿量測定を実施した 87 例を対象とした。AKI 合併率を nRIFLE (R, I, F はそれぞれ、尿量 1.5 mL/kg/h, 1.0 mL/kg/h, 0.7 mL/kg/h 未満が 24 時間持続; L・E は該当がないため省略) で検討し、AKI 合併群と非合併群で死亡退院率と AKI 合併リスク因子を検討した。【結果】AKI 合併率は 55.2% (R: 35.4%, I: 8.3%, F: 56.3%)、AKI 非合併群の死亡退院率 2.6% に対して AKI 合併群は 25.0% と高値 ($p < 0.01$) で、AKI 合併リスク因子は在胎週数 (多変量解析, $p < 0.01$) であった。【結論】AKI 合併率 (55%) は、血清 Cr を用いた既報 (40%: Carmody JB. Clin J Am Soc Nephrol. 2014) よりも高く、AKI 合併群の死亡退院率 (25%) も上記既報 (14%) より高値である。従って超早産児における nRIFLE による評価は AKI の診断精度を向上させよう。

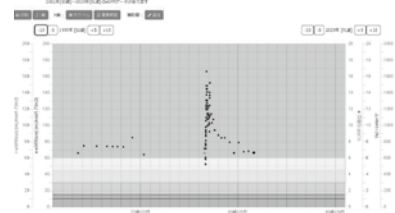
O-197

薬剤過剰投与リスクとなる入院に伴う見かけ上の eGFR 急上昇~Long term eGFR plot 解析結果~

市立大津市民病院

中澤 純, 吉岡 美穂, 伊藤 貴優, 吉田 尚平, 高谷 季穂

eGFR は普段から相当大きく変動しており、1~2 年間程度の eGFR 推移の評価では腎予後不良症例を見逃すリスクが高い。これを解決するため、数十年間の eGFR 推移を一括表示する「Long term eGFR plot」を開発し臨床応用している。Long term eGFR plot を用いた診療にて、多くの入院症例の eGFR が見かけ上、急上昇することを発見し、実態調査した。【対象】2019 年 12 月 3 日時点で 5 年間以上通院かつ連続 14 日以上入院歴のある 3506 名。透析症例、データ不足症例を除外。60 日以上入院症例は全数調査、14~59 日入院症例はサンプル調査。【結果】eGFR 急上昇の頻度は入院 30 日以上症例で 94.5%、入院 14 日症例で 84.0% であった。【考察】比較的短期間の入院でも高頻度で eGFR 急上昇を認め、薬剤過剰投与リスクとなることが判明した。全ての入院症例において Long term eGFR plot を用いた診療が望まれる。



O-198

キララミノ酸網羅解析を用いた AKI バイオマーカーの検索

金沢大学附属病院検査部,²金沢大学附属病院腎病態統御学
中出 祐介,²岩田 恭宜,²北島 信治,²遠山 直志,²原 章規,²清水 美保,²坂井 宣彦,²和田 隆志²

【背景・目的】血漿を用いたキララミノ酸網羅解析から、新規 AKI バイオマーカーとして D-Ser を同定した (JCI Insight 2018)。今回、対象者を増やし、血漿に加え尿のキララミノ酸網羅解析を施行し、新たな AKI に対するバイオマーカーの検索を行った。さらに、同定した血漿中・尿中 AKI 関連キララミノ酸と既存のバイオマーカーとの比較も行った。【方法・結果】初診時 AKI 患者 9 名と健康者 12 名を対象とした。対象者から血漿と尿を採取し、キララミノ酸網羅解析を行った。AKI 関連バイオマーカーとして血漿クレアチニン、血漿シタチン C、蛋白尿、尿中 Kidney injury molecule 1 (Kim-1)、尿中 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) を測定した。AKI 患者において、血漿中 D-Asn, D/L-Asn, D-Ser, D/L-Ser が増加し、尿中 D/L-Glu は減少した ($p < 0.05$)。次に AKI 関連アミノ酸と既存のバイオマーカーとの相関を調べた。血漿中 D-Ser, D/L-Ser はクレアチニン、シタチン C と強い正の相関を認めた ($r > 0.9, p < 0.001$)。尿中 D/L-Asn は NGAL と強い負の相関を示した ($r < -0.9, p < 0.001$)。【結論】AKI に対する診断バイオマーカー候補として D/L-Asn, D/L-Ser, D/L-Glu を同定した。今後、キララミノ酸網羅解析を臨床応用し、評価部位の検証ならびに予後予測能の評価をおこなう。

O-199

尿管再生を抑制するアクチビン：新規尿中バイオマーカーの可能性

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門
永山 泉, 前嶋 明人, 長田 太助

【目的】TGF-betaファミリーの1つであるアクチビンは、ラットおよびマウス急性腎障害 (AKI) モデルの尿管再生に対して抑制的に働くことが知られている。今回、ヒト AKI におけるアクチビンの役割について検討した。【方法】培養ヒト近位尿管細胞 (RPTEC) および尿管再生過程を再現した3次元尿管誘導モデルを用いて、アクチビンの作用を調べた。また、過去1年間に当院で治療し同意の得られた AKI 患者 (99名) の血清・尿中アクチビン濃度 (ELISA) を測定し、各種パラメーターとの相関の有無を解析した (承認番号 A18-081)。【結果】アクチビンは RPTEC の増殖を有意に抑制した。3次元培養において、RPTEC は HGF により管腔構造を形成しなかったが、アクチビンは HGF による尿管誘導を有意に抑制した。尿中アクチビンは健康人では検出されなかったが、AKI では著明に増加していた (0.00 ± 0.00 vs. 150.2 ± 36.50 pg/mL, p < 0.05)。腎前性 AKI と比較し、腎性 AKI では有意に上昇していた。尿中アクチビンは血清アクチビンと相関を認めなかった。透析離脱可能であった AKI 症例と比較し、透析離脱困難症例では尿中アクチビン高値が遷延していた。【考察】ヒト AKI においてもアクチビンは尿管再生を抑制している可能性が高い。尿中アクチビンは新規 AKI バイオマーカーとして有用と思われる。

O-200

当院における免疫チェックポイント阻害薬使用患者の腎予後と生命予後

手稲溪仁会病院腎臓内科, 手稲溪仁会病院呼吸器内科, 手稲溪仁会病院泌尿器科, 手稲溪仁会病院腫瘍内科
安部 功記¹, 渡辺 勝太¹, 前田 卓人¹, 嶋村 昌之介¹, 滝沢 英毅¹, 横尾 慶紀², 柏木 明³, 石黒 敦⁴

【目的・方法】2016年から2019年に当院で5剤の免疫チェックポイント阻害薬を使用した152例の臨床背景と急性腎障害 (AKI) 発症・死亡について後方視的に検討した。【結果】適応疾患は肺癌が最多で、平均年齢 67 ± 10 歳、女性 25%。開始時 sCr 0.78 ± 0.2 mg/dL, eGFR 71.5 mL/分/1.73 m² だった。全 152 例中肝疾患 7 例、糖尿病 27 例、高血圧 79 例で、66 例がプロトンポンプ阻害薬 (PPI) を内服していた。また尿蛋白定性 1+ 以上は 26 例だった。AKI 発症は 27 例 (18%) で、肝疾患 (OR, 11.7; 95% CI, 1.98-68.7)・Pembrolizumab 使用 (OR, 3.64; 95% CI, 1.39-9.53) が有意な独立因子だったが、PPI 内服は有意な独立因子ではなかった。一方、死亡は 85 例 (59%) で、AKI 発症群と AKI 非発症群で生命予後に有意差はなかった (p = 0.764)。多変量コックス比例ハザードモデルでは、Pembrolizumab 使用 (HR, 0.47; 95% CI, 0.28-0.81) が有意な独立因子だったが、AKI (HR, 1.12; 95% CI, 0.62-2.00)、開始時 eGFR < 60 (HR, 0.62; 95% CI, 0.37-1.03) は有意な独立因子ではなかった。【結語】本研究において免疫チェックポイント阻害薬使用では AKI を発症しうるが、AKI 発症は生命予後に影響しないことが示唆された。

O-201

Pax2 の再活性化は CDK4 を介して尿管再生に関与する

金沢大学大学院腎臓内科学, 金沢医科大学腎臓内科学
迫 志輔¹, Le Thu¹, 牧石 祥平¹, 山村 雄太¹, 奥村 利矢¹, 岩田 恭宜¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 古市 賢吾², 和田 隆志¹

【背景】腎虚血再灌流 (以下 I/R) モデルにおいて、尿管上皮細胞で Pax2 の再活性化が起こることが以前から報告されていたが、その意義については不明であった。【方法】KAP (kidney androgen regulated protein) Cre マウスと Pax2 flox マウスを交配し、近位尿管特異的 Pax2 ノックアウト (以下 Conditional KO) マウスを樹立した。6-8 週齢のオスマウスに I/R (左腎, 60 分間) を行った。細胞実験では、mProx24 に対して、低酸素刺激後に Pax2 inhibitor である EG1 を用いて Pax2 の働きを阻害した。【結果】I/R 後に Pax2 陽性細胞数ならびに mRNA が増加した。Sirius red 染色および Hydroxyprolin による検討では、Conditional KO 群で線維化が悪化した。線維化増悪の原因として、尿管再生に着目し、Ki-67, BrdU 陽性細胞数を評価したところ、いずれも Conditional KO 群で有意に少なかった。細胞周期の評価では、G1 期における細胞増殖抑制に関与する CDK4 の発現が低下した (p < 0.001)。細胞実験でも、EG1 の投与により細胞増殖が阻害され、G1 期の細胞やアポトーシス細胞の割合が増加した。【結論】Pax2 の再活性化は CDK4 を介して尿管上皮細胞の再生に関与することが示唆された。また、不十分な Pax2 の再活性化 (もしくは Pax2 発現抑制) は腎線維化の増悪を起こした。

O-202

ユビキチン・プロテアソーム系による近位尿管ミトコンドリアダイナミクス制御機構

京都大学腎臓内科学, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター分子基盤研究部
比良野 圭太¹, 田代 善崇², 柳田 素子¹

【背景】ユビキチン・プロテアソーム系 (以後 UPS) は様々な蛋白の選択的分解を介して細胞機能を制御する。我々は以前に近位尿管における UPS の阻害が細胞死を誘導することを報告したが、UPS による近位尿管恒常性維持機構に関しては明らかではない。【方法】プロテアソーム構成要素の Rpt3 flox マウスと近位尿管特異的タモキシフェン誘導型 Cre マウス (Ndrgl1Cre^{ERT2}マウス) を用いて解析した。【結果】Rpt3 flox : Ndrgl1Cre^{ERT2}マウスにタモキシフェン投与後 4 日目には近位尿管細胞の脱落、血清クレアチニンの上昇を認め、8 日目には全個体が死亡した。投与後 1 日目の組織ではミトコンドリア特異的にユビキチンの強発現を認め、UPS 阻害により除去されない不要タンパク質が移入し過剰蓄積することでミトコンドリア障害をきたす可能性が考えられた。また、p62 の蓄積、LC3II/I 比の低下からミトコンドリア品質管理機構としてのオートファジーは破綻していると考えられた。近位尿管細胞株 NRK52E にプロテアソーム阻害剤 MGL32 を投与すると、ミトコンドリア膜電位および酸素消費速度が低下していた。【結論】近位尿管において UPS はミトコンドリアダイナミクスを制御することで恒常性維持に重要な役割を果たすことが示唆された。

O-203

自然発症 2 型糖尿病ラットにおける急性腎障害後の腎内アンジオテンシン代謝の検討

東北医科薬科大学, The University of Mississippi Medical Center
室谷 嘉一¹, Roman Richard²

急性腎障害 (AKI) 発症後、慢性腎臓病 (CKD) への移行危険因子として高齢、高血圧、心不全、CKD、低アルブミン血症などが指摘されている。また、糖尿病 (DM) 腎症は AKI への疾患感受性が高いとされ、AKI 寛解後もその既往は CKD 増悪に深く関わりとされるがその障害進展機序は明らかではない。本研究では自然発症 2 型 DM 腎症 (T2DN) ラットを用い、虚血性 AKI 後に CKD 増悪が観察されるか虚血性 AKI 後 8 週間の検討を行った。また、腎内炎症および腎内アンジオテンシン代謝の変化の検討も行った。T2DN ラットは、コントロール SD ラットと同様に AKI 後に Cr 値は一時改善するが、再び Cr 値は上昇し、Na 排泄障害を伴う高血圧症が重症化していた。蛍光活性化細胞選別 (FACS) を用いて測定した腎内浸潤白血球 (CD45+, CD3+, CD3-/CD4+, CD8A+, CD45R+, CD68+) 数は、T2DN ラットにおいて SD ラットに比し有意に増加していた。液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS/MS) を用いた腎内アンジオテンシン代謝の検討では、AKI 4 週後に AngII 値は基準値に比して約 5 倍に Ang1-7 値は約 4 倍に増加していた。DM 腎症において虚血性 AKI は、既往後の血圧上昇だけではなく、腎内炎症の持続やアンジオテンシン代謝などの変化により CKD の増悪を加速させることが示唆された。

O-204

マウス腎オルガノイドを用いた選択的ポドサイト障害モデル

東海大学生体構造機能学, 京都大学 iPS 細胞研究所
宇田川 智宏¹, 田中 景子¹, 荒岡 利和², 長船 健二², 松阪 泰二¹

【背景】我々はポドサイトに human (h) CD25 を発現し、hCD25 特異的イムノトキシン LMB2 によりポドサイト障害を誘導可能な NEP25 マウスと、HA タグがポドサイト特異的にリボソーム蛋白に付加される Ribotag マウスを用いて in vivo での解析を行ってきた。本研究では腎オルガノイドを用いたポドサイト障害モデルの構築をめざした。【方法】胎生 12.5 日の NEP25/Ribotag マウス腎から culture-dependent purification (CDP) 法により Nephron progenitor cells (NPC) を樹立した。NPC 集塊を FGF2 と CHIR99021 で一過性に刺激後、8 日間液中培養後メンブレン上で浸漬培養して分化誘導し、腎オルガノイドを作製した。抗 HA 抗体の免疫沈降でポドサイトのポリゾームを回収し、RT-qPCR により解析した。【結果】腎オルガノイドに糸球体や尿管様構造が構築され、免疫染色により前者に WT1, nephrin, podocalyxin, synaptopodin, hCD25, HA の、後者に LTL, Megalin の発現を確認した。ポドサイト mRNA は免疫沈降に Nphs1 (33.3 倍), Wt1 (24.9 倍) 等の濃縮を認めた。このオルガノイドに LMB2 を添加する事により、Wt1, nephrin mRNA の減少 (0.05 倍, 0.01 倍), Cxcl1, EphA8 mRNA の増加 (4.2 倍, 55.6 倍) を認めた。【結語】選択的ポドサイト障害を誘導可能な腎オルガノイドを確立し、in vivo の現象の一部を再現する事ができた。

O-205

合成CRPによる腎マクロファージ活性化を介した敗血症急性腎傷害の治療効果

¹防衛医科大学校腎臓内分泌内科, ²防衛医科大学校免疫微生物学

伊藤 誓悟¹, 木下 学², 石切山 拓也², 山形 瑛¹, 中島 正裕², 中島 弘幸², 今給黎 敏彦¹, 関 修司², 熊谷 裕生¹, 大島 直紀¹

【背景】敗血症急性腎傷害 (AKI) の原因・増悪因子は未だ明らかではなく、治療法も確立されていない。我々は、敗血症性 AKI を来す腹膜炎由来の敗血症マウスモデル (CLP モデル) に対し、CRP の活性部位である 11 基のアミノ基からなる合成 CRP を投与することで、生存率が有意に改善することを見出した。その機序としてマクロファージ (Mφ) 上の Fc 受容体に対し合成 CRP がアゴニストとして作用し、殺菌能を亢進させることを想定した。【目的】合成 CRP の敗血症性 AKI における効果を腎 Mφ に着目して解析する。【方法】盲腸を結紮・穿孔させ CLP モデルを作成後に、合成 CRP を腹腔内投与し、AKI の改善効果、腎 Mφ 機能および腎サイトカインを解析した。【結果】CLP モデル腎においては骨髄由来 Mφ が有意に増加した。合成 CRP 投与により、腎 TNF-α・IFN-γ 上昇、特に細菌貪食陽性 Mφ (pHrod 陽性 Mφ) の TNF-α 産生亢進、Mφ 内の phagosome 由来の活性酸素増加を認め、腎 Mφ の細菌貪食亢進に伴う活性化がうかがわれた。更に、腎における菌数は減少し、有意な腎機能の改善を認めた。【結論】合成 CRP は腎マクロファージの機能を腎局所で活性化させ、腎における菌の排除に寄与することで、敗血症性 AKI の予後を改善させる可能性がある。

O-206

外来維持透析患者における社会的背景と死亡の検討

¹宮崎大学医学部附属病院腎臓内科, ²宮崎大学医学部血液・血管先端医療講座

麻生 久美子¹, 皆川 明大¹, 西園 隆三¹, 菊池 正雄¹, 稲垣 浩子¹, 佐藤 祐二¹, 藤元 昭一²

【背景】透析患者の予後は一般人口に比較し不良であるが、その社会的背景について探索されたものは少ない。【目的】外来維持透析患者における社会歴と死亡の関連を明らかにする。【研究デザイン】前向きコホート研究【対象】宮崎県透析患者コホートにおいて 7 年間追跡調査を行った症例【変数】年齢、透析歴、性別、原疾患、転帰 (死亡)、死因、世帯構成 (独居)、職業の有無、歩行の可否、生活活動度、生活場所 (自宅・施設)【統計学的解析方法】生存期間の単変量解析は Kaplan-Meier 曲線、多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用い総死亡に関連する独立因子を探索した。【結果】年齢中央値 68 歳 (四分位範囲 60-77)、男性 580 例 (58.9%)、透析歴 75 月 (32-141)、原疾患糖尿病 247 例 (25.1%)、総死亡数 361 例。単変量解析では職業、歩行、生活活動度、生活場所で関連があった。年齢、性別、原疾患、透析歴を調整因子とした多変量解析では、総死亡に対するハザード比は各々 1.6 (95%信頼区間 1.1-2.3)、2.9 (2.1-4.0)、3.0 (2.1-4.3)、2.8 (1.7-4.5) であった。非悪性腫瘍死、心血管系死のみとした場合も同様に有意差が見られた。【結論】職業、歩行、生活活動度、生活場所は外来維持透析患者における死亡関連因子であった。今後これらにおいて総死亡が多い原因を調査し、予防医学的介入の必要性を検討すべきである。

O-207

維持血液透析患者における血清可溶性 (プロ) レニン受容体値と心不全進行との関連

¹守口けいじん会病院, ²東京女子医科大学内科学講座, ³門真けいじん会クリニック

甘利 佳史¹, 森本 聡², 木田 可奈子², 瀧本 裕基¹, 奥田 英伸¹, 万木 孝富¹, 中嶋 章貴³, 市原 淳弘²

【背景】血清可溶性 (プロ) レニン受容体 [s (P) RR] 値は組織レニン-アンジオテンシン (RA) 系を反映する可能性が示唆されている。我々はこれまでに、維持血液透析 (HD) 患者での血清 s (P) RR 高値は下肢動脈の高度狭窄・閉塞病変と関連することを報告した。今回、維持 HD 患者での血清 s (P) RR 値が心機能に与える影響について検討した。【方法】1 年間の追跡期間中において生存群と死亡群に分け、各種患者背景因子との関連を評価した。生存群において、血清 s (P) RR 値と心機能および動脈硬化関連因子の変化値 (Δ) との関連を検討した。【結果】追跡期間中の生存群において、s (P) RR 高値群 (≥29.8 ng/ml) では低値群 (<29.8 ng/ml) に比べ ΔhANP (P=0.016)、ΔBNP (P=0.010)、ΔLVEF (P=0.004)、ΔLVMI (P=0.021)、ΔE/e' (P=0.022) が有意に高かった。s (P) RR 値は LDL-C、LVEF、LVMI と独立して ΔBNP と正の関連を示した (P=0.037)。【結論】維持 HD 患者において血清 s (P) RR 高値は心不全進行の独立したリスク因子であることが示唆された。

O-208

Association between the laxative prescription and mortality in hemodialysis patients ; from Japan-Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

¹川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, ²東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ³上尾中央総合病院腎臓内科, ⁴山梨県立中央病院救命救急センター, ⁵信州大学医学部附属病院腎臓内科, ⁶京都大学大学院医学研究科

板野 精之¹, 本多 佑², 久保 英二³, 釘宮 愛子⁴, 山田 洋輔⁵, 池之上 辰義⁶, 未海 美穂⁶

【背景】血液透析 (HD) 患者は食事制限、運動不足、リン・カリウム吸着薬の使用により便秘の罹患率及び下剤処方頻度は高い。HD 患者での下剤処方と生命予後の関連は不明である。【方法】J-DOPPS phase1-5 (1998-2015) に登録された 12,217 人の HD 患者を対象とした、ペースラインの下剤処方の有無で 2 群に分け、主要評価項目を観察開始 3 年までの全死亡、副次評価項目を死因別死亡とした。解析は傾向スコア逆数加重法で Cox 解析を行った。【結果】下剤は 30.5% で処方され、全死亡 1,240 件であった。下剤処方と全死亡に有意な関連がみられた (HR1.12; 95%CI, 1.03-1.21)。感染症 (HR1.62; 95%CI, 1.14-2.29)、悪性腫瘍 (HR1.60; 95%CI, 1.08-2.36) での死亡も有意であったが、心死亡は関連しなかった。刺激性下剤のみに限った感度解析では全死亡との関連性は有意ではなかった (HR1.11, 95%CI, 0.98-1.26)。【結論】血液透析患者において下剤処方は死亡リスク上昇と関連した。食物繊維摂取や運動、便秘を生じにくい薬物の使用等による下剤を必要としない排便管理が重要かもしれない。

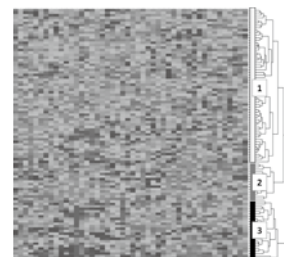
O-209

機械学習による血液透析導入患者のクラスタリングと予後の関連

¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²東京大学救急科

小丸 陽平¹, 吉田 輝彦¹, 浜崎 敬文¹, 南学 正臣¹, 土井 研人²

【背景】透析導入患者は多様な背景があり、導入時のリスク評価法は定まっていない。【方法】新たに維持血液透析を始めた患者の臨床データ (身体・血液・尿所見) 46 項目を、教師なし機械学習の凝集階層的クラスタリング法にて解析し、一年生存率等をアウトカムとして前向き観察研究を実施した。【結果】2016-18 年に登録した 101 名をクラスタリングした結果、患者は 3 クラスタ (1: 62 名, 2: 15 名, 3: 24 名) に分かれた (図)。クラスタ 3 は血清 Cr 値や尿中 L-FABP 値が低く、炎症反応が高かった。クラスタ 1 と比較して、クラスタ 3 は一年生存率が有意に低く (P<0.001)、クラスタ 2 は導入時在院日数が長かった。【結論】クラスタリングによって導入時データから予後が異なるサブグループが特定された。機械学習は腎臓病患者のリスク評価とフォローアップ計画に資する可能性がある。



O-210

急性脳出血発症時の予後と出血量に関する維持透析の影響

¹仙台市立病院, ²前橋赤十字病院

山本 多恵¹, 竹内 陽一², 成澤 あゆみ¹, 刈部 博¹, 亀山 元信¹

【背景】我が国の脳出血の死亡は戦後著しく減少したが、維持透析患者においては脳卒中は第 4 位を占める主要な死因である。一般に脳出血患者の予後は発症時の出血部位や出血量などに左右されるが、透析の影響は十分に明らかになっていない。【目的】急性期脳出血患者の入院時所見と予後について、維持透析と非透析患者について調査した。【対象と方法】対象は 2003 年 1 月から 2018 年 10 月までに当院脳神経外科に入院した急性期の脳出血患者で、非透析患者 984 名と維持透析患者 105 名において比較した。入院時 CT 所見より脳内血腫量を概算し、意識レベルは GCS で評価した。発症から 3 日以上経過した症例は除外した。透析を継続する場合は発症後 24 時間は避け、発症後 2 週間は透析条件を下げた間欠透析とした (血流量 80 ml/分、透析時間 3-4 時間、ダイアライザー PMMA 膜、抗凝固薬ナファモスタット)。【結果】非透析患者に比べて透析患者では、出血部位に大差はないが、出血部位別の脳内血腫量は大きく、発症時 GCS は低い傾向にあった。発症時の意識レベルと脳内血腫量は相関を認め、在院日数は約 30 日と差はないものの、透析患者の死亡率は有意に高かった。【結論】維持透析患者では脳出血発症時の出血量が多く、予後不良につながることを示唆された。

O-211

ESA 製剤非投与維持透析患者における生体内エリスロポエチン産生の検討

1つくばセントラル病院, 2筑波技術大学

楊川 堯基¹, 平山 暁², 金子 洋子¹, 間瀬 かおり¹, 多留 賀功¹, 松永 恒明¹, 塚原 知樹¹, 石井 龍太¹, 樋口 貴士¹

【背景・目的】慢性維持透析患者では、Erythropoiesis stimulating agent (ESA) 製剤投与を必要としない患者 (non-ESA 患者) が一部存在する。エリスロポエチンは、胎生期では肝臓、出生後は主に腎臓にて産生されることが知られている。本研究は、non-ESA 患者のエリスロポエチン産生の検討が目的である。【方法】non-ESA 患者 (8名, 平均ESA製剤非使用期間29.2ヶ月), ESA投与維持透析患者 (ESA患者) (8名, ダルベポエチンアルファ60 μ g/週1回投与)の血清および臍帯血を用いて検討した。測定は、EPO WGA MAIIA Isoform Distribution Kitを用いた。当該キットでは、エリスロポエチン糖鎖構造の差異を利用して、percentage of migrated isoforms (PMI) 測定により、エリスロポエチンの産生由来を確認する。【結果】non-ESA患者、ESA患者、および肝由来のエリスロポエチンを有する臍帯血のPMIはそれぞれ、61.2 \pm 13.1%, 12.6 \pm 11.4%, 65.0 \pm 13.5%であった。non-ESA患者のエリスロポエチンは臍帯血と同様の結果であり、ESA患者はほかの2群と比較し、PMIは有意に低値であった。【結論】non-ESA患者でのエリスロポエチンは肝由来であることが推測される。一部透析患者においては、肝にて必要なエリスロポエチン産生能力を有すると思われる。

O-212

人工知能 (AI) による血液透析患者のダルボポエチン α の腎性貧血治療反応予測プログラムの開発

1岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科, 2岡山西大寺病院

喜多村 真治¹, 高橋 謙作¹, 福島 和彦¹, 辻 憲二¹, 小林 直哉², 和田 淳¹

【背景】腎性貧血治療は経験則でなされており、各患者の反応性を見ながら治療されている。【目的】我々はAIによる血液透析 (HD) 患者のダルボポエチン α (DA) 貧血治療反応予測プログラム (PG) を作成した。【方法】HD患者106名よりDA使用者を抽出し、年齢、糖尿病歴、BMI、Hb、TSAT、フェチリン、DA投与量、鉄剤使用、エルカルチン使用、輸血使用の10項目を用い、2週間後定期採血のHb濃度変化を5%以上上昇は反応群 (R)、5%~5%の変化を維持群 (S)、-5%以上低下は低下群 (D) として評価し、AIによる教師有学習でトレーニングデータには457通り、テストデータには88通りのデータセットを用い貧血治療反応予測を行った。【結果】PGは509通り作成した。過学習、エラー率が少ない36個のPGでは正解率58.86 \pm 4.20%、適合率43.12 \pm 10.49%、再現率37.71 \pm 3.45%であった。過学習、エラー率及びR、S、D評価を総合判断した至適PGにおいて正解率64.36%、適合率75.53%、再現率41.72であった。至適PGはD群をSまたはD群と認識し、R群をSまたはR群と認識しており、貧血進行や貧血過改善などを正確に予測した。【結論】ディープラーニングによりDAによる貧血治療予測の可能性が示唆された。

O-213

末期腎不全患者におけるびまん性特発性骨増殖症

埼玉草加病院

生方 政光, 鈴木 博貴, 浅尾 りん, 中村 裕也, 中村 雅将, 大澤 勲, 後藤 善和, 後藤 博道

【背景・目的】びまん性特発性骨増殖症は椎体前縦靭帯の骨化を特徴とする特発性の変性疾患である。椎体骨折時の脊髄損傷リスクが高く、脳血管疾患や冠動脈疾患のリスク因子ともされる。しかし、血液透析患者におけるびまん性特発性骨増殖症に関連した報告はない。今回、血液透析患者におけるびまん性特発性骨増殖症の罹患率を調べることで、またそのリスク因子について検討した。【方法】2018年12月当院で維持透析を継続している症例を対象とした。びまん性特発性骨増殖症は胸部CTにてResnick and Niwayama criteriaをもとに診断した。胸部CT非施行例、胸椎手術既往例を除外し、びまん性特発性骨増殖症群と非びまん性特発性骨増殖症群と2群に分けて比較解析を行った。【結果】6例を除外し、389例 (男性238例, 年齢中央値70歳) を対象とした。123例 (31.6%) がびまん性特発性骨増殖症と診断された。そのリスク因子として、高齢 (OR 1.06, 95%CI 1.03-1.09, P<0.001)、骨密度高値 (OR 1.02, 95%CI 1.00-1.03, P=0.03)、椎体骨折既往 (OR 3.22, 95%CI 1.23-8.41, P=0.017)、糖尿病性腎症 (OR 2.00, 1.03-3.90, P=0.041)。らが有意であった。【結論】血液透析患者において約3割の症例にびまん性特発性骨増殖症を認め、高齢、骨密度高値、椎体骨折既往、糖尿病性腎症がリスク因子と示唆された。

O-214

維持透析患者でのプロバイオティクスの臨床効果と腸内細菌叢の関与：前向き無作為化二重盲検群間比較試験

1東京女子医科大学東医療センター内科, 2日高病院腎臓病治療センター

小川 哲也¹, 大前 清嗣¹, 細田 祐未¹, 西沢 蓉子¹, 堀本 藍¹, 樋口 千恵子¹, 永野 伸郎²

【目的】慢性腎臓病では腸管上皮の細胞間結合の障害の結果、全身性の炎症が惹起されるが、プロバイオティクスは炎症を減弱するとの報告がある。一方、我々は以前にビフィズス菌の血清P値 (血清P値) 低下作用を報告した。今回、慢性維持透析患者での、プロバイオティクスの臨床効果と腸内細菌叢の関与を検討した。【対象・方法】プロバイオティクスはラクトミン・酪酸菌・糖化菌配合OD錠を用いた。維持透析患者を無作為にプロバイオティクス群 (n=37) およびプラセボ群 (n=36) に割り付け、二重盲検にて6か月投与し、投与前後での、炎症の指標のCRP/Alb値、生化学検査値の推移および糞便を次世代シーケンスにより解析した腸内細菌叢の関与を検討した。【結果】2群間で炎症の指標のCRP/Alb値には変化を認めなかった。血清P値は、プロバイオティクス群でのみ有意に低下し、血清P値とHaemophilus属、Neisseria属など6菌属で正の相関が、Bifidobacterium属など7菌属で負の相関が認められた。【結論】プロバイオティクスは、炎症の指標に有意な変化を認めなかったが、腸内細菌を介して血清P値の低下作用を有する可能性が示唆された。

O-215

血液透析患者におけるクエン酸第二鉄のFGF23値への影響について

社会医療法人川島会川島病院

田代 学, 島 久登, 井上 朋子, 宮 恵子, 川原 和彦, 岡田 一義, 水口 潤

【背景・目的】透析患者においてFGF23値はCKD-MBD以外にも心機能や予後に影響を及ぼしている可能性が報告されている。クエン酸第二鉄は血清リン値に依存せずにFGF23を低下させる作用が報告されており、当院での血液透析患者におけるFGF23値の推移を検討した。【方法】2016年と2018年の2ポイントでFGF23値を測定した血液透析患者82人で、血液生化学検査、骨密度、心エコー所見、血圧、動脈硬化指標等をクエン酸第二鉄投与群と非投与群で比較検討した。【結果】FGF23の変化率と補正Ca (P=0.001)、P (P=0.001)、ALP (P=0.001)、EF (P=0.028) に有意な相関を認めた。またクエン酸第二鉄投与群 (12人) では非投与群 (70人) と比較してESA抵抗性の有意な改善 (P=0.007)、EPO投与量の有意な減少 (P=0.003) を認めた。投与群は、血清リン濃度とFGF23値に有意な変化を認めなかったが、非投与群では、血清リン値は有意 (P=0.049) に低く、FGF23値は有意 (P=0.015) に上昇していた。【結論】クエン酸第二鉄が血清リン値に依存しない経路でFGF23値に影響していた可能性が示唆された。

O-216

腹横筋膜面ブロックは腹膜透析カテーテル挿入時の周術期疼痛を軽減する：単施設によるランダム化比較試験

平成紫川会小倉記念病院

原田 健司, 浜小路 友哉, 倉橋 基祥, 安宅 映里, 内田 大貴, 桑原 郁子, 竹内 英美, 金井 英俊

【背景】PDカテーテル挿入時の麻酔方法として全身麻酔、脊椎麻酔、局所浸潤麻酔がある。局所浸潤麻酔単独では術中・術後の疼痛管理不良がみられることがある。今回局所浸潤麻酔に腹横筋膜面ブロック (TAPB: Transversus Abdominis Plane Block) を併用した。PDカテーテル挿入にTAPBを併用した報告は少なく、疼痛評価として術後の疼痛を他覚的に評価した報告はない。PDカテーテル挿入時の術後疼痛に関して比較検討した。【方法】2017年10月より2020年1月まで当院にてPDカテーテル挿入を行った110例に対して局所麻酔単独群とTAPB併用群をランダム化し2群に分けた。術後の疼痛評価に関してはVAS (Visual Analogue Scale) を測定した。術後、術後1時間、3時間、6時間、24時間の5回と合計のVASを測定し解析した。【結果】110例中、106例のVASを評価した。平均年齢63.8歳、男性76%、平均eGFR7.54。術後1時間におけるVASはそれぞれ1.39 vs 2.88 (p=0.0035)、1.86 vs 3.19 (p=0.0035) とTAPB群において有意に低下認められた。さらにVAS5回の合計に関しても10.59 vs 13.85 (p=0.028) と有意に低下認められた。【結論】TAPBはPDカテーテル挿入時の術後疼痛を軽減した。また周術期の疼痛管理において低侵襲であり麻酔管理の際の良好なオプションとなる可能性がある。

O-217

腹膜透析患者における血圧と死亡リスクの関連

¹平成紫川会小倉記念病院, ²九州大学病態機能内科学
倉橋 基祥¹, 安宅 映里¹, 桑原 郁子¹, 辻川 浩明², 竹内 英実¹, 原田 健司¹, 金井 英俊¹

【背景】血液透析患者の血圧と生命予後の関係には、U字型現象がみられるとされるが、腹膜透析 (PD) 患者の最適血圧については報告が少ない。【方法】2010年4月から2017年12月に当院でPDを施行中の患者416人 (平均65.6歳, 男女比295:121人, 平均観察期間29.2ヵ月) を対象とした。収縮期血圧 (SBP) により4群: G1: SBP<110 mmHg (n=60), G2: 110 mmHg≤SBP<140 mmHg (n=187), G3: 140 mmHg≤SBP<160 mmHg (n=113), G4: SBP≥160 mmHg (n=56) に分け、収縮期血圧と生命予後、心血管疾患 (CVD) 発症率、それらの複合イベントとの関連について検討した。G2をリファレンスとしたCox比例ハザードモデルで検討し、調整因子として年齢、性別、基礎疾患、血液検査所見、左室駆出率、内服薬を用いた。【結果】376人 (90.4%) が高血圧患者であった。死亡リスクの検討では、G1で有意に死亡リスクが高かった (ハザード比2.08, 95% CI 1.23-3.51, p=0.006)。CVDの発症リスクはG4で高い傾向にあったが、多因子で調整すると有意差を認めなかった。複合イベントの検討では、G4で有意にイベント発生リスクが高かった (ハザード比1.61, 95% CI 1.01-2.57, p=0.047)。【結論】PD患者において、低血圧は死亡のリスク、高血圧は死亡とCVD発症の複合イベントのリスクとなる可能性がある。

O-218

腹膜透析におけるオキシトシン関与の可能性

産業医科大学循環器内科・腎臓内科
眞田 賢哉, 上野 啓通, 中園 和利, 宮本 哲

【背景】バソプレッシン (AVP) は主として循環血液量と浸透圧によって制御され、体液の恒常性維持に深く関与しているホルモンである。腹膜透析 (PD) は高浸透圧物質を腹腔内に貯留し、水・電解質の調整をおこなう腎代替療法であり、急激な浸透圧や循環血液量の変化を伴うために、我々はPD中にAVPの合成・分泌が亢進することを報告した。一方、オキシトシン (OXT) はAVPと共通の産生部位・構造・多くの生理作用を有しており、OXTとAVPの循環制御機構は類似している可能性があるものの、PD中のOXT動態は不明である。【方法・結果】OXT遺伝子を蛍光タンパク (mRFP1) で標識したラットを用いて、短時間腹膜透析液: 3%高張食塩水 (H)、長時間腹膜透析液: ポリエチレングリコール (P) を投与したところ、OXT増加が示唆された。次に、免疫組織化学染色法を用いて神経活動の指標とされるc-Fosタンパクの発現を観察することで、H/P投与後のOXTニューロン活性化が示された。in situ hybridization法を用いてH/P投与後のOXT-mRNA、mRFP1-mRNAの遺伝子発現増加が明らかになった。H/P投与後に血漿OXT濃度は上昇した。【結論】PD中にOXT合成・分泌が亢進することが示唆された。OXTはAVPと同様に水・電解質調整へ深く関与するとともに、腎血流の増加、抗炎症作用などの生理作用が知られており、本研究結果からPDにおけるOXTの関与が示唆された。

O-219

腹膜透析接続システム「つなぐ」は皮膚常在菌と口腔内常在菌による腹膜炎を減少させる

¹国立病院機構呉医療センター腎臓内科, ²広島大学病院腎臓内科, ³中央内科クリニック
高橋 俊介¹, 中島 歩², 半田 祐喜¹, 京田 尚子¹, 有馬 隆弘¹, 川合 徹³, 正木 崇生²

【背景】腹膜透析接続システム「つなぐ」は完全閉鎖状態で接続を完了するため、誤接触や唾液飛沫による腹膜炎の減少が期待される。【方法】当院で腹膜透析導入した65例について「くりんフラッシュ」使用期間と「つなぐ」使用期間それぞれにおける腹膜炎の発症率について検討した。腹膜炎の起炎菌を皮膚常在菌、口腔内常在菌、腸管内常在菌に分類して発症率を検討した。【結果】「くりんフラッシュ」使用期間における全腹膜炎の発症は0.37回/年であり、起炎菌別では皮膚常在菌0.18回/年、口腔内常在菌0.078回/年、腸管内常在菌0.039回/年であった。「つなぐ」使用期間における全腹膜炎の発症は0.20回/年であり、起炎菌別では皮膚常在菌0.024回/年、口腔内常在菌0.049回/年、腸管内常在菌0.097回/年であった。【考察】「くりんフラッシュ」使用期間と比較して、「つなぐ」期間では全腹膜炎の発症率が減少し、皮膚常在菌と口腔内常在菌を起炎菌とした腹膜炎が著明に減少したが、腸管内常在菌を起炎菌とした腹膜炎は減少しなかった。【結論】腹膜透析接続システム「つなぐ」は皮膚常在菌と口腔内常在菌による腹膜炎を減少させた。

O-220

PPI服用とPD関連腹膜炎の発症リスクにおける検討

¹総合上飯田第一病院, ²成田記念病院, ³愛知医科大学病院・腎臓リウマチ膠原病内科
前田 さやか¹, 山口 真³, 小林 直人², 前田 邦博³, 泉 尚紀², 永井 将哲², 大林 孝彰², 勝野 敬之³, 野畑 宏信³, 伊藤 恭彦³

【目的】PD関連腹膜炎はPDにおける主要な合併症の一つである。これまでPD関連腹膜炎の危険因子を検討した報告はあるが、PPI使用と腹膜炎との関連性に関する報告はない。【研究デザイン】後ろ向きコホート研究【セッティング】1991年~2017年度に成田記念病院でPDを新規導入した230例の成人患者【測定】PPI使用、初回の腹膜炎までの期間をCox比例ハザードモデルによる多変量解析で評価した。【主要アウトカム】PD導入から初回腹膜炎発症までの期間【結果】中央値36ヶ月 (四分位範囲, 19-57) の観察期間中に、86 (37.4%) 人が腹膜炎を発症した。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析により、PPI使用 (補正HR, 1.72 [95% CI, 1.11-2.66; P=0.016]) と、低アルブミン血症 (per g/dl 補正HR, 0.59 [95% CI, 0.39-0.90; P=0.014]) において、腹膜炎との関連性が示された。【研究の限界】後ろ向き研究のため、未測定の変数因子の調整が不可能である。【結論】PPI使用はPD関連腹膜炎の発症と関連性があることが示され、今後さらなる検討が必要である。

O-221

移植後早期高尿酸血症と腎線維化に関する後ろ向き観察研究

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東京女子医科大学泌尿器科
川邊 万佑子¹, 山本 泉¹, 中田 泰之¹, 堀田 茂², 海上 耕平², 奥見 雅由², 田邊 一成², 横尾 隆¹

【目的】細動脈硝子化 (ah) や尿細管萎縮/間質線維化 (IF/TA) の進展は移植腎予後と相関し、これらの所見の原因としての尿酸が注目されている。今回、尿酸値の安定する移植後6ヵ月の尿酸値とahおよびIF/TA進展を検討した。【方法】2005年1月から2009年12月までに東京女子医科大学泌尿器科で糖尿病を除外した腎移植患者138例を対象とした。高尿酸血症の定義は、男性≥7 mg/dl、女性≥6 mg/dlとし、Banffスコア2以上の上昇をahおよびIF/TAの進展と定義した。【結果】平均観察期間8.3±1.6年で、高尿酸血症群では、ahの進展はなく (p=0.25)、IF/TAでは有意に進展を認めた (p=0.02)。【結論】高尿酸血症はIF/TA進展に影響する可能性が示唆された。

O-222

生体腎移植ドナーの腎提供一年後のeGFRを予測する因子の検討

東邦大学医療センター大森病院
篠田 和伸, 小口 英世, 西川 健太, 米倉 尚志, 村松 真樹, 荒井 太一, 斎藤 彰信, 河村 毅, 酒井 謙

生体腎移植ドナーとなった101例を対象とし、造影CTから腎体積計測を行い、その他の術前因子を加え一年後のeGFRを予測する因子を検討した。術前の総腎体積と術前eGFRは有意に相関していた (Spearman相関係数0.317, p=0.0029)。腎提供一年後のeGFRを予測する因子を重回帰分析で検証した。Model1: 術前eGFR, 年齢, 高血圧, Model2: 術前eGFR, 年齢, 高血圧, BMI, Model3: 術前eGFR, 年齢, 高血圧, BMI, 残腎体積の3モデルで検討した。Model1においては従来の研究で示唆されていた年齢, 高血圧の因子は有意ではなく術前eGFRのみが有意な因子であった (p<0.0001)。モデル2では術前eGFR, BMIが有意な因子となった (p<0.0001, p=0.0027)。モデル3では術前eGFR, BMIが有意な因子となった (p<0.0001, p=0.0003, p=0.0024)。予測eGFRと実測eGFRの相関係数は予測因子を増すごとに上昇した (R2: モデル1, 0.714; モデル2, 0.738; モデル3, 0.752)。モデル3で得られた予測式を42名の別コホートに導入しても実測eGFRと有意な相関が見られた (R2: 0.585, p<0.0001)。術前eGFR, BMI, 残腎体積により腎提供一年後の腎機能を予測できることが示唆された。

O-223

移植腎における HLA-G 発現の臨床病理学的検討

金沢医科大学医学部腎臓内科学

熊野 奨, 加賀谷 侑, 鶴山 祐子, 山崎 恵大, 松浦 寿一, 岡田 圭一郎, 沖野 一見, 藤本 圭司, 足立 浩樹, 古市 賢吾, 横山 仁

【目的】HLA-Gは非古典的 HLA クラス I 分子であり, その発現は移植片の寛容と関連し, 拒絶反応のエピソードが少ないとされている。しかし, その発現機序のはいまだ詳細不明であり, 誘導因子は臓器毎に異なる。今回, 近位腎尿管上皮細胞 (pTEC) における HLA-G 発現とその誘導因子を明らかにする。【対象と方法】金沢医科大学で実施した腎移植 40 例 (生体腎移植 35 例, 献腎移植 5 例) を対象に HLA-G の移植腎組織における発現と腎移植後について検討した。また, ヒト初代培養 pTEC における *in vitro* の HLA-G 誘導因子について, 各種サイトカイン, 免疫抑制薬による HLA-G 産生変化を検討した。【結果】移植 1 年後の腎生検組織において, 40 例中 12 例 (30%) で pTEC の核周囲に HLA-G 発現を認めた。また, HLA-G 発現群では移植腎機能低下 ($\Delta eGFR$) に対する有意な抑制を認めた。 *in vitro* における HLA-G 発現誘導実験では, インターフェロン (INF)- β が最も有効な因子であった。【結論】ヒト pTEC では, INF- β が最も強い HLA-G 発現誘導因子であり, *in vivo* における HLA-G 発現による移植腎保護作用が示唆された。

O-224

音楽は透析患者を血管穿刺時痛から救う

¹みはま成田クリニック, ²国立循環器病研究センター, ³長崎大学病院, ⁴信州大学医学部付属病院, ⁵京都大学大学院, ⁶大阪市立大学

稲山 えみ¹, 岸田 真嗣², 北村 峰昭³, 山田 洋輔⁴, 池之上 辰義⁵, 高橋 佳苗⁶, 新谷 歩⁶

【背景】音楽聴取は様々な疼痛に対して緩和効果が示唆されており, その効果には疼痛への不安の軽減の関与が指摘されている。一方で音楽が血液透析 (HD) 患者の血管穿刺時痛を緩和するかどうか, その効果に不安の軽減が関与しているかどうかは不明である。【方法】HD の血管穿刺時に痛みを感じている HD 患者 121 名を対象とした, 多施設共同単盲検クロスオーバーランダム化比較試験 (UMIN000032850)。穿刺の 8 分前から透析開始直後まで, ヘッドホンで「2 台のピアノのためのソナタ ニ長調」K.448 を聴取する介入群と, ホワイトノイズを聴取する対照群を比較した。主要評価項目は穿刺時痛の visual analogue scale (VAS) とし, 副次評価項目として穿刺の不安の VAS を調べた。【結果】音楽聴取群はホワイトノイズ聴取群に比べ, 穿刺時痛の VAS で 12.2% (95%信頼区間: 2.3-21.1, $p=0.017$) 低下させた。しかし不安の VAS は 8.0% (95%信頼区間: -4.7-18.4, $p=0.172$) の低下を認めたが, 有意差はなかった。【結論】音楽聴取は HD 患者の血管穿刺時痛を緩和したが, その効果に不安の軽減が関与していることを確認できなかった。その機序として不安の軽減以外のものが存在する可能性が示唆された。

O-225

低栄養, 炎症, 貧血は新規作製バスキュラーアクセスのリスク因子である

¹東京透析フロンティア池袋駅北口クリニック腎臓内科, ²埼玉草加病院血管外科, ³埼玉草加病院腎臓内科
原 正樹¹, 佐伯 直純², 生方 政光³, 浅尾 りん³, 鈴木 博貴³, 中村 裕也³, 中村 雅将³, 大澤 勲³, 後藤 博道³

【背景】低栄養, 炎症, 貧血は各々独立したバスキュラーアクセス (VA) 不全のリスク因子と考えられており, これらは複合的に VA 不全に関与している可能性がある。【方法】2013 年-2017 年の初回作製 VA 患者 177 名を対象とした縦断的研究。VA 不全を VA 閉塞もしくは経皮的血管形成術施行と定義した。低栄養, 炎症, 貧血の指標として, Alb, CRP, Hb を用い, 各々の最高 (CRP) もしくは最低 (Alb, Hb) 四分位群をリスク有りとして定義した。累積 VA 不全発症率を調査し, 総リスク数にて 4 群 (0-3) に層別化して Kaplan-Meier 曲線を求めた。総リスク数の VA 不全に対する影響を, 多変量 COX 回帰分析を用いて検討した。【結果】平均観察期間 1.6 \pm 1.4 年, VA 不全発症率は 30.5%。総リスク数毎の累積 VA 不全発症率は, 0 と比較して 2, 3 で有意に高値だった。単変量解析で, Alb (HR 2.00; 95%CI, 1.08-3.71), CRP (HR 2.21; 95%CI, 1.15-4.13), Hb (HR 1.96; 95%CI, 1.02-3.63) は各々有意な VA 不全へのリスク因子であり, 多変量解析では総リスク数 0 に対して 2 (HR 4.68; 95%CI, 1.07-18.5), 3 (HR 4.72; 95%CI, 1.32-17.2) は有意な VA 不全リスク群だった。【結論】低栄養, 炎症, 貧血は各々独立した VA 不全へのリスク因子であり, 相乗効果を有する。

O-226

血液透析患者における geriatric nutrition risk index, 体組成, 骨密度と死亡予測

¹一陽会原田病院腎臓内科, ²広島大学病院腎臓内科

水入 苑生¹, 西澤 欣子¹, 山下 和臣¹, 松坂 貫太郎¹, 重本 憲一郎¹, 土井 盛博², 正木 崇生², 原田 知¹

【目的】HD 患者の geriatric nutrition risk index (GNRI), 体組成, 骨密度の関連と死亡予測への有用性を検討した。【方法】2017 年 4 月以後, 同日に採血, HD 後の bioimpedance 法による体組成検査, DEXA による骨密度測定を受けた HD 患者を対象とし GNRI の tertile (T) により 3 群に分け GNRI: T1 群の関連因子を, 年齢, 透析歴, 糖尿病 (DM), nPCR, Mg, P, CRP, Hb, body cell mass index (BCMI), overhydration/extracellular water (OH/ECW), (腕骨・大腿骨頸部・腰椎) 骨密度を変数とし Logistic 分析した。又 2019 年 12 月まで観察し Kaplan-Meier 生存率, Logistic 分析で死を目的変数とし ROC 曲線を比較した。【結果】全対象 (n=264) の平均年齢は 65 \pm 12 歳, 男/女: 165/99, 透析歴 109 \pm 97 ヶ月であった。GNRI の中央値は T1 群 88, T2 群 94, T3 群 98 であった。T1 群は他群に比し高齢で, 男性が低頻度, 血清 albumin, triglyceride, BCMI, lean tissue index, fat tissue index, 腕骨・腰椎・大腿骨の骨密度, T スコアはいずれも低値を, OH/ECW は高値を示した ($p<0.05$)。T1 群は CRP, Hb, BCMI, 腰椎・大腿骨骨密度と関連した ($p<0.05$)。T1 群は他群より 1 年生存率が低かった ($p<0.05$)。死亡予測への AUC は既知因子 (年齢, DM, CRP, P) では 0.65, 既知因子, GNRI では 0.77, 既知因子, GNRI, OH/ECW, 腰椎骨密度では 0.81 と改善した ($p<0.05$)。【結論】HD 患者の GNRI, 体組成, 骨密度は関連し, それらの同時評価は死亡予測を改善する。

O-227

透析患者における動脈の硬化と筋肉量の関連についての検討

¹真会白鷺病院, ²大阪市立大学代謝内分泌病態内科学・腎臓病態内科学

奥野 仙二¹, 岡崎 久宜¹, 宮脇 仁朗¹, 安達 かおり¹, 杉江 伸夫¹, 乗峯 京子¹, 庄司 繁市¹, 山川 智之¹, 石村 栄治², 稲葉 雅章²

【目的】健康高齢者や糖尿病患者などにおいて, 動脈の硬化と筋肉量が関連することが報告されている。しかし, 慢性腎臓病における, これらの関連についての検討は比較的少ない。このため今回, 透析患者において, 動脈硬化の指標の 1 つである脈波伝播速度 (PWV) と四肢筋肉量の関連について検討を行った。【方法】血液透析患者 (n=609, 年齢: 68.0 \pm 12.3 歳, 透析期間: 7.7 \pm 7.5 年, 男性 69%, 糖尿病: 33%) を対象として, 上腕-足首間 PWV を測定した。また, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) にて測定した四肢除脂肪量を, 身長²で除き四肢筋肉量とした。【結果】PWV は, 男性と女性で有意な差を認めなかったが, 非糖尿病群に比較して糖尿病群では有意に高値であった。また, PWV は, 透析期間との間には有意な相関関係を認めなかったが, 年齢とは有意な正の相関関係を, 四肢筋肉量とは有意な負の相関関係を認められていた。次に重回帰分析にて検討したところ, 年齢, 透析期間, 性別, 糖尿病の有無, 収縮期血圧と独立して, 四肢筋肉量は PWV と有意に負に関連する因子であった。【結論】透析患者において, 動脈の硬化と筋肉量は関連している可能性が示唆された。

O-228

透析患者における GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) の低下と歩行速度の関係

¹寿楽会クリニック, ²大野記念病院, ³大阪市立大学

櫻井 真由美¹, 大野 良晃², 井上 圭右², 榎野 亮次郎², 樋口 佳世², 細田 有香², 市川 峰大², 稲葉 雅章³

【背景】透析患者において歩行速度は予後や入院のリスク, 身体能力を決める因子であることが報告されている。前回我々は 60 歳以上の高齢者で 2 か月間の透析前 5 分間のバランスマット運動にて歩行速度が改善することを報告した。その後運動群, 非運動群とフォローアップし 18 か月後までは運動による改善は維持できたが, 24 ヶ月以降では両群に差が認められなくなった。【目的】透析患者において歩行速度が低下する因子を検討する。【対象と方法】当院患者 30 名の歩行速度, 握力, SMI (骨格筋量指標), 膝伸展力体重比, GNRI を 0, 1, 2 の日に測定し歩行速度比が 0.9 未満のものを歩行速度低下群, 0.9 以上のものを維持群とし両群を比較した。【結果】両群で年齢 ($p=0.06$), 握力 ($p=0.4$), SMI ($p=0.2$), 膝伸展力体重比 ($p=0.3$) と有意差は認めなかった。初回 GNRI 値と 2 年間平均 GNRI 値は歩行速度低下群で有意に低かった ($p=0.009$, $p=0.002$)。また, 2 年後の歩行速度の変化率と初回 GNRI 値, 2 年間平均 GNRI 値はいずれも正の相関を認めた ($r=0.389$, $p=0.03$, $r=0.435$, $p=0.016$)。【考察】透析患者において GNRI の低下は歩行速度の低下をまねく可能性がある。

O-229

透析患者において Adeponectin (ADPN) は骨格筋量減少、骨塩量減少予測因子である
 新生会第一病院内科
 小川 洋史, 古賀 俊充, 不破 大祐, 玉城 裕史

【背景】透析 (HD) 患者は低栄養状態に陥りやすく、MIA 症候群や PEW の病態にも陥りやすい。Adeponectin (ADPN) は高齢者の筋力や筋量の低下との関連が示唆されている。今回、私達は、5年間の推定骨格筋量、骨塩量、体脂肪量の変化率と血漿総 ADPN 濃度との関係を検討した。【方法】私達は 42 名の HD 患者 (年齢: 51.1 ± 9.0 才, 透析歴: 144.8 ± 99.2 月) の血漿総 ADPN 濃度を ELISA (Bio Vender) にて測定した。血漿総 ADPN 濃度を測定した年とその 5 年後に 42 名の HD 患者の推定骨格筋量、推定骨塩量、体脂肪量を身体組成分析装置にて測定し、42 名の 5 年間の推定骨格筋量、推定骨塩量、体脂肪量の変化率を算出した。血漿総 ADPN 濃度と推定骨格筋量、推定骨塩量、体脂肪量の 5 年間の変化率との相関を調べた。【結果】1) 42 名の透析患者の 2011 年の血漿総 ADPN 濃度は 12.45 ± 6.86 μg/ml であった。2) 2011 年の血漿総 ADPN 濃度と 2011 年から 2016 年の 5 年間の推定骨格筋量、推定骨格筋量の変化率は有意に逆相関 (R = -0.333, P = 0.031), (R = -0.352, P = 0.022) を示した。しかし、体脂肪量の変化率は有意な相関を示さなかった。【まとめ】推定骨格筋量と骨塩量において血漿総 ADPN 濃度が高くなることと推定骨格筋量、骨塩量の減少率が大きくなる。従って、透析患者において ADPN は、骨格筋量と骨塩量の経年的な減少に関与していることが示唆された。

O-230

当会の維持血液透析患者における簡易 NRI と GNRI の比較検討
¹(医) 一陽会横川クリニック, ²(医) 一陽会原田病院, ³(医) 一陽会イーストクリニック, ⁴(医) 一陽会クリニック, ⁵広島大学病院腎臓内科
 内藤 隆之¹, 加藤 曜子¹, 西澤 欣子², 水入 苑生², 有田 美智子³, 碓井 公治⁴, 山下 和臣², 重本 憲一郎², 正木 崇生⁵

【背景】近年、維持血液透析患者における低栄養の評価に簡易 Nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients (以下 NRI) を利用することが推奨されたが、これまで使用されてきた Geriatric nutritional risk index (以下 GNRI) と比較した報告は乏しい。【目的】簡易 NRI と GNRI で生命予後に関する栄養学的リスク評価に差があるか検討した。【方法】当会で血液透析中の患者を対象として行った既存の観察研究のデータ中、HDF および四肢切断例を除く 496 例を解析した。予後予測能は ROC 曲線と DeLong's test を用いて検定した。連続変数は中央値で記載した。【結果】患者背景は年齢 66 歳、透析歴 59 ヶ月、男性 67%、糖尿病 38%、1 年後に 28 例、3 年後に 103 例が死亡した。1 年後総死亡に対する AUC は簡易 NRI と GNRI 各々 0.785, 0.788, 3 年後総死亡で各々 0.725, 0.701 と差を認めなかった。カットオフ値は 1 年後総死亡で各々 7 と 92, 3 年後総死亡で 5 と 92 であった。【考察】カットオフ値が 1 年後総死亡と 3 年後総死亡で異なることに留意が必要であるが、算出が容易な簡易 NRI は有用で、臨床現場で GNRI と同等に活用することができると思われた。【結論】簡易 NRI は有用である。

O-231

WT1 遺伝子 exon8-9 ミスセンス変異における遺伝子型-臨床型の相関に関する検討
 神戸大学小児科
 長野 智那, 野津 寛大, 近藤 淳, 永井 貞之, 青砥 悠哉, 石河 慎也, 榊原 菜々, 堀之内 智子, 山村 智彦, 飯島 一誠

【背景】WT1 遺伝子 exon8-9 ミスセンス変異は、典型例では乳幼児期に末期腎不全へと進行する重症の腎症や Wilms 腫瘍を発症し、さらに男性においては性分化異常を呈する (Denys-Drash 症候群)。しかし、実際には exon8-9 のミスセンス変異を有しても 10 代以降に末期腎不全へと進行する比較的軽症例も存在する。【方法】重症度規定因子に関して、自検例および既報例をあわせて 174 例を用いたシステマティックレビューを行った。【結果】末期腎不全進行年齢中央値は 1.5 歳であった。Exon8-9 内の DNA 結合 (DB) 部位の変異 (94 例)、DB 部位ではないがその立体構造を形成するために重要なアミノ酸 (C2H2) の変異 (38 例) とそれ以外 (others) の変異 (42 例) の 3 群間で比較検討を行った結果、DB 変異および C2H2 変異を有する症例は others に比較し有意に末期腎不全進行年齢が早かった (0.9 歳 vs 3 歳, p = 0.0003, および 2 歳 vs 3 歳, p = 0.0196)。【結論】WT1 遺伝子 exon8-9 ミスセンス変異を有する患者において、DB 部位や C2H2 部位は転写因子活性を保持する上で重要であり、これらの変異で重症の臨床像を呈することを初めて明らかにした。

O-232

Lowe 症候群と Dent disease-2 の 2 疾患における分子生物学的発症機序の解明
 神戸大学小児科
 榊原 菜々, 野津 寛大, 永井 貞之, 青砥 悠哉, 石河 慎也, 長野 智那, 堀之内 智子, 飯島 一誠

【背景】Lowe 症候群および Dent disease-2 (Dent2) はいずれも OCRL を責任遺伝子とする X 連鎖型の遺伝性疾患であるが、両者の臨床的重症度は大きく異なる。過去の検討から exon7 以前の truncating 変異では Dent2 を、exon8 以降の truncating 変異では Lowe 症候群を発症することがわかっており、この理由として exon8 以降からなる isoform が存在し、Dent2 ではこの isoform が OCRL 蛋白には至っていない。【方法および結果】OCRL exon4 に truncating 変異をもつ Dent2 患者の尿中落下細胞から樹立した培養細胞の mRNA を抽出し、5' race 法により exon8 から始まる isoform のクローニングに成功した。そこで、OCRL 蛋白発現ベクターを用い、野生型、Exon7 以前の nonsense 変異を導入した Dent2 型、Exon8 以降の nonsense 変異を導入した Lowe 型を作成し Hela 細胞に強制発現させ、OCRL 蛋白発現の比較を行ったところ、野生型では細胞質に強い発現を認めたのに対し、Dent2 型では発現が低下しており、Lowe 型では発現を認めなかった。また Western blot 法で、野生型では約 105 kDa と約 80 kDa の二つのバンドを検出したが、Dent2 型では約 80 kDa の単一バンドのみ検出し、isoform 由来の蛋白と考えられた。これらの結果から Dent2 型では exon 8 以降の isoform による機能的蛋白が発現している可能性が示唆された。

O-233

ポドサイトに Zebra body を認める非 Fabry 病症例の組織学的検討
 国立病院機構千葉東病院
 三浦 茜, 川口 武彦, 諸岡 瑞穂, 李 紀廉, 兵頭 正浩, 福田 亜純, 岡田 絵里, 首村 守俊, 鶴野 裕一, 金本 勝義, 松村 千恵子, 北村 博司, 今澤 俊之

【背景】ポドサイト内 zebra body (ZB) は Fabry (FB) 病の特徴的組織所見である。今回、ZB を認めるものの FB 病が否定された症例の組織学的検討を試みた。【方法】ポドサイトに ZB を認めた非 FB 病症例を対象とした。【結果】男性 3 例、女性 1 例、年齢 14~62 歳。全例で蛋白尿や血尿を認めたが、腎機能は正常。全例で光顕所見は微小糸球体変化であったが、電顕でポドサイトに ZB を認めた。白血球中 α-ガラクトシダーゼ A 値活性は全例で正常。更に女性 1 例を含む 2 例で血清 Lyso-Gb3 測定並びに遺伝学的検査を行い FB 病は否定された。薬剤性 ZB の被疑薬の使用歴もなかった。一方、本 4 例のポドサイト内蓄積物は Oil red 染色陽性、グロボトリアオシルセラミド (Gb3) 陽性であった。本非 FB 病 4 例と FB 病 2 例の ZB 面積にも差は認めなかった (平均 ± SD: 1.94 ± 0.95 vs 1.53 ± 0.33 μm²)。【考察】非 FB 病の ZB は FB 病と同様に Gb3 が蓄積しており、構造的な違いもないことが示された。

O-234

MAF-B 遺伝子異常は、pure FSGS として発症し、サイクロスポリンが有効な可能性がある
¹大阪大学キャンパスライフ健康支援センター, ²大阪医科大学医学教育センター・腎臓内科, ³大阪大学医学部腎臓内科, ⁴大阪大学医学部ゲノム情報学
 貝森 淳哉¹, 森 龍彦², 難波 倫子³, 朝比奈 悠太³, 梶本 幸男³, 坂口 悠介³, 小林 香織⁴, 岡崎 敦子⁴, 中谷 明弘⁴, 守山 敏樹¹, 猪阪 義隆²

転写因子 MAF-B は、様々な組織で重要な働きをしている事が知られている。MAF-B の transactivation domain に異常がある場合、FSGS の他に multi-centric carpotarsal osteolysis (FSGS-MCTO) という骨病変を、DNA binding domain に異常がある場合、FSGS の他に Duane Retraction Syndrome (FSGS-DRS) という眼球運動異常を合併する事が報告されている。発表者らは、遺伝性の FSGS 家系のエクソーム解析を行い、MAF-B の DNA binding domain 直前に stop codon になる新規の遺伝子異常を見出した。患者の一人は、骨病変も眼球異常もない、pure FSGS であったが、その父親に FSGS と眼球運動異常を認めた。すなわち、この遺伝子異常の場合、FSGS-DRS となる事が推定されるが、pure FSGS の phenotype が存在する事が明らかとなった。既報にて FSGS-DRS はステロイド投与が無効であるが、phenotype の異なる FSGS-MCTO にサイクロスポリン投与が有効であったとの報告があったため、サイクロスポリン 5 mg/kg 投与を行ったところ、尿蛋白が一時 2.99 g/gCr から 0.93 g/gCr と著明な減少を認めた。それ故、FSGS-DRS でもサイクロスポリン投与が有効である可能性がある。

O-235

男性 Alport 症候群の病期による eGFR 低下速度の変化

あいち小児保健医療総合センター腎臓科

日比野 聡, 笠置 俊希, 湯澤 壮太郎, 北形 綾一, 西村 竜哉, 田中 一樹, 藤田 直也

【目的】慢性腎疾患が ESRD に至る時期は eGFR の直線的な低下推移から予測される。男性 Alport 症候群患者における eGFR 低下速度の特徴を検証した。【方法】2002 年 5 月から最終観察時点 (腎代替療法, 転院はその時点) で 10 歳以上の男性 Alport 症候群患者 16 例を対象とした。eGFR 低下速度として、eGFR-年齢散布図での 3 病期 (1; eGFR 100 以上, 2; 60 以上 90 未満, 3; 60 未満) における回帰直線の傾き (mL/min/1.73 m²/年), eGFR 低下の予測指標として eGFR > 100, 90, 60, 30 での u-P/Cr (g/gCr), u-β2MG/Cr (μg/mgCr) (0.5 以上を上昇と定義) を検討した。【結果】16 例の診断年齢中央値は 7.8 歳, 最終観察年齢中央値は 17.5 歳, X 連鎖型 15 例および常染色体 1 例 (遺伝子診断は 6 例) であった。最終観察時 GFR は CKD 区分で 2 例 G5, 2 例 G4, 3 例 G3, 2 例 G2, 7 例 G1 だった。G3 以上 7 例において, 病期 3 での eGFR 低下速度は中央値 -21.4 だった。病期 1-3 のデータを得た 5 例では, eGFR 低下速度は有意に負に傾き, 病期 1-2 間に有意差を認めた。u-P/Cr は eGFR 低下に伴い増加傾向を示したが有意差はなかった。13 例において, u-β2MG は eGFR90 の時点で全例上昇せず, eGFR60 で 5/6 例, eGFR30 で 5/5 例が上昇を認めた。【結論】eGFR 低下速度は経過中に増大し, 急速である。尿 β2MG 増加は eGFR 低下開始の早期予測には有用でないが, ESRD に至る指標になり得る。

O-236

ファブリー病モデルマウスの髄質ヘンレ太い上行脚 (TAL) 障害による骨軟化症

新潟大学腎臓学医療センター, (株) グライコファーマ
丸山 弘樹¹, 田口 惇美¹, 三亀 真理子¹, 石井 達²

【背景】ファブリー病の主要症状の腎症は予後を規定する。私たちは進行性の多尿と電解質喪失を呈するファブリー病モデルマウス *GldtmTg (CAG-A4GALT)* を作製し, その病態が髄質 TAL の障害であることを明らかにした。これまでファブリー病患者では生活の質を下げる骨塩量の低下 (骨粗鬆症) が高率に発症することが報告されているが, その病態は未解明のままであった。【目的】このマウスの骨を解析し髄質 TAL 障害との関係から骨障害の機序を明らかにする。【方法・結果】20 週齢の大腿骨の μCT で骨塩量低下, 骨形態計測で骨軟化症, 骨吸収の亢進が認められた。血漿 PTH は低 Ca²⁺ 血症に反応して 5 週齢から増加し続けて (二次性副甲状腺機能亢進症), 早期から近位尿管での P 再吸収を抑制し (P 利尿作用) 高 P 尿症が認められた。同様に P 利尿作用がある血漿 FGF-23 は 20 週齢で高値を示した。血漿ビタミン D 値は維持されていた。障害 TAL での Ca 再吸収低下から高 Ca 尿症を認めた。TAL 障害が高 P 尿症, 高 Ca 尿症による骨軟化症をきたすことを見出した。【結論】本研究結果から髄質 TAL 障害は骨症 (骨軟化症) の原因でありファブリー腎症において重要な尿管障害であると考えられる。ファブリー患者においても骨粗鬆症とともに骨軟化症が骨塩量の低下をきたす可能性がある。

O-237

Gitelman 症候群と臨床診断された成人患者の遺伝的背景と変異陰性例における表現系の検討

東京医科歯科大学腎臓内科

森 崇寧, 千賀 宗子, 藤丸 拓也, 萬代 新太郎, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一

【背景】Gitelman 症候群 (GS) は低カリウム血症, 代謝性アルカローシスなどを特徴とする常染色体劣性の遺伝性疾患で, Na-Cl 共輸送体 (NCC) をコードする SLC12A3 変異が原因である。成人では薬剤や環境因子など多様な修飾因子が存在するなかで, 時に診断は容易でない。【目的】成人の GS 臨床診断例において遺伝子背景, 変異陰性例での表現系を検証する。【方法】GS の類縁疾患の責任遺伝子群を含む網羅的遺伝子パネルを用いて, GS と臨床診断された 84 名の患者を検証した。利尿剤・下剤使用者, 慢性下痢症を持つ患者は除外した。【結果】背景の明らかな成人患者は 70 名おり, うち 27 名 (38.6%) が遺伝学的に GS と診断された。一方で類縁疾患を含め遺伝子変異が同定されなかった例は 37 名 (52.8%) に及んだ。この群の表現系を GS 診断例と比較すると, 圧倒的に女性に偏り (Female: 83.8% vs. 59.3%, P=0.028) 年齢が高く (Age: 47 ± 15 vs. 37 ± 13 years, P=0.01), 血清 Mg が高く (serum Mg: 1.95 ± 0.47 vs. 1.67 ± 0.34 mg/dl, P=0.02), 低腎機能 (eGFR: 64.8 ± 30.3 vs. 104.6 ± 25.0 mL/min/1.73 m², P=2.9 × 10⁻⁶) という特徴を有していた。【結論】成人 GS 臨床診断例は多くが NCC 変異を有さない一方, ある共通の特徴を有しており, 新たな疾患概念として考慮される可能性がある。

O-238

腎生検にてネフロン癆が疑われた成人症例における臨床・病理所見と遺伝的背景の関係

東京医科歯科大学腎臓内科, 筑波大学腎・血管病理学

藤丸 拓也¹, 蘇原 映誠¹, 森 崇寧¹, 萬代 新太郎¹, 千賀 宗子¹, 菊池 寛昭¹, 安藤 史顕¹, 森 雄太郎¹, 岡戸 丈和¹, 頼建光¹, 川西 邦夫², 長田 道夫², 内田 信一¹

【背景】近年ネフロン癆は成人の末期腎不全の原因として注目されている。成人では小児と異なり腎外合併症が少なく, 腎生検にて初めて疑われることが多い。しかしネフロン癆の病理所見である尿管拡張や間質の線維化は他の間質障害でも認められ, その鑑別は難しい。また全例に遺伝子解析を行うことも容易ではない。【方法】腎外合併症および家族歴がなく, 腎生検にてネフロン癆が疑われた成人患者 18 名を対象に次世代シーケンサーにて遺伝性囊胞性腎疾患に関連する 69 遺伝子の解析を行い, 遺伝的背景と臨床・病理所見の関係を検討した。【結果】7 例にネフロン癆関連遺伝子変異を認めた (NPH1: 4 例, NPHP3・NPHP4・CEP164: 各々 1 例)。遺伝学的にネフロン癆と診断された患者では腎生検時の年齢が有意に低く (中央値, 26 歳 vs 63 歳, P=0.01), 萎縮のない尿管において厚く二重化した尿管基底膜の変化が有意に多く認められた (所見を有する尿管管数: 中央値, 3 個/切片 vs 0 個/切片, P=0.02)。【結語】高齢では既報遺伝子に病的変異を認めにくく, 萎縮のない尿管の基底膜変化はネフロン癆に特異的な所見である。

O-239

ADPKD 患者における, 遺伝子変異型とトルバプタン治療有効性の関係

虎の門病院腎センター内科, 東京医科歯科大学腎臓内科

関根 章成¹, 星野 純一¹, 藤丸 拓也², 水野 裕基¹, 川田 真宏¹, 平松 里佳子¹, 長谷川 詠子¹, 早見 典子¹, 山内 真之¹, 諏訪部 達也¹, 澤 直樹¹, 森 崇寧², 蘇原 映誠², 内田 信一², 高市 達明¹, 乳原 善文¹

【背景】常染色体優性多発性囊胞腎 (ADPKD) は遺伝子変異型により重症度が異なると報告されているが, 診断やトルバプタン治療開始に遺伝子解析は必須となっており, 遺伝子変異型とトルバプタン治療有効性の関係については明らかになっていない。【方法と結果】遺伝学的検査を行った ADPKD 患者のうち, トルバプタン治療介入前後で腎機能推移を評価できた 21 症例を対象とした。PKD1 トランケーション変異群 6 例, PKD1 ノントランケーション変異群 8 例, PKD2 変異群 4 例 (3 例はトランケーション変異), PKD1/2 変異の明らかでない群 3 例であった。トルバプタン治療介入による年率腎機能悪化速度 (ΔeGFR/y) の改善率は, PKD1 トランケーション変異群, PKD1 ノントランケーション変異群, PKD2 変異群, PKD1/2 変異の明らかでない群で, 中央値はそれぞれ, 44%, 29%, 43%, -16% という結果であった。PKD1/2 変異の明らかでない群ではトルバプタン治療効果に乏しく, PKD1/2 変異群でよりトルバプタン治療が有効である可能性が示唆された (p=0.03)。【考察】PKD1/2 遺伝子変異の有無によってトルバプタン治療効果が異なる可能性がある。

O-240

腎長径と腎囊胞径は多発性囊胞腎患者において PKD1/2 遺伝子変異の有無を予測する因子となりうる

虎の門病院腎センター内科, 東京医科歯科大学腎臓内科

大庭 悠貴¹, 関根 章成¹, 水野 裕基¹, 川田 真宏¹, 平松 里佳子¹, 早見 典子¹, 山内 真之¹, 長谷川 詠子¹, 諏訪部 達也¹, 澤 直樹¹, 藤丸 拓也², 蘇原 映誠², 森 崇寧², 内田 信一², 星野 純一¹, 乳原 善文¹

【背景】常染色体優性多発性囊胞腎 (ADPKD) 患者の多くは家族歴を有し画像検査で両腎に多発する囊胞を認めることで診断されるが, 家族歴の明らかでない患者では診断に難渋する。遺伝学的検査は診断の一助になるが全ての医療機関では行えない。画像検査のみで PKD1/2 遺伝子変異を有する PKD 患者と変異を有さない PKD 患者を鑑別する方法を検討した。【方法】家族歴の明らかでない PKD 患者 60 人を PKD1/2 遺伝子変異を有する患者 (ADPKD 群) 34 人と変異を有さない患者 (other PKD 群) 26 人に分け, 各々の両腎長径と両腎各々最も大きい囊胞 3 個の直径を CT または MRI 画像から計測し 2 群間比較を行った。【結果】2 群間で遺伝学的検査時の年齢に差はなし (55.7 歳 vs 51.5 歳, p=0.30)。両腎長径は ADPKD 群で有意に大きく (147.4 ± 45.4 mm vs 122.8 ± 42.4 mm, p=0.006), また両腎各々最も大きい囊胞 3 個の直径平均値も ADPKD 群で有意に大きかった (37.1 mm ± 16.3 mm vs 28.1 ± 16.1 mm, p=0.02)。【結語】PKD1/2 遺伝子変異を有する PKD 患者は変異を有さない PKD 患者に比べ長径または囊胞径がより大きいことが示唆された。

O-241

尿中NAGは多発性嚢胞腎の腎容積増大率を予測する有用なマーカーである

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

小暮 裕太, 高柳 佳織, 青柳 麻衣, 羽田野 実, 清水 泰輔, 岩下 山連, 小川 智也, 叶澤 孝一, 長谷川 元

【背景】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は腎容積増大率 (rate of kidney volume progression: RKVP) が高いケースは疾患活動性が高く、本邦では年率5%以上がトルバプタンの導入基準の一つとなっている。しかし、RKVPは個人差が大きく、複数回の画像検査が必要となる。治療選択において重要であるRKVPを早期に予測しうるマーカーの解明を目的に臨床解析を行った。【方法】対象症例はeGFR 30 ml/min/1.73 m²以上のトルバプタン未使用のADPKD症例62名。調査期間は2010年1月から2019年6月。【結果】症例は年齢46.3±13.2歳、男性62.9%、eGFR 60.1±18.5 ml/min/1.73 m²。総腎容積の中央値は1137 mlであった。尿中NAG index ((尿NAG/尿Cr)×100)の中央値は4.64であった。eGFR 30 ml/min/1.73 m²以上60 ml/min/1.73 m²未満の群では、単回帰分析においてNAG indexとRKVPのみに相関を認めた (R²=0.330, p=0.003)。さらに、この群のNAG indexの95%信頼区間は5.97から9.39で、RKVPとの単回帰式より、上記信頼区間のRKVPは6.16から11.3%/yearとなった。【結論】CKD stage 3のADPKD患者において、NAG indexはRKVPの予測因子として有用で、6.16以上がカットオフ値として妥当と考えられた。

O-242

機械学習法を用いたADPKD患者の遺伝子変異と腎予後についての検討

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²東京女子医科大学腎臓内科多発性嚢胞腎病態研究部門, ³東京女子医科大学腎臓外科, ⁴東京女子医科大学血液浄化療法科

潮 雄介¹, 片岡 浩史², 眞部 俊¹, 岩藤 和広³, 花房 規男⁴, 土谷 健⁴, 新田 孝作¹, 望月 俊雄²

【目的】我々は、常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎 (以下ADPKD) 患者における遺伝子変異の違いが腎予後との関連において重要であることを報告した。今回、機械学習法を用いてADPKD患者の遺伝子変異の腎予後への影響を検討した。【方法】対象は当院にて2010年から2016年に当院にて遺伝子解析が行われたADPKD患者123名。エンドポイントを腎代替療法とし、機械学習の一つであるSymbolic Regressionを使って腎予後予測の近似関数を求めた。【結果】予測関数で50%以上の頻度で使用された腎予後予測因子は、PKD1患者において、PKD1 REJ domain, PKD1 Frameshift, PKD1 PKD domain, 男性, PKD1 Splicing, PKD1 N-terminal domainの順であった。【結論】腎予後予測の研究において、機械学習法は、従来のCox解析同様に遺伝子変異の種類との関連性を検出するだけでなく、PKD1 REJ domain, PKD1 PKD domain, PKD1 N-terminal domainなどの遺伝子変異の部位との関連性も検出した。機械学習法では、従来の解析手法で検出できない因子も検出できる可能性があり、今後の活用が期待される。

O-243

ADPKD患者における腎由来cyclic AMPの検討

¹近畿大学医学部腎臓内科, ²近畿大学奈良病院内腎臓内科

中谷 嘉寿¹, 坂口 美佳¹, 今西 茜衣里¹, 瀬戸口 知央¹, 樋口 侑子¹, 樋口 敦¹, 堀川 亮太¹, 堀川 有希子¹, 市川 昌志¹, 高橋 実代¹, 清水 和幸¹, 山本 祥代¹, 大西 佐代子¹, 古林 法大¹, 中野 志仁¹, 高見 勝弘², 谷山 佳弘¹, 有馬 秀二¹

【目的】ADPKD患者の腎臓内cyclic AMP:cAMPを直接測定する事は出来ない。今回我々は腎より分泌される腎由来cAMPを算出し、腎容積増大や腎予後等について検討を行う。【対象】2016年1月~2020年1月当院に通院中のADPKD 33人 (TVP:Tolvaptan内服19人) 【方法】ADPKDと診断され、内19人は入院によりTVPを導入される。(残り14人はTVPなし。)以後eGFR、血漿・尿cAMPや腎容積を計測しfollowとする。【結果】腎由来cAMPは腎機能障害進行に伴い増大傾向であった。またeGFR30以上で腎容積と弱いながらも相関した。ΔeGFRとは有意な相関はなかったが、cAMPが高いほど腎容積増大率は上昇した。TVP内服前後では腎由来cAMP 28.7±5.8から10.4±3.4と有意に減少した。TVP内服で腎由来cAMPは数日から1週間以内で低下するが、TVP内服量が十分でない腎cAMPが抑えられない症例も認められた。【結論】腎由来cAMPはADPKDの腎容積進展及びTVP増量のマーカーになるのではないかと考えられた。

O-244

トルバプタン内服中の常染色体多発性嚢胞腎に合併する多発性嚢胞肝増大抑制因子についての検討

虎の門病院分院腎センター

水野 裕基, 星野 純一, 井熊 大輔, 関根 章成, 川田 真宏, 平松 里佳子, 山内 真之, 早見 典子, 長谷川 詠子, 諏訪部 達也, 澤 直樹, 乳原 善文

【背景】トルバプタン (TVP) は常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対し腎容積増大抑制が期待されているが、肝合併症の多発性嚢胞肝 (PLD) に対する影響は明らかでない。PLD増大への影響を検討し増大率変化に関わる因子を明らかにする。【方法】対象は当院通院中のTVP内服のADPKD患者89症例。自動解析ソフトでCT画像から総肝容積 (TLV) を測定し、TVP導入前後の年次TLV増大率 (%TLV) を算出した。%TLVの変化を比較し減少に関連する因子を検討した。【結果】TVP導入前の%TLVは2.70±7.10%/yr、導入後は2.59±6.30%/yrで有意差はなかった (p=0.91)。48% (n=43) の症例で導入後に%TLVが減少し (-6.93±6.88%/yr)、増加した症例と比較し高齢、女性、低身長、導入前の%TLV高値、身長調整TLV高値、身長調整総腎容積 (htTKV) 低値であった。年齢、性別、喫煙歴、平均血圧、BMI、血清Cre、TVP導入前の%TLV、htTKVで調整した多重ロジスティック回帰分析では、TVP導入前の%TLV (OR 1.56 [1.24-1.95], p=0.01)、htTKV (100 mL/m²) (OR 0.21 [0.05-0.94], p=0.04) が%TLV低下の優位な予測因子であった。【考察】総腎容積低値で総肝容積増大率高値のADPKDでTVPによるTLV増大抑制の有効性が示唆された。文献的考察を含めて議論する。

O-245

院内の画像診断報告システムを用いたADPKD症例のスクリーニング

河北総合病院腎臓内科

根岸 康介, 岡井 隆広, 林 松彦

【目的】当科で紹介されていないADPKD症例が潜在的に多数存在すると見込まれることから、院内の画像報告システムを用いて検索した。【方法】2010年から2019年までの10年間のうち、当院の画像報告システム (Advantage Reporting Ver 4.4.16.999 J-MAC SYSTEM, Inc.) の報告書本文検索機能を使用して以下の検索語に該当する検査報告を確認し、ADPKD症例に矛盾しない画像所見を腎臓専門医が評価した。検索語として、ADPKD, PKD, PCK, 多発性嚢胞腎, 多発性嚢胞, 多発性腎嚢胞, 多嚢胞腎, 腎嚢胞多発のいずれかに該当するものとした。【結果】全体で146件の検査が該当し、腹部エコー47, CT78, MRI20, 血管造影1であった。患者数91のうち女性31であり、検査時年齢の中央値は65.5歳であった。画像所見から、Definite ADPKD 110, Probable ADPKD 6, 多発単性嚢胞22, ACDK 6, 判定困難1, 判定除外4であった。嚢胞感染, 肝嚢胞合併, 嚢胞性疾患合併, 大動脈疾患合併が多くみられた。【結論】院内においてもADPKDの診断・治療について理解を広げていくべきと考えている。今後も院内外での疾患啓蒙を行ってきたい。

O-246

常染色体優性多発性嚢胞腎に対するトルバプタンの治療抵抗性に関する検討

富山大学第二内科

掛下 幸太, 小池 勤, 有澤 悠, 村井 沙耶佳, 小林 詩織, 清水 英子, 藤岡 勇人, 清澤 泰午, 山崎 秀憲, 絹川 弘一郎

【目的】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタン (TLV) は腎容積増大と腎機能低下を抑制するが、TLV治療を行っても進行を抑制できない例も経験され、TLV抵抗性の特徴を検討した。【方法】ADPKD患者15例に対しTLV前後の総腎容積 (TKV) 増大速度とeGFR低下速度を測定し、TKV増大速度が抑制された有効群12例と促進した抵抗群3例に分け比較した。【成績】有効群ではTKV増大速度とeGFR低下速度は抑制され (11.2±5.2 to 0.8±4.7%/年, 6.8±4.6 to 3.2±2.8 mL/min/1.73 m²/年), 抵抗群ではこれらは促進した (7.3±1.9 to 13.1±5.0%/年, 2.2±1.9 to 5.4±0.5 mL/min/1.73 m²/年) (交互作用 治療×群; p=0.08)。TLV開始日の尿量や体重変化率に差はなかったが、抵抗群ではTLV開始後に血清Naの低下傾向がみられた (有効群 140.0±1.8 to 141.8±3.6 mEq/L, 抵抗群 138.7±0.6 to 136.0±2.6 mEq/L) (交互作用 治療×群; p=0.08)。全例においてeGFR低下速度の変化 (治療後のeGFR低下速度-治療前のeGFR低下速度) は、治療前の血清Naおよび尿aquaporin 2との間に負の相関関係 (r=-0.57, -0.58, 各々 p<0.05) を認め、重回帰分析では血清NaがeGFR低下速度の変化の規定因子であった (β²=0.32, p<0.05)。【結論】TLV治療前の血清Naが低く、TLV開始直後に血清Naが低下するADPKD症例では、治療抵抗性を示す可能性が示唆された。

O-247

ADPKDにおけるトルバプタン治療の長期成績

¹順天堂大学泌尿器外科学, ²順天堂大学遺伝子疾患先端情報学講座
河野 春奈¹, 武藤 智², 堀江 重郎¹

【目的】ADPKDに対する唯一の治療薬のトルバプタンの日本人における長期成績は未だ明らかでなく、自験例より解析する。【対象、方法】当院でADPKDに対し48ヵ月(4年)以上トルバプタンを内服継続した(計3ヵ月以上の休業期間があるものを除く)48名。カルテベースで後ろ向きにデータを採取した。【結果、考察】48名(男性31名,女性17名)の導入時平均年齢は47.15歳。導入時eGFR 50.31 mL/min/1.73 m², 導入時HrTKV 1117.8 mL/m, 導入時ΔeGFR/年-4.21 mL/min/1.73 m², 導入時ΔTKV/年9.14%であった(すべて平均値)。20名が60ヵ月(5年)以上内服継続し、累積総投与量から換算した一日投与量の平均は、48, 60ヵ月時点で58 mg, 69 mg/日であった。腎容積増大抑制効果は12ヵ月で最も高く、平均で-2.99%/年と腎容積が縮小した(p<0.001)。その後も導入前と比べ優位に増大抑制効果を認めた(48, 60ヵ月共にp<0.05)。腎機能低下は、導入前に比較し48, 60ヵ月のΔeGFR/年は-1.89, -1.65 mL/min/1.73 m²と優位に抑制された(p<0.001, p<0.05)。ΔeGFR/年の改善度を導入時年齢, 体表面積, 導入時eGFR, 導入時HrTKV, 総投与量により重回帰分析を行ったところ、総投与量との相関が示唆された(p<0.05)。【結語】ADPKDに対しトルバプタンは長期に病状進行抑制効果が得られ、総投与量が腎機能低下抑制効果に寄与した。

O-248

多発性嚢胞腎に対するトルバプタン治療における尿中アクアポリン2の検討

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²同血液浄化療法科
真壁 志帆¹, 片岡 浩史¹, 秋久 太良¹, 眞部 俊¹, 佐藤 尚代¹, 土谷 健², 望月 俊雄¹, 新田 孝作¹

【背景】アクアポリン2(AQP2)は集合管主細胞に存在する水チャネルであり、血中オソモシム濃度が上昇すると尿管腔側細胞膜に集積し水を再吸収する。細胞内輸送されたAQP2の一部は尿中排泄され、尿中AQP2はAVP活性の指標となる。【対象・方法】2014年9月から2019年2月に当院でトルバプタンを開始した多発性嚢胞腎患者92例のうち、治療開始前と1ヵ月後の尿中AQP2を測定した84例の解析を行った。【結果】男性49例,女性35例。開始時平均年齢43.3±9.5歳。トルバプタンの平均内服量は、開始時55.1 mg/日, 開始1ヵ月後51.3 mg/日。尿中AQP2/Cr×10³は、治療開始前35.3±26.1, 1ヵ月後10.7±7.81 [10⁻⁷g/gCr]と、治療開始後にAQP2発現は有意に抑制された(p<0.0001)。eGFRは治療開始前49.5±23.1, 1ヵ月後46.7±21.7[mL/min/1.73 m²]と、軽度低下傾向を示した。治療開始後1ヵ月のeGFR変化とAQP2/Cr変化(r=0.48, p<0.0001)、及び治療開始日の尿浸透圧変化と治療開始後1ヵ月のAQP2/Cr変化(r=0.52, p<0.0001)が有意に正相関した。年齢, 性別, 開始時eGFR, トルバプタン投与量, 尿浸透圧変化を含めた多変量重回帰分析で、eGFR低下とAQP2/Cr低下は強い相関を示した。【結語】トルバプタン治療開始後に尿中AQP2は低下し、その程度はeGFR低下と関連した。

O-249

特発性腎出血：血尿診断ガイドラインの活用と問題点
—あいちセントラル病院・泌尿器内視鏡治療センター
— 麦谷 荘一, 佐藤 滋則, 服部 慎一, 栗田 豊

2013年に血尿診断ガイドライン(GL)が改訂された。特発性腎出血は、GLでは「通常の泌尿器科的検査を行っても、その原因がつかめないものを総称して特発性腎出血と呼んでおり、症候群である」と記載されている。われわれは以前より泌尿器科的検査に尿管鏡検査を導入しており、現行GLの活用と問題点について検討した。1996年10月より2019年12月までに、各種画像診断において原因不明の片側性肉眼的血尿を呈する患者68例に対して、腎盂尿管鏡検査を施行した。出血の原因と考えられた内視鏡的所見の内訳は腎杯円蓋部あるいは乳頭部の微小血管の破綻(MVR)を49例(72%)、血管腫を10例(15%)に認めた。他の9例は腎盂尿管鏡検査時に出血を認めず出血原因が不明であった。限局的に出血が確認できた59例において病変部をレーザーあるいは電気凝固にて焼灼した。本疾患の病態の多くはMVRと考えられる。尿管鏡検査の導入が病態解明に大きく寄与したと思われるが、決して診断が容易とは言えない。腎盂尿管鏡は持続する肉眼的血尿の評価および治療のために有用であり、GLでも推奨している。

O-250

PHD阻害剤の投与による腎結石形成抑制効果の検討

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野
河瀬 健吾, 濱本 周造, 服部 竜也, 茶谷 亮輔, 岡田 朋記, 田中 勇太郎, 杉野 輝明, 海野 怜, 田口 和巳, 安藤 亮介, 岡田 淳志, 安井 孝周

【目的】私たちは、炎症が腎結石形成を促進することを報告してきた。一方で、炎症は組織に低酸素環境を生じ、活性酸素種(ROS)の増加をきたすことが明らかになっている。低酸素応答には主にプロリン水酸化酵素(PHD)-低酸素誘導因子(HIF)経路が関与している。そこで、PHD阻害剤を用いた腎結石形成の抑制効果を検討した。【方法】マウス腎尿管細胞に対して、PHD阻害剤であるRoxadustat(0 μmol/L, 50 μmol/L, 100 μmol/L, 200 μmol/L, 400 μmol/L)を6時間添加したのち、シュウ酸カルシウム結晶(COM)20 μg/cm²を添加し、結石付着量, HIFの発現量, ROS, 炎症マーカーのiNOS, Ccl2, Emr1, Sod1, Il6, Tnf, Spp1を評価した。【結果】COMの添加によりHIFの発現は増加した。さらにRoxadustatの投与により、細胞内のROS, 炎症が有意に抑制され、細胞への結晶付着が抑制された。【考察】RoxadustatによるHIFの活性化は抗炎症作用を示すことで、腎結石形成を抑制することが示唆された。

O-251

CKD患者における尿中Na/K比と腎死の関係

九州医療センター腎臓内科
松隈 祐太, 園田 有理, 津田 晋, 関 雅紀子, 福井 明子, 吉富 亮太, 中山 勝

【背景/目的】尿中Na/K比はセルフモニタリング可能となり、その有用性が注目されている。これまで一般住民で尿中Na/K比と高血圧, 心血管病との関係の報告は多いが、CKD患者で腎予後との関係は明らかではない。今回、CKD患者における尿中Na/K比と腎死の関係を検証する事を目的とした。【方法】2009年6月から2019年5月までに当院に教育入院した20歳以上のCKD患者640例を対象とした前向き観察研究。24時間蓄尿で尿中Na, K量を測定し、尿中Na/K比で4分位に分けた。アウトカムは腎死及び総死亡の複合エンドポイントとし、Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。【結果】観察期間中(平均3.24年), 235名が腎死及び総死亡を発生した。腎死及び総死亡の性・年齢調整ハザード比(95%信頼区間)は、Q1に対しQ4 3.30(2.17-5.02)と有意に高く、尿中Na/K比の上昇とともにリスクは上昇した(p for trend<0.0001)。この関係は、動脈硬化の古典的危険因子で調整後も、さらに血漿BNP値, 利尿剤の有無, RAAS阻害薬の有無, 血漿レニン値, 血漿アルドステロン値で調整後もQ1に対しQ4 1.72(1.05-2.83)と有意で、尿中Na/K比の上昇とともにリスクは上昇した(p for trend=0.006)。【結論】CKD患者において、尿中Na/K比が独立して腎予後に関連することが示唆された。

O-252

²³Na-MRIを用いた腎臓の病態生理の検討

¹新潟大学腎・膠原病内科, ²株式会社エム・アール・テクノロジー
³新潟大学工学部
俣田 亮平¹, 拜師 智之², 佐々木 進³, 成田 一衛¹

【目的】²³Na元素の量子力学的なNMR信号挙動の特徴に着目し、5週齢のマウス腎臓において²³Naをもとにした画像化(²³Na-MRI)に成功した。²³Na-MRIを用いて、腎臓の病態生理を検討する。【方法】5週齢のC57BL/6マウスに、フロセミドを経静脈的に投与、また飲水制限を行い、9.4 Tesla ²³Na-MRIを用いて腎臓の撮像を行なった。また、6週齢の糖尿病モデル(db/db)マウスの腎臓の撮像を行なった。【結果】フロセミド投与により、髓質領域の輝度低下と皮質領域の輝度の上昇を認めた。飲水制限による脱水状態では、髓質領域の輝度上昇を認めた。6週齢の糖尿病モデルマウスでは、髓質領域の輝度の低下を有意に認めた。【考察】ヘンレの太い上行脚(TAL)のNa⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送体(NKCC2)を阻害するループ利尿薬(フロセミド)の投与により、対向流増幅系が形成されず、髓質領域の輝度の低下を認めたと考えられた。また、飲水制限による脱水状態では、対向流増幅系の増強を反映したと考えられた。糖尿病モデルマウスでは、6週齢ですでに対向流増幅系の減弱を認め、水とNa⁺の再吸収機構が障害されている可能性が示唆された。【結論】²³Na-MRIにより、腎臓でのNa⁺のハンドリングを可視化できる。また、糖尿病性腎臓病等の腎尿管病変を早期に評価できる可能性がある。

O-253

ナトリウム重炭酸共輸送体 NBCe1 の膜貫通部位 SNP 機能解析
¹帝京大学医学部内科学講座, ²慶應義塾大学病院血液浄化・透析センター, ³慶應義塾大学病院総合診療教育センター, ⁴河北総合病院臨床教育・研修部
 山崎 修¹, 山下 真帆², 李 金萍¹, 本間 文佳¹, 吉田 理², 平橋 淳一³, 内田 俊也¹, 林 松彦⁴, 柴田 茂¹

【はじめに】Na⁺-HCO₃⁻共輸送体 NBCe1 は近位尿細管基底膜側に発現し近位尿細管性アシドーシスの原因となる。【目的】NCBI に登録されている NBCe1 の SNP 変異体の内、膜貫通部位に属する 13 種類の変異体を作成し、アフリカツメカエル卵母細胞系機能解析を行った。機能低下を認める I551F 変異体に対し細胞内局在傾向の検索を行った。【結果】TM6 に属する I551F 変異体のみが約 42% と機能活性低下を認めた。同部位が機能活性制御の重要部位と考え、I551 部位に対し変形アミノ酸側鎖 (A, P, K, R, D, E) を作成し機能解析を行った。その結果、A, P, K, R, D, E では野生型と同様の機能活性を認めた。更に HEK293 細胞・MDCK 細胞を用いた共焦点顕微鏡での観察で、I551F 変異体のみ細胞内局在を認めた。ウエスタンブロッティング法で、I551F 変異体は本来の質量よりも低質量の部位にもバンドを認めた。脱グリコシル鎖実験の結果、I551F は糖鎖修飾障害を来すために機能活性が低下すると考えられた。【結論】I551F 変異体は膜発現が欠如するため機能活性低下が起こると考えられた。アミノ酸側鎖の形状の違いが糖鎖修飾に極めて強い影響を与えると考えられた。

O-254

アニオンギャップ開大性代謝性アシドーシス発症と慢性腎臓病ステージとの関連の検討
 国際医療福祉大学熱海病院
 安間 由記, 山田 斎毅, 木村 貴英, 横山 健, 種本 雅之

【背景】代謝性アシドーシスは CKD 悪化因子であり適切な治療が望まれる。CKD で発症を検討した。【方法】血液ガス分析と生化学が同時測定された患者記録 420 例を用い、CKD 病期で乳酸とその他陰イオン (OUA) の増加を調べた。【結果】病初期で乳酸、後期で OUA が高かった (G1-2, G3, G4, G5 で順に 2.2±1.1, 1.9±1.7, 1.5±1.3, 1.2±0.6 mmol/L; P<0.001 と 1.3±2.0, 2.5±2.7, 2.6±2.2, 4.7±2.3 mEq/L; P<0.001)。【考察】CKD では病初期に乳酸アシドーシス、後期に乳酸アシドーシス以外のギャップ開大アシドーシスが発症することが示された。初期の末梢循環改善、後期の重炭酸投与とタンパク摂取調整が CKD の悪化予防に有効と考えられる。

O-255

腎スライス培養を用いた ATP イメージングによる各ネフロンセグメントの ATP 産生機構と腎毒性薬剤感受性の検討
 京都大学腎臓内科学
 山本 恵則, 高橋 昌宏, 山本 伸也, 山本 正道, 柳田 素子

【背景】腎臓は大量の ATP を産生、消費するエネルギー代謝臓器である。我々は細胞内 ATP 可視化マウスを用い、生理的・病理的条件下でのリアルタイムな ATP 変動を報告してきたが、腎表面からの観察では糸球体、ヘンレループ、髓質集合管などの深部ネフロンの評価や、全身への影響が強い薬剤投与下での解析は困難であった。【方法】ATP 可視化マウスの腎スライス培養系を樹立し、ATP 産生阻害剤や腎毒性薬剤投与下での各ネフロンセグメントの ATP 変動を観察した。【結果】ATP 産生が保たれた条件下での腎スライス培養系の樹立に成功した。酸化的リン酸化阻害剤投与により近位尿細管、遠位尿細管、ヘンレループの太い上行脚では速やかな ATP 低下を認めたが、ポドサイトでは低下を認めなかった。一方、グルコーストランスポーター阻害剤投与ではポドサイトで最も顕著な ATP 低下を認めた。またシスプラチン投与では近位尿細管の ATP 低下を認め、同切片の電顕でも近位尿細管のミトコンドリアの膨化を認めた。【結論】本研究により、ネフロンセグメント間でのエネルギー産生経路や腎毒性薬剤の傷害感受性の相違が明らかとなった。本系は、病態腎における代謝変化の解明や、腎毒性薬剤のスクリーニングにも有用であると考えられる。

O-256

副甲状腺ホルモンの生体内投与による腎糖新生亢進作用
¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²東京大学泌尿器科, ³焼津市立総合病院, ⁴東京学芸大学
 塚田 弘之¹, 中村 元信¹, 藤井 航¹, 水野 智仁¹, 佐藤 信彦¹, 佐藤 悠佑², 堀田 晶子¹, 関 常司³, 久米 春喜², 南学 正臣¹, 鈴木 正志⁴

我々は単離した近位尿細管 (PT) において、副甲状腺ホルモン (PTH) が PKC 経路を介して糖新生関連酵素 mRNA 発現を亢進させることを報告した (第 62 回日腎総会) が、生体での作用は不明であった。そのため、今回、PTH が単離 PT の糖産生能に及ぼす影響を解析するとともに、PTH の生体内投与が腎糖新生に及ぼす影響について、肝臓との比較検討を行った。まず、Wistar ラットから得た単離 PT を PTH (1 nM) を添加したグルコース非含有 DMEM で培養し、比色分析を用いて糖産生能を測定したところ、PEPCK 酵素活性、G6P 濃度、糖濃度は約 3-4 倍に増加し、この作用はインスリンによる抑制を殆ど受けなかった。次に、浸透圧ポンプを使用してラットに PTH の皮下持続投与 (0.67 pmol/gBW/hr) を 5 日間行い、腎皮質における糖新生関連酵素 mRNA 発現を qPCR で解析したところ、PEPCK と G6P の発現は約 2 倍に増加したが、肝臓ではこの作用は認められなかった。以上から、PTH は単離 PT においてインスリンにより制御されない糖産生能の亢進作用を惹起することが示された。さらに、PTH の生体内投与は腎糖新生を亢進させ、肝糖新生には影響を与えないことが示唆された。

O-257

CKD 患者の血清 25D は低用量活性型ビタミン D 製剤による血清 FGF23 の変化を規定する
¹長岡赤十字病院腎臓病内科, ²新潟大学医歯学総合病院腎臓病内科
 井口 昭¹, 山本 卓², 鈴木 優也¹, 高村 紗由里¹, 佐伯 敬子¹, 山崎 肇¹, 成田 一衛²

【緒言】活性型 VD 投与が保存期 CKD において FGF23 濃度を上昇させるかどうかは明確ではない。25D 濃度高値群において活性型 VD 投与は FGF23 を上昇させ、25D 低値群では FGF23 を上昇させないという仮説を立てた。【方法】VD 群 67 例、対照群 40 例の単施設無作為化比較試験。対象は CKD stage 3, 4。VD 群はアルファカルシドール 0.25 μg 内服し、対照群は介入しない。観察期間は 24 週間。VD 群を低 25D 群、高 25D 群に分け、FGF23 濃度および CKD-MBD 関連因子の推移を観察した。【結果】介入前の 25D は VD 群 13.1±6.4 ng/ml、対照群 15.7±7.9 ng/ml (p=0.069)。VD 群を中央値でわけ低 25D 群、高 25D 群とした。FGF23 濃度は低 25D 群では 101.8 (56.3, 159.8) pg/ml→99.0 (46.0, 142.9) pg/ml (p=0.282) と変化なかったが、高 25D 群では 58.0 (22.8, 107.3) pg/ml→58.7 (26.6, 147.6) pg/ml (p=0.047) と有意に増加した。また低 25D 群、高 25D 群共に 25D 濃度が上昇した (低 25D 群 8.1±2.9 ng/ml→12.3±5.6 ng/ml; p<0.001, 高 25D 群 18.4±4.6 ng/ml→22.3±8.2 ng/ml; p<0.001)。対照群では変化なかった。【結論】保存期 CKD において 25D 濃度は低用量活性型 VD 製剤による FGF23 の増減を規定する因子となり得る。

O-258

SGLT2 阻害時の食餌制限が体液バランスに及ぼす効果の検討
 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門
 増田 貴博, 武藤 重明, 福田 恵子, 渡邊 南, 館野 朋子, 大原 健, 長田 太助

【背景】我々は、SGLT2 阻害薬が利尿作用に伴う代償的な食餌量・飲水量増加及び集合管での自由水再吸収促進により、体液量を保持することを報告した。今回、これら代償作用の中で食餌制限が体液バランス (飲水量-尿量) に及ぼす効果を検証した。【方法】Sprague-Dawley rat に SGLT2 阻害薬イブラグリフロジン 5 mg/kg を連日経口投与し、自由摂食群 (C 群) と C 群の半量摂食群 (L 群) に分け、代謝ケージ内自由飲水下で飼育した。【結果】1 週間後の L 群は、C 群と比べて体重 (C 群 4±3 vs. L 群 -17±1%)、飲水量 (43±3 vs. 23±1 mL/日)、尿量 (12±2 vs. 8±1 mL/日)、体液バランス (31±4 vs. 15±3 mL/日)、尿中 Na 排泄量 (1.7±0.2 vs. 0.7±0.1 mEq/日)、浸透圧クリアランス (Cosm) (120±7 vs. 84±6 mL/日)、自由水再吸収 (TcH₂O) (108±6 vs. 76±6 mL/日) が有意に低下した。一方、尿中グルコース排泄量 (1.2±0.3 vs. 1.0±0.1 g/日)、血糖 (124±6 vs. 118±9 mg/dL)、血清 Na (141.3±0.3 vs. 142.0±1.4 mEq/L)、Cosm に占める TcH₂O の割合 (TcH₂O/Cosm) (0.90±0.01 vs. 0.91±0.02) は 2 群間で同等であった。【結論】SGLT2 阻害薬投与時の食餌制限は、自由水再吸収促進作用を保持したが、飲水量減少により体液バランスを低下させた。このことから、SGLT2 阻害時の体液恒常性維持には、食餌量を介した飲水量調節機能が重要な役割を果たすと考えられた。

O-259

Claudin 3 はリンの腸管上皮透過性を調節する

¹大阪大学腎臓内科, ²大阪大学腎疾患臓器連関制御学
橋本 展洋¹, 松井 功¹, 勝間 勇介¹, 島田 果林¹, 松本 あゆみ¹, 安田 聖一¹, 坂口 悠介², 井上 和則¹, 猪阪 善隆¹

【背景・目的】Claudin3 ノックアウト (Cldn3 KO) マウスでは、肝細胞の傍細胞経路リン透過性が上昇することが報告された。しかしながら、腸管上皮細胞の傍細胞経路リン透過性に claudin 3 が与える影響は不明である。このため本研究では、腸管上皮の tight junction 構成蛋白とリンの透過性に関して検討した。【方法】GST 融合 claudin 蛋白を精製し、抗 claudin 抗体の特異性を確認した。C57BL/6 WT マウスに 0.2% LCA を混餌投与し、小腸上皮の蛋白発現を western blot 法で解析した。Sodium ion 非存在下に反転腸管法を用いて Cldn3 KO マウスの上皮細胞^{23P} 透過性を検討した。【結果】腸管に発現するとされている claudin 2, 3, 4, 7, 8, 12, 15 蛋白に関して、各抗 claudin 抗体の特異性を確認した。リトコル酸 (LCA) を投与したマウスの小腸上皮では傍細胞経路のリン透過性が上昇するが、LCA 投与マウスの小腸では claudin 3 と occludin 蛋白発現が低下した。Cldn3 KO マウスでは、上部小腸、下部小腸、大腸いずれにおいてもリンの透過性が亢進した。【考察】Claudin 3 は腸管においても傍細胞経路リン透過性を調節する。

O-260

低重炭酸イオン血症と腎予後不良の関連は pH 依存的である

¹大阪大学腎臓内科, ²大阪大学腎疾患臓器連関制御学寄附講座
梶本 幸男¹, 坂口 悠介², 朝比奈 悠太¹, 貝森 淳哉¹, 猪阪 善隆¹

【目的】CKD 患者の低重炭酸イオン (HCO₃) 血症に関する各種ガイドラインのステートメントはいずれも pH が考慮されていない。本研究の目的は HCO₃ と腎予後の関連に対する pH の効果修飾を明確にすることである。【方法】2009 年から 2018 年に当院腎臓内科外来を受診した保存期 CKD 患者を対象とした後方視的コホート研究。アウトカムは末期腎不全 (ESKD) への進行 (腎代替療法の開始) とした。追跡中の全ての静脈血液ガスデータを抽出し、HCO₃ と pH の交互作用を時間依存性 Cox 比例ハザードモデルで解析した。【結果】対象患者 1,058 例の平均 eGFR は 25.9 mL/min/1.73 m² であった。HCO₃ 第 1 四分位 (≦22.3 mEq/L) の症例のうち、アシデミア (pH<7.320) は 56% であり、約半数は pH 正常またはアルカレミアであった。追跡期間中 (中央値 3.0 年)、374 例が ESKD に至った。ESKD に対する HCO₃ と pH の交互作用は強力であった (P=0.004)。pH<7.341 (中央値) のサブグループでは、HCO₃ 第 4 四分位に対する第 1 四分位のリスクが顕著に上昇したのに対し (ハザード比 3.22; P<0.001)、pH≧7.341 では同リスクは有意でなかった (ハザード比 1.22; P=0.43)。【結論】低 HCO₃ 血症と腎予後不良の関連は pH 低値の場合に顕在化する。低 HCO₃ 血症への治療適応を考える上で pH 測定が重要である可能性がある。

O-261

慢性腎臓病患者における骨折と降圧薬の関係：福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

¹福岡赤十字病院腎臓内科, ²福岡歯科大学総合医学講座, ³九州大学病態機能内科学, ⁴奈良県立医科大学腎臓内科学
宿理 朋哉¹, 中井 健太郎¹, 田中 茂², 友岡 知加¹, 井上 めぐみ¹, 古原 千明¹, 山本 修太郎¹, 高江 啓太¹, 満生 浩司¹, 中野 敏昭³, 鶴屋 和彦⁴, 北園 孝成³

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者は骨折リスクの高い集団であることが知られているが、降圧薬を含む薬剤も骨折と関連することが報告されている。【目的】CKD 患者における骨折と降圧薬の関連を明らかにする。【方法】医療機関に通院する CKD 患者 4474 人において、降圧薬と骨折との関連を横断的に検討した。患者背景や検査値から選択した調整因子を用いてロジスティック回帰モデル分析を行いオッズ比 (OR) を算出した。【結果】骨折を 282 人 (6.3%) に認めた。ループ利尿薬は骨折と独立した有意な関連を認め (OR: 1.56, 95% 信頼区間 [CI]: 1.11-2.20)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は有意に骨折が少なかった (OR: 0.66, CI: 0.50-0.87)。アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、α 遮断薬、β 遮断薬、サイアザイド系利尿薬は有意な関連を認めなかった。【結論】CKD 患者において、ループ利尿薬は骨折リスクの上昇、ARB は骨折リスクの低下と関連している可能性が示唆される。

O-262

スクロオキシ水酸化鉄によるリン制限は Klotho 遺伝子欠損マウスの骨ミネラル代謝異常を改善する

自治医科大学
椎崎 和弘, 岩津 好隆, 黒尾 誠

Klotho 遺伝子が欠損すると高リン血症とともに骨密度の低下や大動脈などの異所性石灰化を中心とする骨ミネラル代謝異常をきたす。これに対するスクロオキシ水酸化鉄の効果を検討した。野生型マウスおよび Klotho 遺伝子欠損マウスを通常食またはスクロオキシ水酸化鉄混餌食で飼育し、血液生化学、大動脈・腎臓・胃の組織学、骨形態計測、骨の遺伝子発現について検討した。通常食で飼育した Klotho 遺伝子欠損マウスでは、高リンおよび FGF23 血症とともに、上記組織での石灰沈着、骨軟化症が認められ、これらすべてがスクロオキシ水酸化鉄混餌食による飼育で有意に改善していた。骨芽細胞や破骨細胞で発現する遺伝子の抑制や Osteoprotegerin (OPG) 遺伝子発現の増加の改善、Sclerostin (SOST) 遺伝子発現の有意な抑制がスクロオキシ水酸化鉄混餌食で飼育した Klotho 遺伝子欠損マウスで認められた。スクロオキシ水酸化鉄によるリン制限は Klotho 遺伝子欠損マウスの骨ミネラル代謝異常を改善し、その機序として OPG や SOST の抑制を介した破骨細胞や骨芽細胞の機能改善が示唆された。

O-263

慢性腎臓病における骨脆弱性形成はミネラル代謝異常に先行する

¹大分県立看護科学大学, ²東海大学医学部
岩崎 香子¹, 宮丸 佳子¹, 長島 優佳¹, 大和 英之², 深川 雅史²

【背景・目的】骨の脆弱性は慢性腎臓病 (CKD) の易骨折要因であるが、脆弱性が形成される時期については未だ不明である。本研究では腎機能低下と骨脆弱性発生との関連を検討した。【方法】9 週齢 SD 系ラットに低用量アデニン給餌を 3, 6, 7 週行い (CKD 群)、大腿骨を採取した。骨力学測定 (動的粘弾性試験)、骨組成評価 (ラマン分光法) を行った。通常食給餌 (Cont) 群も設定した。【結果】Cont 群に比し、CKD 群は 6 週から貯蔵タンパク質低下が認められた。骨組成において、CKD 群ではベントシジン・アミド比が 3 週から増加したが、ミネラル関連指標は Cont 群と差がなかった。血清 Cre, BUN 上昇は 6 週から、リン、PTH の上昇は 7 週であった。6 週から血中アンモニア増加も観察された。【考察】骨脆弱性は腎機能低下初期に形成される。アンモニア産生増加が起こるような腸管内変化が骨脆弱性発生に関与する可能性が考えられた。

O-264

経口蛋白質摂取によるリン腎毒性の解除

大阪大学腎臓内科

島田 果林, 松井 功, 勝間 勇介, 安田 聖一, 松本 あゆみ, 橋本 展洋, 井上 和則, 猪阪 善隆

【背景】リン負荷は生体に悪影響を与え、腎障害性に作用する。食事リンと食事蛋白摂取量は正相関を示すが、食事リンと蛋白が腎臓に与える影響を分離して評価した報告はない。【方法】6 週齢雄性 Wistar ラットを正リン+低蛋白食、高リン+低蛋白食、高リン+正蛋白食、高リン+高蛋白食群に割り振り腎病変を評価した。食餌蛋白源として、カゼインあるいは卵白アルブミンを用いた。【結果】食餌摂取量および便リン排泄量は、蛋白質摂取量に関わらず高リン全群で同等であった。カゼインあるいは卵白アルブミンの高摂取群において、腎尿管のミトコンドリア障害および酸化ストレスが軽減され、高リンに起因する尿管間質線維化病変が抑制された。ネフリンの発現量は全群に有意差なく、高リン摂取各群の糸球体サイズは正リン+低蛋白食群と同等あるいはそれ以下であった。また、カゼイン高摂取群では高リンによる筋萎縮が軽減し、筋力が維持された。蛋白摂取によるリン腎毒性抑制メカニズムを検討するため血漿アミノ酸を測定したところ、分岐鎖アミノ酸濃度が上昇しており、分岐鎖アミノ酸混餌投与でもリンに起因する尿管間質障害は抑制された。【結論】カゼイン、卵白アルブミン、分岐鎖アミノ酸の経口投与はいずれもリン腎毒性を軽減する。

O-265

LncRNA Gas5は腎不全環境、及び高リン環境下で副甲状腺細胞増殖を加速させる

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科

内山 威人, 大城戸 一郎, 中島 章雄, 齊藤 弥積, 横尾 隆

【背景】CKD-MBDは血管を含む全身の石灰化と強く関連しており、二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) はその病態に大きな影響を与える。その病態の本質は副甲状腺における細胞増殖である。我々は複数のサイクリン、サイクリン依存性キナーゼ (CDK)、CDK 阻害因子の発現を解析し、細胞周期の加速は *CDKN1B* の発現低下によることを報告した (2019 年日本腎臓学会)。

【目的】SHPT の進展過程を明らかにするために、アデニン含有飼料により作製された腎不全ラットに 2 種類のリン含有食を用いて、副甲状腺 *CDKN1B* 発現を調節する重要な因子を解析した。【方法】腎不全ラットは 0.75% アデニン含有飼料を用い、また食餌のリン含有量は 0.9%、1.3% の 2 種類を 5 日間与え作製した。解析する因子は既知の *CDKN1B* 調節転写因子、microRNA (miRNA)、及び long non coding RNA (lncRNA) をターゲットとして、定量 PCR 法を用いて解析した。【結果】*CDKN1B* の転写制御を行う Puml1 や miR-222 など約 25 の因子に関しては有意な変化は認めなかった。LncRNA Gas5 は腎不全環境に高リン環境が加わったとき有意に発現が減少した。【結論】SHPT の進展過程において重要な細胞増殖は lncRNA Gas5 の発現低下により *CDKN1B* の発現低下が惹起される可能性が示唆された。

O-266

保存期 CKD 患者におけるビタミン C ステータスは副甲状腺機能を修飾する

¹市立東大阪医療センター、²日本生命病院藤村 龍太¹, 柴田 祥吾¹, 徳田 竹千代¹, 田中 綾子¹, 水本 綾², 原田 環¹, 中田 裕人¹

【目的】保存期 CKD 患者における血清ビタミン C (Vit C) 濃度と副甲状腺機能との関連性について後方視的検討を行った。【方法】当院にて 2013 年から 2017 年まで血清 Vit C 濃度および CKD-MBD 関連マーカー (iPTH, Ca, P) を同時に測定した症例から、20 歳未満、慢性肝炎、担癌、Vit C およびビタミン D (Vit D) 製剤補充剤を除いた eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の保存期 CKD 患者 128 例 (年齢 71.3 ± 11.6 歳, 男 80 例) を解析した。【結果】eGFR 12.7 [5.6-18.6] mL/min/1.73 m², iPTH 140.5 [81.0-246.3] pg/mL, 補正 Ca 9.2 [8.6-9.8] mg/dL, P 4.3 [3.5-5.0] mg/dL。128 名中の 23% が Vit C 欠乏群 (2.0 μg/mL 未満), 53% が不足群 (2.0 μg/mL 以上 5.5 μg/mL 未満), 24% が充足群であった。Tukey-Kramer の多重比較検定で、Vit C 低値は iPTH 高値に寄与した。Vit C 濃度は ALP と逆相関した (r = -0.209, p = 0.0179)。Log (iPTH) を目的変数とし、年齢、性、log (eGFR)、補正 Ca, P, Alb 濃度、Vit C 濃度を説明変数として多変量解析を行ったところ、Vit C 濃度は β = 0.0232, P = 0.0197 と独立した負の規定因子であった。【結論】保存期 CKD 患者において Vit C 欠乏の頻度は高く、Vit C は年齢、eGFR, Ca, P とは独立した PTH 規定因子である。Vit C 欠乏下では、Ca²⁺ 感知受容体を介したシグナルの低下や活性型 Vit D の低下、腸管での Vit D 受容体の発現低下を招く結果、PTH 上昇に繋がり、骨代謝を修飾するのかもしれない。

O-267

血液透析患者において活性型 VD 薬や CaSR 作動薬の使用は、PTH に対する骨の反応性を減弱させる

¹川崎市立多摩病院腎臓・高血圧内科、²よなほ医院、³虎の門病院分院腎臓センター内科、⁴聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科、⁵自治医科大学抗加齢医学研究部、⁶鳥根大学臨床検査医学講座富永 直人¹, 与那覇 朝樹², 山内 真之³, 角 浩史¹, 瀧 康洋¹, 柴垣 有吾⁴, 椎崎 和弘⁵, 矢野 彰三⁶

【目的】血液透析 (HD) 患者において、PTH に対する骨の反応性は個人差が大きい。今回、HD 患者における PTH に対する骨の反応性に影響する因子を検討した。【方法】2 施設の HD 患者を対象とし、過去起点コホート研究を実施した。PTH に対する骨の反応性指標として TRACP-5b/iPTH 比を新たに作成し、2018 年 9 月時点での比の 3 分位に基づいたカテゴリ (低/中/高) に分けた上で比較した。また ln [TRACP-5b/iPTH] を従属変数とした単重回帰分析を行なった。【結果】計 106 名が対象となり、年齢、BMI、CaSR 作動薬使用、活性型 VD 薬使用、iPTH 値、1.25D 値および TRACP-5b 値は、3 カテゴリ間で有意差を認めた。単重回帰分析では、年齢、補正 Ca 値および ln [1.25D] が、ln [TRACP-5b/iPTH] と有意な正の相関を示し、一方で BMI、CaSR 作動薬使用、活性型 VD 薬使用および iPTH 値は有意な負の相関を示した。重回帰分析にて、ln [TRACP-5b/iPTH] と活性型 VD 薬使用および CaSR 作動薬使用との間に有意な負の相関が示された。【結語】HD 患者に対する活性型 VD 薬や CaSR 作動薬の投与は、PTH が有する骨吸収促進作用を減弱させる。

O-268

維持血液透析患者の血中 1,25 水酸化ビタミン D (1,25D) および 25 水酸化ビタミン D (25D) 濃度の検討

¹明治橋病院、²大阪市立大学代謝内分分泌病態内科学、³白鷺病院腎臓センター桑村 幸伸¹, 藤本 高大¹, 増谷 和紀¹, 木本 利幸¹, 東本 一成¹, 上田 修子¹, 津田 昌宏², 垣谷 隆介¹, 奥野 仙二³, 庄司 繁市³, 稲葉 雅章², 絵本 正憲², 石村 栄治¹

【目的】透析患者の血清 1,25D と 25D 濃度を測定し、臨床因子との関連につき検討。【対象・方法】当院血液透析患者で濃度を測定しえた 108 名 (72.1 ± 9.9 歳, 男 64 名, DM 45 名) を対象。1,25 濃度は RIA2 抗体法、25D 濃度は ECLIA 法で測定。【結果】1,25D は 14.7 ± 8.0 pg/ml と低値 (108 名中 77 名が基準値より低値)、25D も 12.0 ± 4.8 ng/mL と低値 (108 名中 101 名が基準値より低値)。透析期間と 1,25D とは負の相関傾向あり (r = -0.432, p = 0.052)。25D とは有意な相関なし。Ca, P と 1,25D や 25D は有意な相関なし。1,25D は男女間や DM, nonDM 間で有意差なし。25D は男で有意に高値 (p = 0.025)。DM, nonDM 間で有意差なし。1,25D と 25D の間に有意な相関なし。intact PTH と 1,25D は有意な負の相関 (r = -0.344, p < 0.001)。さらに ALP と有意な負の相関あり (r = -0.309, p < 0.02)。しかし、intact PTH や ALP は 25D とは有意な相関なし。【結論】低値の 1,25D は intact PTH と ALP と有意な負の相関がみられるが、低値の 25D はそれらと有意な相関は見られなかった。低ビタミン D 血症の状態にある血液透析患者でも、1,25D は副甲状腺機能を抑制し骨代謝回転を抑制するが、25D の副甲状腺機能抑制や骨代謝への影響ははみられなかった。

O-269

血液透析患者の骨密度低下のリスク因子・薬剤の検討

¹秀和総合病院腎臓内科、²東京医科歯科大学医学部附属病院腎臓内科橋本 博子¹, 志熊 聡美¹, 萬代 新太郎², 内田信一²

【背景】透析患者における骨密度低下は、骨折に加え死亡リスクをも上昇させる事が近年明らかにされた。しかし骨密度に影響する因子・CKD-MBD 治療薬を含む薬剤については十分に検証されていない。【方法】2018 年 8 月～2019 年 8 月に当院で dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法により骨密度を測定した 80 歳未満の維持血液透析 (HD) 患者 321 名を解析対象とし、骨粗鬆症 (大腿骨頸部の T score ≤ -2.5) と関連する因子につき Logistic 回帰分析で解析した。【結果】年齢中央値 66 (IQR, 55-72) 歳, 透析歴 9 (IQR, 5-17) 年, 女性は 109 人 (34%) であった。131 人 (41%) が骨粗鬆症で、リスクを増加させた因子は高齢、女性、低 BMI, DM, Kt/V, 低下させた因子は高 BMI, 血清 P 値, Ca 含有 P 吸着薬 (OR, 0.41; 95%CI, 0.21-0.81) であった。Ca 非含有 P 吸着薬、活性型ビタミン D アナログ製剤 (VD), Calcimimetics や PPI の使用は骨密度と関連しなかった。Ca 含有 P 吸着薬は重回帰分析でも骨密度上昇と関連し、さらに層別解析の結果、長期透析歴、CVD や DM の既往歴がない患者群、低回転骨、VD 使用、PPI 非使用下でより影響が強かった。【結語】Ca 含有 P 吸着薬は HD 患者の骨粗鬆症を予防する可能性がある。VD 投与下・Ca 吸収を阻害する PPI 非使用下で効果を発揮することから、一般集団と類似した Ca 補充による効能と推測される。

O-270

酸化ストレスと慢性腎臓病における骨粗鬆症との関連

兵庫医科大学循環器腎臓透析内科

連池 由起子, 西垣 (岡本) 莉奈, 相地 誠, 増本 三和, 木村 知子, 八尋 真名, 長澤 康行, 倉賀野 隆裕, 石原 正治

慢性腎臓病 (CKD) の患者では骨粗鬆症の合併がみられ、骨折発症は QOL に大きく影響する。骨粗鬆症発症に関与しうる CKD の病態として、酸化ストレスが以前から指摘されている。われわれは CKD 患者における酸化ストレスおよび骨密度を測定し、それらの関連について検討した。腎機能障害のため当院通院中の CKD (ステージ 2-5) 患者のうち、同意が得られた患者を対象とした。酸化ストレスのマーカーとして血中の 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) に加えて、CKD-MBD 関連因子として血清 Ca, P, iPTH, 骨粗鬆症関連因子として骨密度 (大腿骨頸部 T スコア)、血中 BAP および TRACP-5b, 他 CKD の病態マーカーとして Hb 等を測定した。血中 8OHdG と各因子との関連を検討した。対象は CKD 患者 38 名, 平均年齢 56.3 歳, 女性が 52.6% であった。血中 8OHdG との間に、TRACP-5b および P は正の相関を、大腿骨頸部 T スコアおよび Hb との間に負の相関をみとめた。重回帰分析の結果、8OHdG と大腿骨頸部 T スコアとの間に独立した負の関連をみとめ、血清 P は正の関連の傾向をみとめた。CKD における酸化ストレスの亢進は骨密度の低下と関連する可能性が示唆された。

O-271

5/6腎摘に伴う腎尿濃縮力低下と体液喪失は、多臓器の体液保持機構を活性化し、体液貯留・血圧上昇を起こす

¹香川大学薬理学, ²デューク-シンガポール国立大学心血管代謝疾患部門

北田 研人¹, 森澤 紀彦¹, 中野 大介¹, Titze Jens², 西山 成¹

我々は、浸透圧物質の産生調節を介して、肝臓や筋肉も体液制御に寄与していることを報告した。また、皮膚も発汗や経皮水分蒸散を介して、水排泄を行う臓器のひとつであるが、病態下におけるこれら多臓器の体液制御機構の役割は不明である。本研究では、腎障害下における多臓器の体液制御機構の機能変化を検討した。5/6腎摘モデルラット作製3週間後(腎障害の早期)において、尿量増加、尿浸透圧低下、血漿浸透圧上昇がみられ、尿濃縮力低下による体液喪失が生じていることが確認されたが、全身の水分含量はむしろ増加していた。この体液量増加は、1) 全身のナトリウム蓄積、2) 肝臓・筋肉における尿素などの浸透圧物質産生亢進および蓄積、3) 飲水量増加、4) 皮膚血管の収縮および皮膚血流量低下に伴う経皮水分蒸散量の抑制(約50%減少)によって生じていることを見出した。尿濃縮力低下に伴う体液喪失は、多臓器の体液保持機構を活性化し、全身の浸透圧物質および水分含量を増加させ、体液貯留および高血圧を惹起する可能性が示唆された。肝臓・筋肉・皮膚などの臓器も、腎障害に伴う体液貯留・高血圧に対する新しい治療標的となることが考えられた。

O-272

加齢に伴う食塩感受性高血圧発症における腎血管性機序の検討

¹東京大学先端科学技術研究センター, ²岡山理科大学獣医学部
河原崎 和歌子¹, 水野 理介², 西本 光宏¹, 鮎澤 信宏¹, 広
浜 大五郎¹, 大庭 成嘉¹, 丸茂 丈史¹, 藤田 敏郎¹

加齢マウスでは血清中の抗加齢因子Klothoが減少し、そのため高食塩投与時に血管のWnt5a-RhoA pathwayが活性化し、血管収縮が亢進して高血圧を生じることを明らかにした。今回、高血圧の発症機序として、腎血流(RBF)の重要性が知られていることから、食塩負荷に対する腎血管反応性を検討した。高齢マウスの腎動脈にRhoA刺激物質であるU46619を動注すると、若年マウスと異なり、高食塩食群でRBFが著明に低下したが、Klotho補充により改善した。Angiotensin II (AngII) 動注でも同様の所見を認めたので、AngIIの血管収縮反応におけるKlotho-Wnt5a-RhoA系の役割をin vitroの実験で検証した。培養血管平滑筋細胞をAngIIやWnt-RhoAシグナルのリガンドであるWnt5aにて刺激すると、細胞のRhoA活性化(Ca感受性亢進)が認められたが、この反応はWnt5aのノックダウンにて消失したことから、AngIIによる血管のRhoA活性化はWnt5aシグナルを介することが分かった。更に、Klotho補充によりAngIIのRhoA活性化反応は抑制された。以上より、血清Klothoが減少した高齢マウスでは、食塩摂取時にAngIIに対する血管感受性亢進(Wnt5a-RhoA活性化)による腎血管収縮が生じ、RBF低下により高血圧を惹起すると考えられた。

O-273

H3受容体アゴニストの抗炎症作用を介した心腎病態保護作用の解明

¹筑波大学腎臓内科, ²筑波大学生存ダイナミクス研究センター
野口 和之¹, 石田 純治², 金 俊達², 室町 直人², 加香 孝
一郎², 金子 修三¹, 白井 丈一¹, 山縣 邦弘¹, 深水 昭吉²

慢性腎臓病と心血管病はしばしば合併し、病状増悪のリスクとなる。近年、心腎恒常性の破綻が互いに害を及ぼす「心腎連関」と呼ばれる病態概念が提唱されている。心腎連関にはレニン・アンジオテンシン系、交感神経系や炎症などが関与するが、根底にある分子機序は未解明である。我々は、過去にアンジオテンシンII (A)、片腎摘出術 (N)、および塩分 (S) の同時負荷による心不全モデル (ANS) が心腎連関病態モデルとなりうることを、さらにその血中のヒスタミンの増加を報告した(第62回日腎総会)。本研究では、ANSの心腎病態におけるヒスタミンの役割を解析した。ヒスタミンの生合成酵素遺伝子の欠損マウスにANS処置を施すと心腎障害が増悪し、ヒスタミンがANSの心腎病態に対して抑制的に作用することを明らかにした。また、H3受容体阻害薬の投与でANSの心腎障害が増悪すること、選択的H3受容体アゴニストImmethridine (Imm) 投与が保護的作用を示すことを確認した。加えて、トランスクリプトーム解析でImmはANS腎臓での遺伝子発現を炎症抑制方向に改変していた(in press)。本研究の結果から、Immが心腎病態に対する抗炎症作用を介した保護的作用を有することを見出した。

O-274

Keap1/Nrf2経路によるGFR制御機構の解明

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
城所 研吾, 佐々木 環, 柏原 直樹

【背景】Keap1/Nrf2経路は、抗酸化、解毒遺伝子発現の中心的な制御機構である。Nrf2活性化薬(bardoxolone methyl)は、CKD患者のeGFRを増加させ、また糖尿病性腎臓病(DKD)患者におけるイヌリンクリアランス法により測定されたGFRを増加させた。In vivo imaging法を用い、遺伝学的、薬理学的手法によるKeap1/Nrf2活性化に伴うGFR制御機序の解明を目的とした。【方法】C57BL/6マウス(Cont), Nrf2欠損マウス(Nrf2-KO), Keap1-knockdownマウス(Keap1-KD)を用いた。Nrf2活性化薬(RTA dh404; RTA, 10 mg/kg/day)を1週間投与し、二光子レーザー顕微鏡を用いSingle nephron GFR (SNGFR)、糸球体容積、糸球体輸入/輸出細動脈径(AA/EA)、糸球体透過性を評価した。培養ポドサイト、メサンジウム細胞を用い、angiotensin II刺激による細胞内カルシウム濃度変化、およびRTAによる影響を評価した。【結果】Keap1-KDのSNGFRは、Contと比較して有意な上昇を認めた(9.13±0.55 vs 4.40±0.39 nl/min)。RTAはSNGFRを有意に上昇させたが、Nrf2-KOでは上昇を認めなかった。各群のAA/EA ratioは有意でなく、Nrf2活性化された群においては糸球体容積の増大を認めた。各群の糸球体透過性に相違はなかった。RTAはangiotensin II, ATPによる培養細胞内へのCa流入を抑制した。【結語】Nrf2活性化は糸球体濾過面積を増大させGFRを増加させることが示唆された。Keap1/Nrf2経路はGFRの基盤制御機構の可能性がある。

O-275

腎除神経は、長期間の高食塩負荷Dahl食塩感受性ラットの心拍数を低下させて生存率を改善する

¹香川大学薬理学, ²Duke-NUS心血管代謝疾患, ³香川大学総合生命科学センター

森澤 紀彦¹, 北田 研人², 藤澤 良秀³, 中野 大介¹, Titze Jens², 西山 成¹

【序文】正常コントロールラットと異なり、高食塩摂取(HS)したDahl食塩感受性(DSS)ラットでは、腎交感神経の異常な活性化のために心拍数が低下しないことを我々は報告した。高心拍数は寿命と負の相関を認めることが知られており、長期間HS負荷をしたDSSラットにおいて、腎除神経(RDX)が心拍数を低下させ、生存率の改善に寄与すると仮定し、テレメトリー法を用いて血圧、心拍数を測定しつつ生存率を観察した【方法】(実験1)4週齢のDSS雄ラットにShamもしくはRDX(各群n=9)を行い、一部にはテレメトリーを留置した(各群n=5)。6週齢から、HS投与開始し生存率を観察した。なお、平均動脈圧(MAP)、心拍数は毎週測定した。(実験2)4週齢でShamもしくはRDXを行い、6週齢から計6週間にわたり正常食塩摂取(NS)もしくはHSを投与した後、体Na含有量を測定した(各群n=6)【結果】RDXは心拍数の低下を示した一方で、1日平均MAPの有意な低下は実験期間を通して認めなかった。HSは体内Na含有量(mmol/g乾燥重量)を有意に増加させたが、RDXはshamと比較して体内Na量を低下させなかった【結論】食塩感受性高血圧に対するRDXの生存率改善効果は、体内Naの低下ではなく心拍数の低下を介した効果であることが示唆された。

O-276

酸化LDL代謝産物azPCはヒト腎近位尿細管においてもNa輸送作用を亢進させる

¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²東京大学泌尿器科, ³東京学芸大学保健管理センター

水野 智仁¹, 中村 元信¹, 藤井 航¹, 塚田 弘之¹, 佐藤 信彦¹, 佐藤 悠佑², 堀田 晶子¹, 久米 春喜², 南学 正臣¹, 鈴木 正志³

我々はラットにおいて、PPAR γ の内因性アゴニストである酸化LDL代謝産物azPC(1-O-hexadecyl-2-azelaoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)が、PPAR γ /ERK経路を介して近位尿細管(PT)Na輸送を亢進させることを報告した(62回日腎総会)。しかし、ヒトにおけるPPAR γ 内因性アゴニストの作用は不明のため、今回、azPCがヒトPTNa輸送に及ぼす作用を検討した。ヒト腎臓病例検体の健常部分より採取した単離PTの管腔側を露出しない虚脱させ、蛍光色素(BCECF)を用いて細胞内pHを測定した。濾液中のNaや重炭酸濃度を変化させる事により管腔側Na/H交換輸送体(NHE)と基底側Na/HCO $_3$ 共輸送体(NBCe1)活性を同定した。キナーゼリン酸化は腎皮質のWestern blottingにより解析した。azPC(0.3 μ M)添加はNBCe1およびNHE活性をともに約30%亢進させた。この活性亢進作用は、ラットと同様に、PPAR γ 選択的阻害剤(GW9662)によりほぼ完全に抑制された。azPCはヒト腎皮質のERKリン酸化を亢進させ、GW9662の添加によりこのリン酸化亢進は完全に抑制された。これらの結果から、ヒトにおいてもazPCがPPAR γ /ERK経路を介してPTNa輸送を亢進させることが示され、動脈硬化に伴う高血圧の一因である可能性が示唆された。

O-277

Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける高食塩食摂取による (P) レニン受容体腎内発現と腎間質線維化

¹東北大学, ²東北医科薬科大学

山越 聖子¹, 伊藤 修², 大崎 雄介¹, 中村 貴裕¹, 廣瀬 卓男¹, 高橋 和広², 森 建文², 戸恒 和人¹, 戎 栄¹, 上月 正博¹

【目的】 Dahl 食塩感受性 (DS) ラットにおける高食塩食摂取 (HS) によるプロレニン受容体 (P) RR) の腎内発現の機序と腎間質線維化について検討した。【方法】 雄性 DS ラットに 0.6% 通常食塩食 (NS) または 8% HS を 4 週間摂取させた。HS 群の一部には、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬の spironolactone (Spi), キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害薬の Febuxostat (Feb) を経口投与した。また NS 下で deoxycorticosterone acetate (DOCA) を 4 週間皮下投与した。腎および単離ネフロンにおける (P) RR 発現と腎間質線維化について検討した。【結果】 収縮期血圧は HS により有意に上昇し、Spi と Feb により有意に低下した。(P) RR 蛋白発現は HS により皮質尿細管の (P) RR 発現を増加させた。(P) RR 発現は HS により近位尿細管 (PT) と遠位尿細管 (DT) で増加し、DT での増加は特に Spi により抑制され、PT での増加は、Feb により抑制された。また DOCA では DT で特異的に増加した。HS により腎間質線維化が認められ、Feb と Spi により改善した。【結論】 DS ラットにおける HS による (P) RR 発現増加には、DT では MR を介し、PT では XO を介することが示唆された。また DS ラットの HS による (P) RR 発現増加には、PT におけるストレスと腎間質線維化が関与している可能性が考えられる。

O-278

フルクトース投与による SGLT-5 発現亢進に伴う体液依存性血圧上昇に関する基礎的検討

埼玉医科大学総合医療センター

原 宏明, 高柳 佳織, 叶澤 孝一, 小川 智也, 長谷川 元

【目的】 高血圧を惹起するとされるフルクトースは glucose transporter 5 (GLUT5) を介して近位尿細管細胞内に吸収されるが血圧上昇との関連は不明である。本研究はフルクトースによる血圧上昇の機序を解明することを目的とした。【方法】 SD ラットを用い、60% グルコース食群 (G), 60% フルクトース食群 (F) に分け、摂餌開始から 3 週、6 週、12 週で腎を摘出し検討した (いずれも n=5)。【結果】 いずれの週も総カロリー量、体重に有意な差はなかったが、F では血圧上昇を認め (BP 12w-G: 94.8±3.4 vs 12w-F: 103.7±1.2 mmHg), 尿中塩分排泄の低下が示唆された (FENa 12w-G: 0.084±0.011 vs 12w-F: 0.059±0.08%)。細胞外液量を評価するために糸球体面積を測定したところ、F で有意に増大を認めた。一方 F では腎皮質における GLUT5 および Khk の遺伝子発現が亢進しており、フルクトースが近位尿細管細胞内に吸収されていることを確認した。次に塩分排泄に関わる要因の検査目的の DNA マイクロアレイで sodium glucose sodium transporter (SGLT) 5 が候補に上がり、qPCR および in situ hybridization において F は G に比して近位尿細管での SGLT5 遺伝子の発現が亢進することが確認された。【結論】 フルクトース負荷では、SGLT5 の発現が亢進しており、細胞外液量の増加に伴う血圧上昇に寄与している可能性が示唆された。

O-279

アルドステロン誘導性糸球体障害に対する足細胞の p38 MAPK 欠失の影響

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²国立循環器病研究センター研究所生化学部, ³東海大学基礎医学系分子生命科学
杉岡 清香¹, 加藤 有希子¹, 石井 輝¹, 森 慶太¹, 大崎 啓介¹, 徳留 健², 松阪 泰二³, 柳田 素子¹, 横井 秀基¹

【背景】 足細胞特異的 GC-A (ナトリウム利尿ペプチド受容体) ノックアウトマウスにおける足細胞障害が p38 MAPK 阻害薬投与により軽減されることを示してきたが、p38 阻害薬の効果が足細胞自体への効果か否かについては不明である。【方法】 腎障害における足細胞 p38 発現抑制の影響を評価するために、GC-A (fl/fl); Nephroin-Cre マウスに、p38 (+/+) (p38-WT), p38 (fl/+) (p38-het cKO) および p38 (fl/fl) (p38-homo cKO) の遺伝子型を併せ持つマウスをそれぞれ作出交配し、3 週間のアルドステロン投与と高塩分食負荷を行った (B-ALDO)。コントロールには GC-A (fl/fl); p38 (fl/fl); Nephroin-Cre (-) を用いた。【結果】 B-ALDO pod-GC-A; p38-homo cKO マウスでは、コントロールマウスに比して血清 Cr 値上昇、多量のアルブミン尿、管腔内のフィブリン血栓を認めた。また、糸球体の MCP-1, PAI-1, FN の mRNA 発現量は増加し、VEGF 発現量は低下していた。一方、pod-GC-A; p38-het cKO マウスでは、pod-GC-A; p38-WT cKO マウスと比較してアルブミン尿の改善を認めた。【結論】 腎障害における足細胞の p38 は、その発現レベルに応じて腎障害を正にも負にも修飾しうる。

O-280

腎尿細管細胞内 NFAT5 の塩分感受性高血圧への関与の検討

熊本大学腎臓内科

平松 晶子, 泉 裕一郎, 江口 剛人, 松尾 尚美, 小野 真,

中山 裕史, 井上 秀樹, 柿添 豊, 桑原 孝成, 向山 政志

【背景】 NFAT5 (Nuclear factor of activated T-cells 5) は高浸透圧環境で活性化する転写因子であり、腎髄質側に多く発現する。私たちは昨年の本総会において、尿細管細胞特異的 NFAT5 ノックアウト (KO) マウスが尿中ナトリウム (Na) 排泄に関与することを報告した。今回同マウスの血圧調節に対する ENaC の重要性について検討した。【方法】 ドキシサイクリン投与により KO を誘導後、高塩分食を与え、4 週間後に腎組織を採取し、ENaC の発現をウェスタンブロット法で検討した。各種尿・血液パラメーターを測定し、組織懸濁液を用いて腎組織内 Na 濃度を測定した。通常食飼育下 ENaC 阻害薬であるアミロライドを投与し尿中 Na 排泄と血圧を検討した。【結果】 高塩分食により、野生型 (WT) に比し KO マウスにおいて早期から有意な血圧上昇を示した。ENaC の発現は食塩感受性の所見を示した。腎髄質組織の Na 濃度は高塩分食によりさらに上昇した。血漿レニン活性、アルドステロン濃度は WT と KO いずれも高塩分食により同様に低下し、両群間に差はなかった。またアミロライド投与は、WT に比し KO で尿中 Na 排泄量がさらに増加し、血圧は WT と同等まで低下した。【結論】 尿細管細胞内 NFAT5 は、ENaC を介した尿中 Na 再吸収を制御し、血圧調整に関与していることが示唆された。

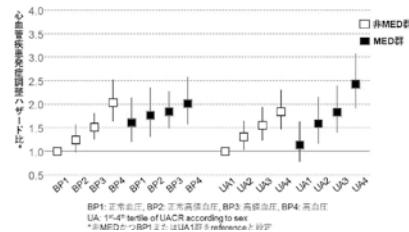
O-281

降圧薬服用中の高血圧患者の大血管障害リスクの指標とは～血圧を超えたアルブミン尿の有用性～

¹岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科学分野, ²宮古山病院

菊池 調¹, 田中 文隆¹, 中村 元行², 旭 浩一¹

【背景】 降圧薬服用 (MED) 中の高血圧患者では血圧 (BP) 管理状況に関わらず心血管疾患 (CVD) リスクが依然高いことが知られているが、この残存リスク層別化の有用な指標は不明である。【方法】 本コホート研究参加者 14,235 例を対象に、MED 有無別に尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR), BP カテゴリと CVD 発症危険との関連について縦断解析を行った。【結果】 平均 10.5 年の追跡期間中の CVD 発症リスクは、MED 群において UACR カテゴリと密接に関連したが、BP カテゴリとの関連はみられなかった。MED 群の CVD リスクは、UACR 最低値群 (first quartile) では非 MED 群と同であったが、UACR カテゴリ上昇に伴い段階的に CVD リスクが増加した (p for trend < 0.001)。【結論】 MED 中の高血圧患者では、BP ではなくアルブミン尿が CVD 残存リスクの評価に有用な指標である。



O-282

新規ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー、エサキセレンの臨床での降圧力と安全性

¹東北大学難治性高血圧内分泌代謝疾患寄附講座, ²東北大学病院腎高血圧内分泌科, ³刈田総合病院
佐藤 文俊¹, 森本 玲², 尾股 慧², 小野 美澄², 手塚 雄太¹, 伊藤 貞嘉³

エサキセレン (ESX) の高血圧患者治療の実臨床における降圧効果と安全性の検討。高血圧の患者 243 症例で、MR ブロッカー (MRB) 未使用症例には ESX の追加投与。他 MRB を投与中の患者に関しては ESX への切り替え投与し、12 週前後の血圧、電解質、腎機能等を比較検討した。ESX 追加投与群は 52 症例あり、収縮期血圧 (SBP) は 139.1 から 129.3 mmHg に有意に低下 (p < 0.0001)。投与前拡張期血圧 (DBP) は 82.1 mmHg から投与後 79.1 mmHg に有意に低下した (p = 0.0185)。ESX の平均投与量は追加投与群では 1.44 mg。スピロノラクトン (SP) からの切り換えは 79 症例あり、SP の平均投与量 32.6 mg から ESX の 1.5 mg への切り換えで SBP は 124.1 ± 15.8 から 118.4 ± 13.6 mmHg に有意に低下 (p = 0.0039)。エプレレノン (EP) の切り換えは 112 症例あり、EP の 61.6 mg から ESX の 1.62 mg への切り換えで SBP は 125.0 ± 15.1 から 119.1 ± 12.8 mmHg に有意に低下 (p < 0.0001)。血清カリウム濃度は、追加投与群では 4.18 mmol/l から 4.40 mmol/l に有意に (p = 0.0007) 上昇、切り替え群では変化なし。投与前後で eGFR は、追加投与群では 74.2 から 66.9 mL/min/1.73 と有意に低下 (p < 0.0001)、切り替え群では有意変化なし。エサキセレンは従来の MRB 以上の降圧力を示し、同等の安全性を示した。

O-283

腎組織所見と自由行動下血圧の関連および腎予後の検討

富山市立富山市民病院

並木 佑子, 政岡 陽裕, 齊藤 弥東, 山口 かおり, 大田 聡, 石田 陽一

【目的】自由行動下血圧測定 (ABPM) と関連する腎組織所見について評価し、それぞれが腎予後に与える影響について検討する。【方法】2012年から2019年に腎生検を行い、入院中に ABPM を施行した症例 (ネフローゼ症候群、RPGN を除く) を対象とした。腎組織所見は全節性糸球体硬化率 (%GS) と尿細管間質障害度 (IF/TA) にて評価した。腎予後は6ヶ月以上追跡した症例を腎機能低下速度で評価した。【結果】対象は106例 (IgA 腎症36例、糖尿病性腎症11例、その他59例) 男女比63:43、平均年齢58歳、平均eGFR 57.1 mL/min/1.73 m²であった。追跡可能な症例の平均観察期間は38ヶ月だった。IF/TA は日中および夜間の収縮期血圧と正の相関を示した (p<0.001)。%GS は夜間収縮期血圧と正の相関がみられた (p=0.04)。全期間の収縮期血圧と eGFR の間に負の相関、一日尿蛋白量との間に正の相関がみられた (p<0.001)。ABPM の各パラメーターと腎予後の間に統計学的有意差は認めなかった。【結論】腎組織所見には日中および夜間収縮期血圧が関与する可能性がある。腎予後への影響は明確ではなかったが一日を通じた血圧管理の重要性が示唆された。

O-284

慢性血液透析患者におけるスタチンの動脈硬化性イベントへの効果—LANDMARK study の post hoc 解析—

¹昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門, ²昭和大学横浜市北部病院内科, ³東海大学医学部内科学系腎内内分泌代謝内科, ⁴福岡腎臓内科クリニック
齋藤 友広¹, 溝淵 正英¹, 緒方 浩顕², 深川 雅史³, 平方 秀樹⁴, 秋澤 忠男¹

【目的】スタチン使用による慢性血液透析患者の動脈硬化性イベント (AS) 抑制効果を検討した。【方法】LANDMARK 試験参加症例 (n=2135) を対象に post hoc 解析をした。スタチン併用無 (n=1562) を対照に途中追加 (追加群, n=176) と全期間併用 (全期間群, n=163) で、傾向スコアマッチングで調整ハザード比を求めた。主要評価項目は AS (心血管死、非致死性脳梗塞/一過性脳虚血発作、不安定狭心症)、副次評価項目を全生存期間とした。【結果】スタチン使用例は T-Chol, LDL-Chol, Non-HDL-Chol が低下していた。全期間群/追加群共に AS (全期間群: HR 1.55, p=0.46, 追加群: HR 1.23, p=0.67) と全生存期間 (全期間群: HR 1.30, p=0.49, 追加群: HR 0.83, p=0.54) は改善しなかった。しかし、糖尿病合併 (n=1198) では追加群において AS (HR 0.50, p=0.16) と全生存期間の改善傾向 (HR 0.54, p=0.06) を認めた。同様の傾向は CVD 既往あり (n=623) の追加群でも認めた (AS: HR 0.56, p=0.37, 全生存期間: HR 0.86, p=0.73)。【結論】糖尿病合併または CVD 既往歴がある患者では、スタチンの併用開始に伴い動脈硬化性イベントの抑制や予後の改善の可能性が示唆された。

O-285

慢性腎臓病と高血圧の脳卒中発症生涯リスク: 大迫研究

¹東北大学, ²東北医科薬科大学, ³帝京大学, ⁴慶應義塾大学, ⁵岩手医科大学医学部, ⁶東北高血圧管理協会
中山 晋吾¹, 佐藤 倫広², 目時 弘仁², 村上 任尚², 浅山 敬³, 原 梓⁴, 廣瀬 卓男⁵, 菅野 厚博², 井上 隆輔¹, 坪田 恵⁵, 菊谷 昌浩³, 森 建文², 寶澤 篤¹, 今井 潤⁶, 大久保 孝義³

【背景】疾患生涯リスクは、死亡までに疾患を発症する確率 (割合) を示す。本研究では、未だ報告が無い CKD の脳卒中生涯リスクを高血圧の有無別に算出した。【方法】岩手県花巻市大迫町住民 1,525 名 (平均 63 歳, 女性 66%) を対象に生涯リスクを算出した。その際、死亡による脱落を競合リスクとして調整した。【結果】平均 16.5 年 (27748.5 人年) の追跡中、238 例の脳卒中発症を認めた。基準年齢を 45 歳とした 10 年リスクは 0% であったが、男/女の生涯リスクは非 CKD かつ非高血圧群で 20.9%/14.5%、高血圧のみ有する群で 37.9%/27.3%、CKD のみ有する群で 34.1%/29.8%、CKD かつ高血圧群で 38.4%/36.4% であった。一方、これらに比べ、基準年齢を 75 歳としたときの生涯リスクは低値であった。【結論】CKD は高血圧と同等に脳卒中生涯リスクに寄与し、より早からの CKD と高血圧の予防が脳卒中抑制に重要であることが示された。

O-286

線維筋性異形成に対する PTRA 施行後の再狭窄に関する検討

¹東北大学腎高血圧内分泌科, ²東北大学工学, ³東北大学放射線診断科

織部 峻太郎¹, 豊原 敬文¹, 菊地 晃一¹, 三島 英換¹, 鈴木 健弘¹, 清治 和将³, 高瀬 圭³, 阿部 高明²

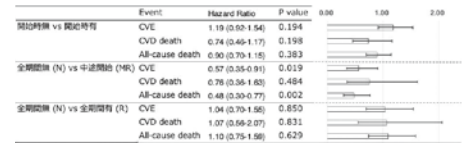
【目的】線維筋性異形成 (FMD) に対する経皮的動脈形成術 (PTRA) 後の再狭窄は 5 年以内に起こりやすいと報告されている。一方で、長期経過観察期間後に再狭窄する症例に対する検討はこれまでになく、今回その臨床的特徴について検討を行った。【方法】当院で過去 10 年間に FMD に対して PTRA を施行した 28 例を対象とした。各症例の臨床データと PTRA 後の再狭窄の有無、再狭窄までの年数の関連について検討した。【結果】28 例中 9 例が再狭窄をきたした。5 年以内の再狭窄 6 例中 4 例が focal FMD であり、5 年以上の再狭窄に関しては、3 例全てが multifocal FMD であった。また、特に 10 年以上経過後の再狭窄 2 例は若年発症の multifocal FMD であるという特徴を認めた。【考察】文献では focal FMD が再狭窄のリスクが高いとされており、当院でも 5 年以内の再狭窄症例の過半数を占めた。一方で、5 年以上の再狭窄症例全てが multifocal FMD であり、腎動脈の形態により再狭窄時期が異なる可能性が示唆された。また、multifocal FMD の発症年齢は focal FMD に比べて高齢であると報告されているが、10 年以上経過後に再狭窄した 2 例は若年発症の multifocal FMD であり、特に若年発症の multifocal FMD に対しては、PTRA 後も長期的な経過観察が必要な可能性が考えられた。

O-287

血液透析 (HD) 患者における RAS 阻害薬 (R) 使用と心血管イベント (CVE) との関連: LANDMARK 研究のサブ解析

¹昭和大学横浜市北部病院内科腎臓, ²東海大学医学部腎内内分泌代謝内科, ³医心会福岡腎臓内科クリニック, ⁴昭和大学医学部内科学部腎臓内科学講座
緒方 浩顕¹, 齋藤 佳範¹, 伊藤 英利¹, 山本 真寛¹, 竹島 亜希子¹, 深川 雅史², 平方 秀樹³, 秋澤 忠男⁴

【目的】HD 患者における RASi 投与と CVE の関連を検討する。【方法】LANDMARK 試験の参加症例 (n=2,135) を対象に post hoc 解析を実施した。全試験期間 R 無使用 (N) 群 (n=906) を対照に全期間併用 (R) 群 (n=359) と途中開始 (MR) 群 (n=311) で、傾向スコアマッチングを用いたサンプリングにより調整ハザード比を算出した。主要評価項目は CVE 無発症期間とした。【結果】N 群に対する R 群の CVE 発症 HR は 1.04 (95% CI 0.70-1.55, P 値=0.850), MR 群の HR は 0.57 (95% CI 0.35-0.91, P=0.019) であった。CV 死亡の HR は 1.07 (95% CI 0.56-2.07 P=0.831), 一方 MR 群の HR は 0.76 (95% CI 0.36-1.63, P=0.484) であった。【結論】RAS 阻害薬使用と CVE 発症の関連は明確でなかった。



O-288

慢性腎臓病患者における高感度 C 反応性タンパクと心血管合併症: 福岡腎臓病データベース研究

¹九州大学大学院病態機能内科学, ²奈良県立医科大学腎臓内科学
四枝 龍佑¹, 田中 茂¹, 鶴屋 和彦², 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景】一般住民では高感度 C 反応性タンパク (hsCRP) が慢性炎症の指標として心血管合併症と関連することが報告されているが、慢性炎症のレベルが高いとされている慢性腎臓病患者を対象とした検討は十分ではない。【方法】福岡腎臓病データベース研究に参加した九州大学病院および関連施設に通院する慢性腎臓病患者 3880 人を横断的に解析した。ロジスティック回帰分析を用いて、hsCRP とうっ血性心不全や動脈硬化性疾患 (虚血性心疾患、脳卒中、胸腹部大動脈瘤、末梢血管疾患) の合併との関連を評価した。【結果】自然対数化した hsCRP が単位量上昇すると、総心血管合併症の合併リスクが有意に 19% 上昇した。うっ血性心不全と動脈硬化性疾患に分けて評価すると、リスクはそれぞれ 40% と 16% 上昇した。動脈硬化性疾患を詳細に検討すると、hsCRP は特に胸腹部大動脈瘤や末梢血管疾患の合併との関連が強く、一方で脳出血との関連は見られなかった。【結論】慢性腎臓病患者においても hsCRP 高値は心血管合併症の増加と関連した。

O-289

肥満高血圧で減量は腎機能、心機能にどのような影響を与えるか

朝日大学病院腎臓内科

操 佑樹, 大野 道也, 加藤 周司, 大橋 宏重

【目的】肥満高血圧で、減量は腎機能、心機能にどのような影響を与えるか検討する。【方法】BMI>25で、降圧薬が投与され、BP<140/90 mmHgにコントロールされている23名を対象にした。一日あたりの摂取エネルギー量を20~25Kcal/kgと制限し、食塩<6g/日の食事療法を行い、48週間の経過観察とした。48週間後でBMI、ウエスト径、血圧、尿アルブミン量、Na排泄量、腎機能、心機能を評価し、Na利尿ペプチドであるANP、BNPを測定した。【結果】体重が減少したA群は9名であった。減少しなかったB群は14名であり、A群では血圧は低下し、尿アルブミン量は減少し、尿Na排泄量は増加した。腎機能ではGFR、RPFは減少し、心肥大の程度、心機能に関しては有意な変化は認められなかった。なお、減量により、ANP、BNPは軽度上昇し、尿中へのNa排泄量は増加した。【結論】肥満高血圧では減量により、Na利尿が認められ、Na利尿ペプチドの関与している可能性が高い。

O-290

腎糸球体濾過率に対する腎機能の影響

¹名大病院検査部, ²名大CKD・腎内松田 大輝¹, 安田 宜成², 今井 順子², 菊地 良介¹, 安藤 善孝¹, 丸山 彰一²

【目的】我々はイヌリンクリアランス (Cin) とパラアミノ馬尿酸クリアランス (CPAH) による糸球体高血圧評価法を報告してきた。荒廃糸球体はGFRではゼロだが、シャント血流によりCPAHはゼロにならず、糸球体濾過率 (FF) に影響し得るため、GFRのFFへの影響を解析した。【方法】対象はCinとCPAH (2g法) を同時に測定した連続197名、うち生体腎移植ドナー候補者 (ドナー) 53名。全例とドナーで実測GFR区分別のFFを、全例でFFの関連因子を解析した。【結果】患者背景は女性41%、年齢59±14歳、実測GFR 57±24, CPAH 264±110, FF 0.22±0.05, DM 17%, HTN 55%, GFR区分別のFFはG1+2 (100名): 0.23±0.05, G3a (30名): 0.24±0.04, G3b (36名): 0.2±0.05, G4+5 (31名) 0.17±0.05で有意差を認めた。FFの関連因子は単変量では、実測GFR、推算GFR、Albと体重、多変量では実測GFR、Albと体重であった。ドナーのGFR3分位FFはG1, G2, G3aで有意差を認めた。【結語】腎機能が低下すると糸球体濾過率は低くなる。糸球体高血圧はGFRを考慮して評価する必要がある。

O-291

高齢腎硬化症の過降圧と腎機能低下

東京女子医科大学東医療センター内科

大前 清嗣, 堀本 藍, 西沢 蓉子, 細田 祐未, 田村 友美, 樋口 千恵子, 小川 哲也

慢性腎臓病 (CKD) では降圧目標<130/80 mmHgとされる一方、高齢 (65歳≤) CKDでは過降圧による急性腎障害の懸念から収縮期血圧 (SBP) ≥110 mmHgが提唱されている。今回我々は高齢腎硬化症 (eINsc) 患者の来院時血圧と腎機能との関連を後ろ向きに検討した。当院外来高齢CKDのうち血尿なし、尿蛋白 (UP) <1 g/gCrで画像上逆流性腎症、嚢胞腎否定の症例をeINscとし、観察期間中SBP<110 mmHgもしくは平均血圧 (MBP) 15 mmHg以上の低下を認めた25例を対象とした。各症例の画像診断前後6ヶ月のMBP、推定糸球体濾過量 (eGFR) を4~6 point抽出し帰帰曲線を作成、相関係数>0.6を血圧反応性 (BPR) ありとした。BPRを従属変数、年齢、性別、降圧薬の種類と最大eGFR時の検査値を独立変数とし多重logistic法により予測因子 (PF) を求めた。得られたBPR-PFについてROC曲線を作成、cut-off値 (CO) と予測能 (AUC) を求めた。対象の25例は年齢80.6歳、男性19、女性6例でeGFR 32.3 mL/分、UP 0.37 g/gCrであった。18例にRenin-Angiotensin系抑制薬、16例にCalcium拮抗薬、8例にβ遮断薬が投与されていた。25例中9例にBPRが認められ多変量解析ではeGFRのみが有意なPFであった (Odds比0.842, +1 mL/分毎)。ROC曲線からCO 30.4 mL/min, AUC 0.924であり高いBPR予測能を示した。eINsc 25例中9例が過降圧によるeGFR低下を認めPFはeGFR ≤30.4 mL/分であった。

O-292

当院における腎障害を伴う悪性高血圧症15例の臨床的特徴

日本医科大学腎臓内科学

中里 玲, 三井 亜希子, 酒井 行直, 鶴岡 秀一

【背景】悪性高血圧は拡張期血圧が120-130 mmHg以上で臓器障害が急激に進行する予後不良の病態である。降圧薬の普及や社会環境の改善により発症頻度の減少や5年生存率の改善はあるが、高血圧症を背景とした腎障害による透析導入患者数は未だに多く、迅速な対応を要する。【方法】2009~2018年で腎障害を伴う悪性高血圧症で当院に入院となった15例を選出し、1年後の維持透析導入例 (n=8)、非透析導入例 (n=7) の2群に分け臨床的特徴を検討した。【結果・考察】全例が若年~中年層で、40%は肥満 (BMI>25) 体型であった。また全例で高血圧指摘後の定期受診の欠如がみられた。入院時の年齢、血圧は両群で有意な差は認めなかった。診断時の各データ (透析導入例 vs 非透析導入例, 中央値) は、維持透析導入例の血清Cr値が有意に高く (8.46 vs 4.27 mg/dl)、腎長径サイズは有意に小さいこと (9.16 vs 10.23 cm) から慢性的な腎障害の存在が示唆された。非透析導入例の血清LDH値が有意に高く (302.5 vs 789 IU/l)、血小板数は低い傾向を認めた。血清K値も低い傾向にあり、RAS亢進状態が示唆され、RAS阻害薬の早期導入の検討が必要と考えられた。【結語】高血圧指摘後のフォローアップ、生活習慣の改善促進が重要である。また診断時の血清Cr値、腎サイズ、LDH値は腎予後を予測する因子となり得る。

O-293

悪性高血圧の臨床像および腎病理像の検討

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

辻本 杏子, 岡部 匡裕, 春原 浩太郎, 松本 啓, 小池 健太郎, 川村 哲也, 坪井 伸夫, 横尾 隆

【背景】悪性高血圧 (MHT) では急速に腎障害が進行するため腎生検が行われないことも多い。MHTの腎病理像は十分に解明されておらず、その関連性を評価した。【方法】2002~2018年に当院および関連施設で腎生検を施行されたMHT症例16例 (男性14例) を対象に、臨床像および腎組織像について検討した。拡張期血圧120 mmHg以上かつ眼底Keith-Wagener分類III度以上を呈すものをMHTとした。【結果・考察】年齢39.5 [29-43] 歳、初診時eGFR 17.6 [7.0-22.0] mL/min/1.73 m²、尿細管間質障害度 (IF/TA) とeGFRに逆相関を認めた ($\rho = -0.63, p < 0.01$)。Onion-peel appearanceあるいは動脈フィブリノイド壊死を呈する症例でeGFRが低い傾向にあった。ポウマン嚢体積 (BV)、糸球体体積 (GV) を測定したところ、良性腎硬化症と同様に移植ドナー腎よりBVとGVが高値だったが、良性腎硬化症で腎予後不良に関連したGV/BV比の低下が良性腎硬化症より強く認められ、糸球体虚脱の影響が示唆された。透析を要した4例は非透析例と比してeGFRが有意に低値 (4.5 [4.0-5.5] vs 19.5 [13.75-27.0] mL/min/1.73 m²)、LDH・IF/TAが有意に高値 (各々913.5 [850-1109] vs 529.5 [385-733] IU/L, 52 [51-54] vs 40 [30-45] %) を呈し、Hb・血小板数は低い傾向にあった (8.4 [7.9-10] vs 11 [8.1-14] g/dL, 11 [10-13] vs 13 [8.7-24] 万/μL)。透析例では既に腎障害が進行し、またより高度なTMAを呈している可能性が示唆された。

O-294

維持血液透析患者におけるCVDとCoronary artery calcification score (CACS)、Coronary artery calcification density (CACD)の関連性

¹陽台原田病院腎臓内科, ²広島大学病院腎臓内科西澤 欣子¹, 水入 苑生¹, 山下 和臣¹, 重本 憲一郎¹, 正木 崇生²

【緒言】CVD、冠動脈石灰化との関連性を指摘されているCACSは、areaとdensityにより規定される。CACD低値は一般集団において脆弱性プラークの特徴とされ、心疾患のリスクとされるが維持血液透析患者においては明らかでない。維持血液透析患者のCVDとCACS、CACDの関連性を検討した。【方法】維持血液透析患者291例を対象とし、CACSとCACDを三分位 (T1-T3) に群別し、年齢、性別、透析歴、糖尿病、喫煙、収縮期血圧 (SBP)、血清マグネシウム、リン、尿酸、CRP、β2-Mg、補正カルシウム、GNRI、CVDを検討した。また同因子でCVDの関連因子、CACDの関連因子を検討した。【結果】三分位群別の検討ではCACS: T1 (<380), T2 (380-1931), T3 (>1931), CACD: T1 (<3.67), T2 (3.67-3.92), T3 (>3.92) であり、CACS (T3), CACD (T3) 群はいずれも高齢で透析歴が長期で、糖尿病の頻度が高かった。CVDは高CACS群、喫煙、SBP、血清マグネシウム、CRP、GNRIと有意な関連性を認めしたが、CACDは有意な関連因子ではなかった。CACDは年齢、透析歴、糖尿病、補正カルシウム、β2-Mgと有意な関連性を認めた。【結論】維持血液透析患者ではCVDはCACS、低マグネシウム血症と有意な関連性を認めしたが、CACDと有意な関連性を認めなかった。

O-295

「野菜嫌い」蛋白尿のリスクである

¹大阪大学腎臓内科学, ²大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

尾崎 晋吾¹, 山本 陵平², 新沢 真紀¹, 富 量平¹, 荻村 龍一¹, 種池 学², 中西 香織², 西田 誠², 瀧原 圭子², 工藤 喬², 猪阪 善隆¹, 守山 敏樹²

【背景・目的】野菜はCKDの進展や蛋白尿発症を予防すると報告されている。しかし、日常診療において野菜摂取量を定量的に評価するのは困難である。本研究では「野菜は好きですか」という簡単な質問が、蛋白尿発症の高リスクを予測できるか検討した。【デザイン】単施設後方視的コホート研究。【対象】2005年1月～2013年3月の大阪大学保健センターの職員健診受診者のうち、eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² (男性5,184人, 女性5,635人) 【アウトカム】蛋白尿 (尿蛋白定性 \geq 1+)。【統計】多変量Cox比例ハザードモデル【結果】対象の背景: 年齢中央値男性34歳 [四分位29-42], 女性31歳 [26-38]; BMI 22.8 kg/m² [21.0-25.0], 20.2 kg/m² [18.7-21.9]; eGFR 87 ml/min/1.73 m² [79-96], 93 ml/min/1.73 m² [83-104]; 糖尿病0.8%, 0.1%。観察期間5.0年 [2.1-8.7]において男性676例と女性792例が蛋白尿を発症した。多変量Cox比例ハザードモデルによって、「嫌い」は蛋白尿発症の予測因子と同定された (男性: 好き hazard ratio 1.00 [ref]; 普通 1.05 [0.90-1.23]; 嫌い 1.59 [1.01-2.50]; 女性: 好き 1.00 [ref]; 普通 1.20 [1.04-1.40]; 嫌い 1.95 [1.26-3.02])。【結語】「野菜嫌い」は蛋白尿のリスクである。

O-296

長崎県壱岐市の一般住民健診における、喫煙がCKDの新規発症に及ぼす影響の検討 (第2報)

¹福岡大学腎臓・膠原病内科, ²福岡大学衛生・公衆衛生学教室, ³長崎県壱岐病院

伊藤 建二¹, 前田 俊樹², 多田 和弘¹, 高橋 宏治¹, 安野 哲彦¹, 三宅 勝久¹, 向原 茂明³, 有馬 久富², 升谷 耕介¹, 中島 衡¹

【背景】一般成人において、喫煙が慢性腎臓病 (CKD) の新規発症に与える影響は、有り・無しとの両論がある。我々は長崎県壱岐市の特定健診データを集積して後ろ向きに解析し、喫煙がCKD新規発症に関与することを報告した (2019年日本腎臓学会総会)。今回、その影響について、追加検討を行った。【方法】2008年から2016年に壱岐市の特定健診を受診した7,645名のうち、複数回の受診があり、かつ初回受診時にCKDに罹患していなかった4,540名を対象に、後ろ向きコホート研究を行った。尿蛋白陽性化もしくはeGFR 60 ml/min/1.73 m²以下への低下をエンドポイントとして、それぞれのCKD構成要素の新規発症リスクを評価した。【結果】平均4.7年間の経過観察期間で、218例 (4.8%) に蛋白尿陽性化、594例 (13.1%) にeGFR低下 (53例 (1.2%) は両者) が確認された。多変量解析では、喫煙は尿蛋白陽性化のリスクが高く (ハザード比 (HR): 1.39, 95% CI: 1.01-1.92)、年齢別解析では、若年者ほどその傾向が強かった (50歳未満において、HR: 2.55, 95% CI: 1.01-6.45, p=0.015 for trend) 【結語】喫煙は一般成人においてCKD、特に尿蛋白陽性化の有意なリスクであり、若年でその傾向が強い。

O-297

Fatty liver indexはCKD発症と関連する

¹札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分科, ²札幌医科大学公衆衛生学講座, ³浜仁会円山クリニック

高橋 聖子¹, 田中 希尚¹, 古橋 真人¹, 長南 新太¹, 小山 雅之², 後町 結¹, 埴 なぎさ³, 茂庭 仁人¹, 大西 浩文², 三浦 哲嗣¹

【背景と目的】CKD発症に肥満や生活習慣の関与が示されているが、肝障害との関連は十分検討されていない。我々は、脂肪肝の有無を予測する簡便な指標とされBMI、腹囲、 γ GTP及び中性脂肪値から算出されるfatty liver index (FLI) 値とCKD発症 (eGFR $<$ 60 ml/min/1.73 m²) の関連性を検討した。【方法】2006年に健診を受診した28,990名のうち、データ欠損、CKD、HBs抗原陽性、HCV抗体陽性例を除外し、追跡可能であった14,163名 (男性/女性9,077/5,086) を対象とした。男女別FLI値3分位でQ1-Q3の3群 (男性/女性: Q1: 0.8-21.9/0.4-4.2, Q2: 22.0-49.9/4.3-12.0, Q3: 50.0-99.7/12.1-99.3) とし、Cox比例ハザードモデルでQ1に対するQ2, Q3のCKD発症に対するハザード比 (HR) を算出した。【結果】平均観察期間6.6 \pm 3.4年でCKDは1,136名 (男性/女性719/417) に発症した。登録時年齢、eGFR、Hb、尿酸値のほか飲酒習慣、喫煙、脂質異常症治療、糖尿病治療、高血圧治療の有無で補正したモデルでは、CKD発症リスクは男女ともQ1に比しQ3で有意に高かった (男性HR 1.32, 95% CI 1.07-1.62/女性HR 1.41, 95% CI 1.07-1.87)。【結語】男女ともにFLI高値例はCKD発症リスクが高いことが示された。治療によるFLIの改善とCKDリスクの変化について今後の検討が必要である。

O-298

睡眠負債と蛋白尿: 横断研究

¹JCHO大阪病院, ²大阪大学キャンパスライフ健康支援センター, ³大阪大学腎臓内科, ⁴国立病院機構大阪医療センター

青木 克憲¹, 山本 陵平², 新沢 真紀³, 木村 良紀⁴, 足立 浩祥², 藤井 良幸³, 富 量平³, 中西 香織², 種池 学², 西田 誠², 工藤 喬², 瀧原 圭子², 猪阪 善隆³, 守山 敏樹²

【背景】短時間睡眠は様々な生活習慣病のリスクである。近年、平日と休日の睡眠時間の差で定義される睡眠負債と生活習慣病の関連が注目されているが、睡眠負債と腎臓病の関連は明らかではない。【方法】本研究は、2013-2017年度の職員健診において、腎機能正常 (eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m²) かつ平日の睡眠時間 \leq 6時間であった大阪大学職員5799人を対象にした横断研究である。平日と週末の睡眠時間カテゴリ (\leq 5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, \geq 9時間) の差を睡眠負債指数と定義し、睡眠負債指数と蛋白尿 (尿蛋白 \geq +1) の関連を多変量ロジスティック回帰モデルで評価した。【結果】健診受診者の \geq 80%において睡眠負債が認められた (\leq 0, 1080人 [18.6%]; +1, 2115人 [36.5%]; +2, 1618人 [27.9%]; +3, 622人 [10.7%]; \geq +4, 364人 [6.3%])。多変量モデルにおいて、睡眠負債指数と蛋白尿の用量依存的な関連が確認された (睡眠負債指数 \leq 0, 多変量補正オッズ比1.13 [0.77-1.65]; +1, 1.00 [Reference]; +2, 1.29 [0.93-1.79]; +3, 1.54 [1.02-2.33]; \geq +4, 1.87 [1.15-3.05])。【結論】平日睡眠時間 \leq 6時間の短時間睡眠者において、睡眠負債が大きいほど蛋白尿の有病率が高い。

O-299

小学校学校検尿の残余検体を用いた尿 β_2 ミクログロブリン上昇例の検出状況の調査

¹滋賀医科大学小児科学講座, ²のむら小児科, ³東京都立小児総合医療センター腎臓内科, ⁴名古屋第二赤十字病院小児腎臓科

坂井 智行¹, 野村 康之², 澤井 俊宏¹, 濱田 陸³, 後藤 芳充⁴, 山本 かずな¹, 一岡 聡子¹, 増田 俊樹¹, 本田 雅敬³

【目的】先天性腎尿路異常 (CAKUT) は小児期CKDの最大の原因疾患で、尿蛋白より早期に尿 β_2 ミクログロブリン (u β_2 MG) が上昇する例が多い。u β_2 MG測定は3歳児検尿では推奨されているが、学校検尿での有用性及び妥当性の検討は乏しい。実際の学校検尿でのu β_2 MG上昇率と、尿蛋白 (uTP)/Crと尿アルブミン (uAlb)/Crによるu β_2 MG上昇例の検出状況を調査した。【方法】滋賀県の小学生48,453名 (全体の59%) のうち、2次検尿対象となった全生徒の残余検体を用い各々のuTP/Cr, uAlb/Crとu β_2 MG上昇例 (0.34 μ g/mgCr以上) との分布を比較した。また学校生活管理指導表から疾患名を調査した。【結果】対象: 581名 (u β_2 MG/Cr: 中央値0.09, 95%信頼区間 [CI] 0.10-0.16)。上昇例15名 (2.6%) のうち14名 (u β_2 MG/Cr: 0.64, 95% CI 0.49-0.85) はuTP/Cr $<$ 0.15 g/gCrで、1名 (u β_2 MG/Cr 8.23, uTP/Cr 0.25) はDent病で経過観察中であった。なお全例uAlb/Cr $<$ 30 mg/gCrであった。【考察】uTPやuAlbを検出目的とする検尿では、多くのu β_2 MG上昇例が検出できないことが示唆された。若年者ほど成長発達面でのCKDの影響が強くなり、小学生ではCAKUTの早期発見としてu β_2 MG測定の意義が深い。【結論】小学校の学校検尿でもu β_2 MG測定を検討すべきである。

O-300

レジオネラ肺炎と肺炎球菌肺炎鑑別における顕微鏡的血尿、尿蛋白、低リン血症の検討

地方独立行政法人市立大津市民病院内科
伊藤 貴優, 吉岡 美穂, 吉田 尚平, 高谷 季穂, 中澤 純

【背景】レジオネラ肺炎は市中肺炎の約1-3%を占め、幾つかの特徴的な肺外所見が存在する場合に検査前確率は増加し、低リン血症や他の原因がない顕微鏡的血尿はレジオネラ肺炎を示唆すると報告されている。当院でのレジオネラ肺炎の採血、尿所見にどのような特徴があるか肺炎球菌肺炎を対照として比較検討した。【方法】2011年1月～2019年11月までに期間に当院でレジオネラ肺炎と診断された21症例と尿中肺炎球菌抗原陽性となった肺炎球菌肺炎313症例を抽出、来院時検査データを解析。【結果】尿赤血球、尿潜血、尿蛋白定性は肺炎球菌肺炎と比較し有意に高頻度であり、低P血症についても有意に高頻度であった (表)。【考察】レジオネラ肺炎に対する顕微鏡的血尿、尿蛋白、低リン血症はレジオネラ肺炎の診断の一助となる可能性が示唆された。

	レジオネラ肺炎	尿中肺炎球菌抗原陽性肺炎	p値
尿赤血球陽性 (\geq 5/HFP)	80% (16/20)	40.6% (116/286)	<0.001
尿潜血陽性 (\geq 1+)	85.0% (17/20)	53.1% (155/292)	<0.01
尿潜血陽性or尿赤血球 (\geq 5/HFP)	95% (19/20)	60.3% (176/292)	<0.01
尿蛋白陽性 (\geq 1+)	100% (20/20)	52.7% (154/292)	<0.0001
低P血症 (<1.8mg/dL)	21.4% (3/14)	1.8% (3/167)	<0.0001
低P血症 (<2.0mg/dL)	28.6% (4/14)	4.8% (8/167)	<0.001
低P血症 (<2.5mg/dL)	50.0% (7/14)	18.0% (30/167)	<0.01

O-301

糖尿病を除く生活習慣病による慢性腎臓病における蛋白尿からの微量アルブミン尿の予測
有隣厚生会富士病院内科
萩 真, 瀬戸 拓也, 若林 良則

【目的】糖尿病以外の生活習慣病（高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、肥満症）による腎不全増加、心血管疾患発症に対する早期介入のため KDIGO CKD ヒートマップの A1・2 境界であるアルブミン尿 (UAlb) 30 mg/gCr を予測する蛋白尿 (UP) を検討し、糖尿病と比較した。【対象と方法】生活習慣病で初回 UP 0.5 g/gCr 未満の非糖尿病性生活習慣病 197 例 68.9±14.8 才 (mean±SD)、糖尿病 106 例 67.1±11.6 才を対象とし、G5、尿路感染、腎炎、遺伝性腎疾患を除外した。随時尿を 1 例に 3 回採取し、微量アルブミン尿は UAlb 3 回中 2 回以上 30~299 mg/gCr とした。同一検体で UP はピロガロールレッド法、UAlb は免疫比濁法で測定した。ROC 曲線のカットオフ値 (CO) は Youden Index を用いた。【結果】UAlb 30 mg/gCr 以上・未満を判別する UP の CO は非糖尿病性生活習慣病 (n=591) で 0.09 g/gCr (AUC0.88、感度 0.76、特異度 0.89)、糖尿病 (n=318) で 0.07 g/gCr (0.89, 0.83, 0.83) であった。UP 0.15 g/gCr の CO が判別する UAlb は非糖尿病性生活習慣病 (n=591) で 120 mg/gCr 以上・未満 (0.96, 0.92, 0.87)、糖尿病 (n=318) で 90 mg/gCr 以上・未満 (0.91, 0.84, 0.89) であった。微量アルブミン尿を判別する 2 回目の UP の CO は非糖尿病性生活習慣病 G1-4 (n=197) で 0.09 g/gCr (0.88, 0.75, 0.88)、G1-3a (n=127) で 0.07 g/gCr (0.89, 0.83, 0.86)、糖尿病 G1-4 (n=106) で 0.06 g/gCr (0.83, 0.86, 0.68) であった。【結論】糖尿病を除く生活習慣病の KDIGO CKD ヒートマップ A1・2 境界に相当する蛋白尿は、G1-4 で 0.09 g/gCr、G1-3a で 0.07 g/gCr にある。

O-302

慢性腎臓病ステージ G4 の患者に対する運動療法の有効性評価のための無治療対照無作為化 2 群並行群間比較試験
慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科
内山 清貴, 安達 京華, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者に対し運動療法が有効とされるが、比較的進行したステージ G4 の患者における有用性は不明である。【目的】CKD ステージ G4 の患者における運動療法の有用性評価。【方法】同意を得た CKD ステージ G4 の患者を無治療群及び介入群へ無作為に割り付け、介入群のみに最高酸素摂取量の 40-60% の強度での有酸素運動を週 3 回、70% 1RM の負荷量の筋力増強運動を週 2 回、在宅で行うよう指導した。主要評価項目をシャトルウォーキングテストでの歩行距離 (ISWT)、副次評価項目を QOL 及び CKD 関連指標とし、24 週後に最終評価とした。【結果】候補患者 253 名中 46 名 (男性 33/女性 13, 70.7±12.2 歳, eGFR 23.2±4.7 mL/min/1.73 m²) の評価を行った。ISWT の変化量は無治療群で -27.9±52.5 m, 介入群で 29.3±53.0 m であり、介入群で有意に改善した (p<0.01)。また血清 CRP は無治療群で 0.41±0.58→0.59±0.74 まで増加、介入群で 0.13±0.29→0.06±0.06 mg/dL まで低下し、共分散分析で有意な交互作用を認めた (p=0.04)。さらに QOL 指標では、症状、人とのつきあい、Kidney disease component summary といった下位項目が、無治療群と比較した介入群で有意に改善した。【考察】CKD ステージ G4 の患者でも、在宅運動療法が運動耐容能や QOL の改善に寄与する事が示された。

O-303

SGLT2 阻害薬による CKD 患者への早期の尿酸低下作用の検討
大阪府済生会中津病院
濱 悠馬, 上野 憲子, 藤原 光史, 服部 洗輝, 楠田 梨沙, 嶋津 啓二, 田中 敦雄

【背景】SGLT2 阻害薬は尿酸低下作用が報告されているが、腎機能低下が進行した際の尿酸低下効果を検討した既報は少ない。【方法】当院腎臓内科で 2016 年 4 月から 2020 年 1 月までに SGLT2 阻害薬が新規導入された CKD 患者 35 名に対して CKD ステージ別に SGLT2 阻害薬導入後、1-3 ヶ月での短期間の尿酸低下効果を後向きに検討した。【結果】ステージ別で G1-2 期 11 人、G3a 期 10 人、G3b 期 9 人、G4 期 5 人であった。CKD 患者全体で HbA1c は 6.45±0.78 mg/dL から 6.32±0.79 mg/dL、尿酸値は 5.74±1.43 mg/dL から 4.83±1.02 mg/dL (p=0.0001) に低下した。CKD ステージ別で尿酸値は G1-2 期で 5.69±1.12 mg/dL から 4.77±0.94 mg/dL (p=0.001)、G3a 期で 5.48±1.33 mg/dL から 4.45±1.07 mg/dL (p=0.01)、G3b 期で 6.08±1.77 mg/dL から 4.7±0.58 mg/dL (p=0.02)、G4 期で 5.74±1.43 mg/L から 5.96±0.94 mg/dL (p=0.3) であった。【考察】現在報告されている尿酸排泄を促進させる薬剤は URAT1 に作用するものであるが、SGLT2 阻害薬は尿中で増加したグルコースにより二次的に尿酸排泄が増加することが考えられている。血糖降下作用が期待しにくくなる CKDG4 期以降では尿酸低下作用も減弱する可能性が示唆された。

O-304

健常者および IgA 腎症患者における各種尿バイオマーカーの比較検討
¹国立病院機構新潟病院臨床研究部, ²新潟大学生体液バイオマーカーセンター
藤中 秀彦¹, 山本 格¹

【目的】複数の既知腎障害尿バイオマーカーを健常者および IgA 腎症の成人と小児で測定し比較検討した。【方法】健常成人 10 名、IgA 腎症成人 10 名、健常小児 16 名、IgA 腎症小児 8 名の随時尿で検討した。尿バイオマーカー (B2M, L-FABP, KIM-1, CALB1, TF, clusterin) は市販の ELISA キットで測定、尿クレアチニンで補正した。【結果】検討したすべての尿バイオマーカーで、成人・小児とも、健常者よりも IgA 腎症患者で平均値が高値であった。B2M は L-FABP とよく相関し、尿蛋白量と弱く正に相関した。KIM-1 は成人・小児とも、健常者よりも IgA 腎症患者で有意に高値で、感度、特異度、陽性の中率、いずれも最も高かった。KIM-1 を TF または clusterin を併せることにより、特異度と陽性の中率を上げることができた。KIM-1 は蛋白尿陰性 (up/uCre<0.15) の IgA 腎症患者尿でも陽性であった。CALB1 は健常者の検討で成人数例で高値例があり、小児より有意に高かった。健常と IgA 腎症の比較では、小児でのみ有意差を認めた。CALB1 は遠位尿細管由来尿蛋白質であるが、成人での検討は難しい可能性があった。【結論】近位尿細管障害の尿バイオマーカーの中でも、KIM-1 が尿中に増加するメカニズムには他とは異なる可能性がある。診断制度の向上に、複数のバイオマーカーの組み合わせが有効と考えられた。

O-305

透析療法選択外来における Shared decision making が残存腎機能へ与える影響

¹聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学病院看護部
櫻田 勉¹, 小坂橋 賢一郎¹, 小島 茂樹¹, 小波津 香織¹, 東山 恵², 畠中 真弓², 藤嶋 千華², 薬師寺 優希², 柴垣 有吾¹

【背景】近年、腎代替療法の選択における Shared decision making (SDM) の重要性が広く認識されている。アウトカムは腹膜透析の選択率で評価されることが多いが、残存腎機能への影響を検討した報告はない。【目的】透析療法選択外来受診前後の残存腎機能低下速度を比較する。【対象】2013 年 5 月から 2019 年 5 月までに透析療法選択外来を受診した 154 名の患者のうち、受診前後 6 か月の eGFR が測定された患者を対象とした。【結果】対象患者は 98 名 (年齢 66.5±12.7 歳, 男性 67 名, 糖尿病 37 名, BMI 23.3±4.3 kg/m²) で受診時の eGFR は 13.4±4.3 mL/min/1.73 m² であった。受診前 6 か月での eGFR は 16.0±5.1 mL/min/1.73 m² であり、受診後 6 か月の eGFR は 11.4±5.1 mL/min/1.73 m² であった。受診前 6 か月の eGFR の低下速度は 0.42 mL/min/1.73 m²/month に対し、受診後 6 か月の eGFR 低下速度は 0.32 mL/min/1.73 m²/month と有意に残存腎機能の低下が抑制されていた (p=0.019)。残存腎機能が維持された患者 56 名と維持されなかった患者 41 名の背景因子を比較したが、年齢、性別、糖尿病の有無、受診時 eGFR、年齢、ヘモグロビン、血清アルブミンには差がなかった。【結論】透析療法選択外来による SDM は残存腎機能を保持する可能性がある。

O-306

行動変容の stage の高さはその後の腎機能低下のリスク低下と関連する

¹京都大学大学院医学研究科医療経済学分野, ²全国健康保険協会京都支部
高田 大輔¹, 國澤 進¹, 菊野 朗², 入谷 智子², 今中 雄一²

【目的】健康改善行動に対する認識自体が経年的な腎機能低下を抑制するのかわ、行動変容理論 (Transtheoretical model) に従って調べた。【方法】協会けんぽ京都支部の生活習慣病予防健診を受診した 35~75 歳の被保険者で、経年的 (2-5 年) にデータが蓄積されている患者を対象とした。健康改善行動に対する意識は行動変容理論のステージに基づくアンケート用紙を用いて分類し、無回答は独立したカテゴリとした。目的変数を観察開始時 eGFR の 30% 以上の低下を認めた腎機能低下状態とした。観察開始時の年齢・性別・腎機能 (G・A 区分)・BMI・腹囲・高血圧・糖尿病・脂質代謝異常症・高尿酸血症・腎疾患の有無で調整し、Cox 回帰分析を行った。【結果】全解析対象者は 241,080 人であった。主解析の全交絡因子調整後のハザード比は、無関心期 (stage 1) を reference とすると、無回答: 0.98 (0.85 to 1.13)、関心期 (stage 2): 0.91 (0.81 to 1.03)、準備期 (stage 3): 0.76 (0.64 to 0.90)、実行期 (stage 4): 0.79 (0.64 to 0.96)、維持期 (stage 5): 0.80 (0.67 to 0.96) であった。サブグループ解析では早期 CKD・糖尿病薬非服用者で同様の傾向だった。【考察】勤労者個々人がこれからのような健康改善行動をするかを明確にする事が、以後の腎機能低下抑制につながる可能性がある。

O-307

当院での病診連携 CKD 外来について

聖マリア病院腎臓内科

松井 礼, 中垣 仁博, 杉山 友貴, 末永 達也, 吉水 秋子, 坂井 健太郎, 東 治道

慢性腎臓病 (CKD) に関しての病診連携がかかりつけ医の CKD 診療への参加と基幹病院の地域への貢献、負担減などの様々な点から近年重要視されている。今回我々の施設で開始した慢性腎臓病病診連携外来 (CKD 病診連携外来) について報告する。2014 年 5 月 30 日より当院で CKD 病診連携外来を開始された。2019 年 12 月末までに 32 人の患者に対して合計 299 回の病診連携外来を行った。基本的な当院への通院間隔は 3 か月とした。畜尿尿生化による塩分、カリウム、蛋白摂取量の概算を行い、腎機能、検尿所見を含めた臨床データとともに診療方針の検討、栄養指導、保健指導を行いかかりつけ医に伝え、かかりつけ医よりは日常の状態やかかりつけ医での診療状況に対して報告を得た。家庭畜尿などを行いつつ病診連携外来での通院を 1 年以上継続できたのは 21 人であった。病診連携外来通院中の eGFR 変化量は平均して $-0.84 \text{ ml/min/year}$ であった。日常の診療をかかりつけ医で行い定期的に専門医のもとで病態の評価、診療上の指導、栄養指導、保健指導を行っている CKD 病診連携外来は患者の CKD の進行抑制に十分な役割を果たせると考えた。今回の当院での CKD 病診連携外来に関しての試みを診療データなどとともに報告する。

O-308

食塩味覚閾値評価を含む慢性腎臓病教育入院の効果

長崎大学病院腎臓内科

太田 祐樹, 辻 清和, 鳥越 健太, 山下 鮎子, 北村 峰昭, 浦松 正, 西野 友哉

【はじめに】慢性腎臓病 (CKD) 患者は塩味の異常があり、減塩による塩味の改善が報告されている。一方で、食塩味覚閾値評価を含む患者教育と CKD の進行抑制との関連は不明な点も多い。当院では 2016 年 10 月から教育入院で食塩味覚閾値判定濾紙による塩味感度評価を行っている。【方法】2016 年 10 月から 2019 年 12 月に食塩味覚閾値評価を含む教育入院をした CKD 患者 146 名 (A 群) と 2012 年 3 月から 2016 年 8 月に通常の教育入院をした CKD 患者 140 名 (B 群) で検討を行った。主要評価項目を入院前後の月あたり eGFR の低下 ($\Delta eGFR$) 差 ($\Delta eGFR$ 差 = 入院後 $\Delta eGFR$ - 入院前 $\Delta eGFR$) とし、副次評価項目を入院 1 年以内の透析導入率、入院前後の血圧、各種検査データとした。【結果】全体の平均年齢は 68.8 ± 12.3 歳、女性は 38.4%、糖尿病は 45.8% で、CKD ステージは G3: 17.5%, G4: 48.2%, G5: 34.3% だった。A 群および B 群ともに $\Delta eGFR$ は入院前後で改善が認められ、 $\Delta eGFR$ 差は A 群が B 群と比較して有意に高かった (A 群: $1.03 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{月}$, B 群: $0.56 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{月}$, $P=0.03$)。1 年以内の透析導入率は A 群が B 群と比較して有意に低かった (A 群: 11.6%, B 群: 23.5%, $P=0.01$)。入院時の eGFR で補正した多変量解析においても同様の結果であった。【結論】食塩味覚閾値評価を用いた教育入院は CKD の進行抑制に寄与する可能性が示唆された。

O-309

慢性腎臓病患者における短時間栄養指導の有効性の検討

¹佐賀大学腎臓内科, ²嬉野医療センター福田 誠¹, 永田 絢子¹, 野田 麻里沙¹, 木村 縁¹, 野中 枝理子¹, 力武 修一¹, 高島 毅², 宮園 素明¹, 池田 裕次¹

【はじめに】慢性腎臓病 (CKD) 療養において塩分制限を含めた食事療法は重要な治療の一つである。一方で、外来での個人栄養指導は時間を要するため、すべての人に提供できていないのが現状である。【目的と方法】今回、この問題を解消するため、より短時間の食事指導の有効性を検討する目的で、CKD 患者 40 例を通常の栄養指導群 (初回 30 分, 2 回目 20 分) と独自に作成した短時間の栄養指導群 (毎回 5 分) の 2 群に割りつけて、介入と介入 3 カ月後の各種パラメータを比較検討した。主要評価項目は随時尿の尿中 Na 排泄量から算出した 1 日推定塩分摂取量の変化量とした。その他のパラメータとして、塩分味覚閾値、体組成測定を用いた体脂肪率、皮膚終末糖化産物測定、eGFR 等の各種血液尿検査とした。【結果】eGFR の高い群においては、有意差をもってむしろ短時間栄養指導群で減塩効果を認め ($p=0.0329$)、CKD 早期の場合は短時間栄養指導でも十分効果が期待できる可能性が示唆された。

O-310

CKD チームにおける腎臓病療養指導士としての役割

愛仁会井上病院

かせ谷 純子, 西原 伸美, 辻本 吉広

【背景】当院での慢性腎臓病 (CKD) 患者の腎代替療法選択は、外来主治医からの説明のみで決まることが多かった。しかし、主治医によって治療方針や療法選択説明の内容や時期も偏りがあり血液透析を選択する患者が多かった。患者ごとに最適な腎代替療法の実現するためには、偏った説明を無くし、社会的背景を含めた多面的な考慮が欠かせない。そのため、2018 年に多職種からなる CKD チームを充足させ、腎臓病療養指導士が療法選択説明に深く関わるように変更した。【目的】CKD チームにおける腎臓病療養指導士としての役割を明確にする。【方法】2018 年 8 月から 2019 年 7 月まで、月に 2 回多職種で CKD チームカンファレンスを開催し、患者の治療方針の確認や腎代替療法説明の必要性を検討した。【結果】CKD ステージ 5 の介入患者 78 名、腎代替療法が必要な患者 31 名であった。血液透析選択が 17 名、腹膜透析選択が 11 名、移植が 1 名、未選択が 2 名で、日本透析医学会統計によると腹膜透析選択の全国比率は 5% であり、当院は 35.5% と高い結果となった。【結論】腎臓病療養指導士は、リーダーシップを発揮し、患者が CKD ライフをその人らしく過ごすための多様な生活調整や意思決定支援をすることが、CKD チームの中での役割である。

O-311

腎代替療法導入による塩味閾値感度の変化

¹戸田中央総合病院栄養科, ²戸田中央総合病院腎臓内科, ³戸田中央総合病院泌尿器科谷 ちえり¹, 井野 純², 江泉 仁人², 佐藤 啓太郎², 児玉 美緒², 笠間 江莉², 清水 朋一³

【目的】腎代替療法を要する末期腎機能障害の患者に対して塩分浸透濾紙 (ソルセイブ) を用いて、透析導入及び生体腎移植による塩味閾値・感度の変化とその因子について調査を行った。【方法】2018 年 6 月から 2019 年 12 月までで当院で腎代替療法導入となった患者 (透析 34 名, 移植 35 名) を対象に導入前後で、ソルセイブ (塩分濃度 0% から 1.6% まで 0.2% 間隔の全 7 段階評価) を用いて塩味の閾値・感度の変化を測定した。また、閾値・感度改善に寄与する因子を患者背景 (年齢・性別・入院期間・既往・利尿剤の有無)、生活環境 (仕事の有無・喫煙・外食頻度)、血液検査結果について重回帰分析で同定した。【結果】閾値は、透析 0.96% → 0.78% ($p=0.02$)、移植 1.08% → 0.86% ($p=0.01$) とどちらも有意に減少した。感度は、透析 18 名 → 21 名 ($p=0.41$)、移植 18 名 → 25 名 ($p=0.03$) と移植で有意に改善した。また、閾値改善に寄与する因子は透析で入院期間が長い事、移植では同定できなかった。感度改善に寄与する因子は透析で仕事をしている事、eGFR 改善率が良い事、移植で年齢が低い事であった。【結論】今回の調査より、腎代替療法導入により塩味閾値が改善していた。改善因子は、透析と移植でそれぞれ異なり、今後結果の違いについて検討を要する。

O-312

慢性腎臓病 (CKD) ステージでの食塩摂取量の違いとその臨床的意義; G1-3 と G4-5 で減塩指導法を変える必要がある

¹国際医療福祉大学三田病院診療看護師, ²国際医療福祉大学三田病院腎臓・高血圧内科富岡 治美¹, 小島 智亜里², 石黒 喜美子², 吉村 寧紘², 西本 光宏², 佐藤 敦久²

【目的】われわれは CKD 患者の効果的な減塩指導について発表してきた。塩分チェックシートや随時尿 Na 測定から普段の食塩摂取量を推定すると CKD ステージ G1-3 と G4-5 では食塩摂取量に違いがあることも報告した。その臨床的意義について検討した。【方法】塩分チェックシートで食塩摂取状況を調査した 103 例を対象とした。入院当日の随時尿からも食塩摂取量を推定した。BMI、食事摂取量との関連を評価した。【結果】ステージ G1-3 群では塩分チェックシート分類で「多め」+「かなり多い」で 53%、G4-5 群では「少なめ」+「平均的」が 73% であった。随時尿から推定した食塩摂取量も同傾向であった。両群とも BMI が高いほど食塩摂取量が多かった。G1-3 群の食事摂取量は「普通」+「多め」で 73%、G4-5 群は「少ない」+「普通」が 76% で食塩摂取量は食事の絶対量の影響を受けていた。【結論】G4-5 群ではこれまでの減塩指導が有用で減塩への意識も高かった。しかし食事の絶対量も少なく蛋白制限に配慮し十分なカロリーも摂取するよう指導する必要がある。G1-3 群での減塩は不十分で特に BMI の高い症例では食事全体の摂取量も合わせて指導すべきと考えられた。

O-313

慢性腎臓病患者の体組成測定と食事摂取量、血液検査データの関係について

¹茨城キリスト教大学, ²藤女子大学, ³日立総合病院栄養科, ⁴日立総合病院腎臓内科
石川 祐一¹, 中川 幸恵², 鈴木 薫子³, 植田 敦志⁴

【目的】CKD患者に対する食事療法はたんぱく質、食塩の制限が基本である。しかし超高齢社会を迎え、低栄養予防やフレイル予防の重要性が示されている。そこで本研究では体組成測定、血液検査結果からCKD患者に対する適切な食事療法のあり方について検討した。【対象と方法】腎臓内科に通院中のCKD患者18名(男性14名女性4名)、年齢は52歳~80歳(67.2±8.1歳)CKDステージはG3a=1名, G3b=1名, G4=3名, G5=13名であった。体組成はseca mBCA525を使用, 24時間蓄尿からの推定たんぱく質摂取量, 推定食塩摂取量, 血液検査値から検討を行った。【結果】推定たんぱく質摂取量と体脂肪量に負の相関(R=-.598), 推定食塩摂取量(R=.565)体水分量(R=.513)に正の相関を認めた。推定たんぱく質を中央値にて2分化(高蛋白質食群, 低蛋白質食群)と比較したところ, 高たんぱく質群は除脂肪量が有意に高値であった。【結論】たんぱく質摂取量と除脂肪量, 体脂肪量, 体水分量には関連があることがわかり, 高齢CKD患者に対する食事指導はフレイル, サルコペニア予防を踏まえた上で適切な食事療法を行うことの重要性が示唆された。

O-314

保存期CKD患者に対するアルゴリズムを用いた新しい個別療養指導システムの開発

¹齊藤内科クリニック, ²川崎医療福祉大学, ³川崎医科大学
坂井 敦子¹, 市川 和子², 神田 英一郎³

【背景】CKD進行抑制のために管理栄養士が療養指導に関わることがCKD診療ガイドライン2018で推奨されている。しかし、エビデンスに裏付けされた画一的な指導法に乏しいのが現状である。そこで、保存期CKD患者に対する個別療養指導法(アルゴリズム)を用いた新しい個別療養指導法を企業とともに開発した。【方法】食事内容・病態・性格・生活習慣などの情報を組み入れ、個々の行動目標を提案できるアルゴリズムを構築し、患者指導を行った。アルゴリズムは「目標設定」「伴走」「目標修正」のモジュールで構成し、ルールベースやコーチングアプローチに基づいて体系化した。患者の日々の食事、栄養摂取状況、バイタル値、検査値などを収集し、遠隔栄養指導を可能とする包括的な個別療養指導システムは企業主導で開発した。【結果】本アルゴリズムと個別療養指導システムを用いて収集した食事摂取や生活習慣に関する情報を参考に、管理栄養士が約月2回、電話による遠隔指導を行った。いくつかの症例では、浮腫、血圧、eGFR等の改善傾向を認めた。【考察】本システムを用いてアルゴリズムに基づいた遠隔栄養指導により、患者自身が自分にあった食習慣を確立し、効果的な食事療法を実行・継続することができると示唆された。

O-315

慢性腎臓病(CKD)対策連携システムのCKD進行抑制効果の検証

¹福岡東医療センター, ²九州大学病態機能内科学, ³九州大学衛生・公衆衛生学分野
片瀨 律子¹, 田中 茂², 二宮 利治³

【背景】福岡県粕屋地区では2012年度、市町健康福祉課、保健所、粕屋医師会、腎臓専門医によるCKD対策連携システムを立ち上げた。【目的】システムのCKD進行抑制効果の検証。【方法】1. システム概要: 特定健診でeGFR60未満, 尿蛋白(UP)1+以上, 尿潜血(OB)2+以上は一次医療機関受診を勧奨する。受診後, 尿蛋白/クレアチニン比0.5以上, UP2+以上, UP, OBともに1+以上, eGFR50未満のいずれかで専門医へ紹介する。医療機関は治療方針を市町に報告し, 市町は要請に基づき保健指導を施行する。2. 対象: 2012年度に一次医療機関受診対象となった1591名。3. 評価項目: 身長, 体重, BMI, 腹囲, 血圧, 中性脂肪, HDL-C, LDL-C, 尿酸, eGFR, 尿蛋白, 尿潜血, 質問票。4. 解析: 2008年から2012年度までと, 2013年から2017年度までのeGFRのSlopeを比較した。リスク因子, 尿所見, 質問票については初回受診, 2012年, 最終受診で比較した。【結果】CKD stage 1-5はそれぞれ51, 146, 1114, 9, 1名であった。システム立ち上げ前後のeGFR slope (ml/min/1.73 m²/year) はそれぞれ-1.83, -0.30と立ち上げ後は有意にslopeが減少した。特にStage G3では-2.11, -0.21とその差が顕著であった。システム開始前後で, LDL-C, 尿酸および喫煙者の頻度, 飲酒量は有意に低下し, 運動習慣ありの頻度は有意に増加した。【結論】粕屋地区におけるCKD対策連携システムは, CKD進行抑制に効果的であることが示唆された。

O-316

岡山市CKDネットワーク(OCKD-NET)におけるCKD病診連携9年後の追跡調査

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山医療センター, ³岡山済生会総合病院, ⁴川崎医科大学総合医療センター, ⁵岡山中央奉還町病院, ⁶重井医学研究所附属病院, ⁷岡山市立市民病院, ⁸岡山赤十字病院

大西 康博¹, 内田 治仁¹, 大高 望¹, 辻 憲二¹, 田邊 克幸¹, 森永 裕士¹, 木野村 賢¹, 喜多村 真治¹, 前島 洋平¹, 杉山 齊¹, 太田 康介², 丸山 啓輔³, 大城 義之⁴, 森岡 茂⁵, 大森 一慶⁶, 瀧上 慶一⁷, 蒲生 直幸⁸, 和田 淳¹

【目的】岡山市では2007年から岡山市CKDネットワーク(OCKD-NET)を設立し, かかりつけ医と腎臓専門医での病診連携を積極的に行っている。追跡調査開始後9年時点での経過を報告する。【方法】2010年2月から2019年12月までに「腎ぞうサポート手帳」を配布したCKD患者221例中, 1年以上追跡可能な174例を解析対象とした。主要評価項目は腎代替療法導入および死亡までの期間とし, その他心血管イベント発症, および血圧, 脂質, 尿酸の管理状況を検討した。【結果】平均追跡期間66±32ヶ月, 登録時eGFR 44.3±25.4 mL/min/1.73 m²だった。透析導入は31例, 死亡は22例, CVD発症は14例でみられた。腎代替療法・死亡までの期間について登録時の病診連携有無によって比較したが, 有意差はみられなかった(P=0.471)。【結論】岡山市における病診連携ネットワークは全体の診療水準向上に寄与した可能性などが考慮され, その意義が示唆された。

O-317

マニュアル配布と薬剤師参加CKD病診連携ふじえだCKDネット開始後の市民CKDステージ, 透析有病率, 医療費の変化

¹藤枝市立総合病院腎臓内科, ²藤枝市立総合病院薬剤部, ³藤枝市立総合病院糖尿病内分泌内科, ⁴藤枝市立総合病院心臓血管外科, ⁵浜松医科大学第一内科, ⁶志太医師会, ⁷藤枝薬剤師会, ⁸藤枝市健康推進課, ⁹藤枝市国保年金課
山本 龍夫¹, 中山 勲², 山本 琢己¹, 山城 良真¹, 森田 浩³, 石神 直之⁴, 大橋 温⁵, 安田 日出夫⁵, 高橋 博⁶, 溝渕 秀敏⁷, 吉村 里枝⁸, 片山 美津子⁸, 清水 洋富⁹

【目的】昨年は2016年3月のふじえだCKDネット開始後のレニン・アンジオテンシン系阻害薬関連腎障害による入院の減少と当院全科で入院時のeGFRが60未満, 30未満の患者の減少を報告した。今回は藤枝市民のCKDステージ, 透析有病率, 医療費を調べた。【方法】ネット開始前1年と後3年で藤枝の国民健康保険(国保)と後期高齢者医療制度(後期)の健診受診者74,347例のeGFR, 被保険者の透析有病率とレセプト点数を調べた。【結果】ネット開始後, 藤枝の健診全受診者でCKDG1-2が増えてCKDG3a-3bが減り, 後期高齢者ではCKDG4も減った。2015~2017年では毎年増加していた透析有病率が, 2018年に40~74歳では増加が止まり, 後期高齢者では低下し, 慢性腎臓病(透析あり)の国保と後期のレセプト点数も2018年は前年より約1千万円(1億円)減少した。【結論】マニュアル配布と薬剤師参加CKD病診連携は, 地域CKD医療の向上と市民の健康管理に有用と考えられた。

O-318

慢性腎臓病診療連携に関するかかりつけ医への全国アンケート調査(CKD連携編)

¹日本臨床内科医会学術委員会腎電解質班, ²内藤内科クリニック

八田 告¹, 小林 一雄¹, 宇都宮 保典¹, 立松 覚¹, 磯崎 泰介¹, 楠本 拓生¹, 宮崎 正信¹, 大谷 晴久¹, 内藤 毅郎²

【背景】慢性腎臓病(CKD)診療連携におけるかかりつけ医の全国調査を行った。【方法】日本臨床内科医会会員15000名にCKD連携に関するアンケートを郵送し601名(4%)が回答した。【結果】CKD連携について, 「機能している」は22%, 「ある程度している」は54%であった。紹介の理由は, 「急な腎機能低下」86%, 高度蛋白尿63%, 「血尿と蛋白尿」47%であった。「かかりつけ医から腎専門医への紹介基準」の活用は55%であった。腎専門医への期待に関しては, 「専門治療」75%, 「腎代替療法の説明」51%, 「食事指導」49%, 「患者指導」46%, 「腎生検による診断」41%であった。腎専門医への紹介に関し68%は満足し, 54%は強くメリットを感じていると回答した。一方, 不満点に関しては, 「治療変化なし」34%, 「連絡不十分」24%であった。教育入院や外来腎臓病教室に関しては30%が積極的に利用, 65%が症例に応じて利用したいと回答した。【結論】連携に関してポジティブな内容が多かった一方で, 今後腎臓専門医の連携に関する意識調査と比較する必要があると考えられた。

O-319

地域における腎専門医初診までのかかりつけ医での慢性腎臓病の管理と腎機能推移

¹岩手医科大学内科学講座腎・高血圧内科分野, ²鹿角中央病院, ³渡辺内科医院
松浦 佑樹¹, 田中 文隆¹, 菊池 調¹, 佐藤 直幸¹, 野田 晴也¹, 赤坂 祐一郎¹, 高橋 今日子², 渡邊 収司³, 旭 浩一¹

【背景】慢性腎臓病 (CKD) はかかりつけ医と腎専門医の連携による早期介入が推奨されている。【目的】当地域におけるかかりつけ医での CKD の管理実態と当科初診までの腎機能の推移を明らかにする。【方法】推算糸球体濾過量 (eGFR) < 60 mL/分/1.73 m² または尿試験紙法で蛋白 > = 1+ の存在を CKD と定義した。前医の検査所見から、かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準 (2018 年) を満たした時点を中心として baseline と特定した。【結果】2017 年以降に当科に紹介された CKD 患者 (n = 127) の 89.0% が、G3-5 に該当した。baseline から当科初診までの期間は中央値で 38 か月 (四分位数: 15-74 か月), その間 43.2% に G 区分の進捗が認められた。過半数例で、当科初診時点で CKD 患者の血圧, HbA1c, LDL-C の管理目標 (CKD 診療ガイド 2012) を満たしていなかった。Cox 比例ハザード回帰モデル分析で、CKDG3-5 群において尿蛋白の存在が独立して baseline から初診時点までの 40% 以上の eGFR 低下に関連した (ハザード比 3.6, p < 0.05)。【結論】当地域におけるかかりつけ医通院期間中 CKD 例の腎機能増悪が進行性であった一方、腎専門医への紹介まで 3 年以上を要し、かつ合併症管理も十分でない実態が明らかになった。

O-320

かかりつけ医の CKD 診療において CKD ガイドライン利用は有効である

¹日本臨床内科医会学術委員会腎電解質班, ²内藤内科クリニック
小林 一雄¹, 宇都宮 保典¹, 立松 覚¹, 磯崎 泰介¹, 楠本 拓生¹, 八田 告¹, 宮崎 正信¹, 大谷 晴久¹, 内藤 毅郎²

【背景・目的】慢性腎臓病 (CKD) 診療に CKD ガイドラインがどのように影響を与えるかを全国アンケート調査から明らかにする。【方法】日本臨床内科医会が実施した全国 CKD 調査に回答した 585 例を対象とした。ガイドラインをよく利用する群 (171 例, 29%) と利用しない群 (414 例, 71%) の 2 群に分け、背景 (年齢, 診療形態, 専門科, 診療圏規模) を用い傾向スコアマッチング法 (1:1, 近傍法, 置換なし, キャリバー値 0.016) を実施した。【結果】マッチングした 2 群それぞれ 170 例にて比較検討を行った。「CKD 患者数」, 「尿と eGFR を用いた CKD 診断」, 「初診時および再診時の検尿実施」, 「尿蛋白定量およびアルブミン尿実施」, 「eGFR を用いた指導」, 「シスタチン C 利用」, 「家庭血圧の評価」, 「エリスロポイエチン製剤利用および目標ヘモグロビン値の厳格化」において、ガイドライン利用群で有意に頻度が高かった (いずれも p < 0.005, χ^2 乗検定)。【結論】CKD ガイドラインはかかりつけ医の CKD 診療のレベル向上に寄与していることが明らかとなった。ガイドライン利用頻度は決して高くはなかったことから、CKD ガイドラインのさらなる利用促進が CKD 診療啓発に有効であると考えられた。

O-321

岡山県の健診受診者における慢性腎臓病 (CKD) 認知度調査～2019 年度～

¹岡山大学 CKD・CVD 地域連携包括医療学, ²岡山大学血液浄化療法人材育成システム開発学, ³川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, ⁴岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
内田 治仁¹, 杉山 齊², 柏原 直樹³, 和田 淳⁴

【目的】岡山県における一般住民の慢性腎臓病 (CKD) 認知度を 4 年ぶりに調査した。【方法】2019 年 10 月から 11 月にかけて、岡山県下 12 施設の健診受診者を対象として、アンケート調査を行った。【結果】全体で 6639 名の有効回答があり、男性 43%、女性 42% (未回答 16%)。年代別では 40 代、50 代が約 30% ずつと最も多かった。CKD という言葉を「知っている人」は 5% であり、「聞いたことがある」人は 10% であった。一方、慢性腎臓病という言葉を知っている人は 28% であり、「聞いたことがある」人は 37% であった。慢性腎臓病 (CKD) という言葉を聞いた機会としては、テレビが 31% で最も多く、ついで新聞、医師や看護師、インターネット、雑誌、の順であった。慢性腎臓病の診断に必要と思われるものとしては、蛋白尿が 42% と多かった。また、医療圏別に層別解析すると、県北で CKD および慢性腎臓病の認知度が県全体の平均より高く、県南では認知度は平均より低かった。【結論】今回の認知度調査では前回 2015 年と比べてほとんど変わらなかった。CKD より慢性腎臓病のほうが、認知度が高かった。今後も一般住民への継続した啓発が必要である。

O-322

地域医療としての維持血液透析診療の遠隔サポート

¹福島県立医大腎臓高血圧内科, ²南相馬市立総合病院, ³南会津病院, ⁴福島医大会津医療センター
風間 順一郎¹, 田中 健一¹, 中島 彩¹, 岩崎 剛史¹, 山内 健士朗², 及川 友好², 秦 慧³, 本田 和也⁴

現代において腎死は個体死ではなく、腎死に陥った国民は等しく質の高い腎代替療法を受ける権利を有している。良質な維持血液透析を施行するためには専門医の知識と経験が欠かせないが、全ての透析施設に常勤として配備できるほどの絶対数は多くなく、特に医師不足に悩む過疎地域の全てに専門医を配備することは将来にわたっても絶望的である。良質な腎代替療法を提供できないことはそのコミュニティの崩壊を更に加速させる一因ともなっている。そこで遠隔医療デバイスを用いることによって、専門医を常勤させることなく地域の維持血液透析診療をサポートできるか社会実験を試みた。福島医大病院に透析遠隔支援室を設置し、専門医が常勤していない 2 つの地方公的病院の透析施設と VPN 回線で接続して、維持血液透析をリアルタイム及びオンデマンドで支援した。この体制がスタートして 2 年が経過したが、大きなトラブルはなく、遠隔地に専門医の監修する維持透析を提供している。今後は対象施設を更に広げると共に腹腔透析や家庭透析などの治療選択肢にも応需することで過疎地を含む県内の全ての医療圏に質の高い腎代替療法を提供できる体制を整えたい。

O-323

北海道における推定透析見合わせ数・割合の検討

旭川医科大学病院腎臓内科
佐久間 寛史, 松田 正大, 松木 孝樹, 中川 直樹, 藤野 貴行, 長谷部 直幸

【目的】北海道における腎不全の年齢調整死亡率は国内で 2 番目に高く、腎不全死抑制への対応が急務である。一方、維持透析患者の高齢化が問題となっており、透析を見合わせる機会が増えてきた。今回は公表されたデータを用いて見合わせ数・割合を推計し、道内の腎不全死亡の動態について調査した。【方法】2017 年の人口動態統計より腎不全死亡数、WADD システムより維持透析患者死亡数及び新規透析導入数を算出した。そして推定の見合わせ数 (= 腎不全死亡数 - 透析死亡数) 及び割合 (= 見合わせ数/見合わせ数 + 新規導入数) を算出し、北海道及び地方別に比較検討した。また、WADD システムより地方別の透析施設数・コンソール台数を求め、地方間での透析設備の分布の差について調査した。【結果】2017 年全体の腎不全総死亡数は透析総死亡数より下回っていたが、年齢別でみると 85 歳を境に腎不全総死亡数が透析総死亡数を上回っていた。北海道は他地方より見合わせ数・割合が多く、単位面積当たりのコンソール台数は少なかった。【結論】北海道では施設へのアクセスなど物理的問題を背景に他地方と比し高齢者の見合わせ数・割合が多い可能性が示唆され、ひいては腎不全の年齢調整死亡率の上昇につながった可能性が考えられた。

O-324

尿定性検査での蛋白尿 (+) の評価について

¹熊本中央病院腎臓内科, ²中央仁クリニック
野村 和史¹, 島貫 栄弥¹, 榎 裕子¹, 梅本 周朗¹, 唐原 靖治¹, 山内 英治¹, 松下 芳雄¹, 有蘭 健二¹

【背景】CKD 診療ガイドライン 2018 において、尿蛋白 (+) はかかりつけ医から腎臓専門医への紹介を推奨している。しかし、かかりつけ医から疑問を呈されることが稀ではない。【方法】15 歳以上の非透析患者で、2019 年 4 月から 9 月に当院で尿蛋白定性・定量をともに行った 2919 件について解析を行った。【結果】尿蛋白 (+) は 2919 件中 629 件で、尿蛋白定量を CKD2012 の重症度分類に当てはめると、A1 (正常) は 5.1%、A2 (軽度蛋白尿) が 34.8%、A3 (高度蛋白尿) が 60.1% であった。尿比重毎で分類すると、尿比重が 1.020 以下では 99% 以上の症例で A2~A3、尿比重が 1.010 以下では 94.4% が A3 であった。【結論】尿定性検査での蛋白尿 (+) は定性検査において正常であることは少なく、60% 以上は高度蛋白尿であり、専門医への受診を勧奨すべきである。

P-001

尿トロンビン活性測定法のバリデーションと尿微量アルブミンとの比較

¹JCHO 仙台病院, ²熊本大学分子病理

北本 康則¹, 小林 剛¹, 北村 洋¹, 田熊 淑男¹, 今村 隆寿²

【背景】血中サイトカインの測定により2型糖尿病性腎症の進行に於ける全身的な炎症の関与が示唆されているが、糸球体炎症と腎症進行の関係については特異性の高いマーカーがないため、その解析が難しかった。私たちは糸球体炎症特異性の高い尿トロンビンを測定し、その濃度と糖尿病性腎症進行との相関から、糸球体炎症の腎症進行への関与を報告した。今回、尿トロンビン活性測定法のバリデーションを行いトロンビンと微量アルブミン濃度との比較を行った。【方法】糖尿病性腎症 (stage 1, stage 2) 73 例 (男/女 54/19, 59±11 歳, eGFR 77±18 ml/min/1.73 m²) の尿トロンビン活性と尿アルブミン濃度を測定し、これらをクレアチニン濃度で補正した。尿トロンビンは蛍光合成基質水解活性で、尿アルブミンは免疫比濁法で測定した。【結果】トロンビン活性の CV 値は 3.4%, 2W 冷凍保存による活性低下は 14% であった。尿トロンビンは 3 例 (4.1%) のみ陽性 (0.93±0.62 U/gCr), 尿アルブミン濃度は 17.3±23.7 μg/gCr であり、両者の間に有意な相関はなかった (p=0.416)。【結論】尿トロンビン測定は信頼性が高い。糖尿病性腎症早期では糸球体炎はないが糸球体アルブミン透過性は亢進するため、尿トロンビンと尿アルブミンが乖離したと考えられる。

P-002

慢性腎臓病患者における血漿 xanthine oxidase 活性に関する検討

富山大学第二内科

藤岡 勇人, 小池 勤, 掛下 幸太, 山崎 秀憲, 小林 詩織, 清水 英子, 清澤 泰午, 有澤 悠, 村井 沙耶佳, 絹川 弘一郎

【背景】Xanthine oxidase (XO) は、プリン体代謝における尿酸産生の過程で活性酸素種を発生させ、酸化ストレスを誘導することが知られている。慢性腎臓病 (CKD) 患者では、血漿 XO 活性が心血管疾患発症の予測因子であるとの報告があるが、CKD 患者における血漿 XO 活性の詳細は明らかでない。【方法】尿酸降下薬を服用していない CKD 患者 42 名 (CKD 群; 男性 23 名, 女性 19 名, 年齢 62±18 歳) を対象とした。採血後 1 時間以内に遠心分離を行った血漿の XO 活性を高感度高速液体クロマトグラフィーで測定し、健康者 38 名 (正常群) と比較した。また、CKD 群における血漿 XO 活性の関連因子を調べた。【結果】血漿 XO 活性は、CKD 群と正常群との間で差はなかった (log₁₀XO 0.92±0.46 vs 0.98±0.38 nmol/L/hr)。また、CKD 群において、血漿 XO 活性は CKD stage 間での差は認めなかった。CKD 群では、血漿 XO 活性は body mass index, ALT, 中性脂肪との間に有意な正の相関を認め、各々が重回帰分析においても血漿 XO 活性の独立した規定因子となった (r²=0.74) が、一方、血漿 XO 活性と eGFR および尿蛋白量、血清尿酸値との間に相関関係はなかった。【結論】CKD 患者において、血漿 XO 活性は腎機能障害の程度や尿酸値との関連はなく、肥満や肝機能障害、脂質代謝異常に伴い増加することが示唆された。

P-003

血管内皮細胞障害を反映する遠位尿管由来バイオマーカーの検討

¹京都府立医科大学附属病院病理診断科, ²京都府立医科大学腎臓内科, ³近畿大学医学部病理学

高島 康利¹, 塩津 弥生², 草場 哲郎², 玉垣 圭一², 西村 綾子¹, 森永 友紀子¹, 宮川 文¹, 伊藤 彰彦³, 小西 英一¹

【背景】ヘンレループより遠位の尿管は灌流血液の酸素分圧が低く、血管内皮障害に伴う虚血が尿管変性をきたしやすい領域である。遠位尿管変性の指標として遠位尿管上皮に発現する接着分子 (CADM1) の shedding 亢進が報告されており、尿中へ排泄される CADM1 shedding 産物は内皮細胞障害の重症度を反映すると考える。【方法と結果】2019 年に当院で腎生検を受けた症例 (n=18) を対象に、免疫組織化学法により遠位尿管に CADM1 発現を確認した上で、ELISA 法で尿中 CADM1 shedding 産物量 (平均値±標準偏差 (μg/gCre)) を測定した。結果は糖尿病性腎症 [DN] (n=3): 1.8±0.5, 血栓性微小血管障害 [TMA] (n=2): 2.2±2.2, GVHD (n=1): 0.64, ANCA 関連血管炎 (n=2): 0.46±0.38, SLE (n=1): 0.69, 腎硬化症 (n=3): 0.08±0.84, メサンギウム増殖性腎炎 [MPG] (n=3): 0.06±0.06, 膜性腎炎 [MN] (n=2): 0.06±0.02 であった。サブセット解析では、発症機序に内皮細胞障害が関与する DN と TMA, GVHD, ANCA 関連血管炎, SLE は、内皮障害が主因ではない腎硬化症や MPG, MN よりも尿中 CADM1 shedding 産物が多かった (p<0.05)。【結論】非侵襲的に内皮細胞障害を捉えるバイオマーカーとして尿中 CADM1 shedding 産物測定が有用であることが示唆された。

P-004

エンドトキシン吸着療法 (PMX) 施行例におけるプレセプシン (PSEP) 値と寄与因子についての検討

¹東京西徳洲会病院, ²湘南鎌倉総合病院, ³湘南藤沢徳洲会病院
真菜里 恭子¹, 持田 泰寛², 石岡 邦啓², 岡 真知子³, 守矢 英和², 日高 寿美², 大竹 剛靖², 小林 修三²

【目的】プレセプシンは顆粒球が細菌貪食時に産生する可溶性 CD14 サブタイプを指し、敗血症の重症度や AKI 早期発見において有用性が報告されている。当院 PMX 例における PSEP 値と寄与因子について後方視的に検討した。【方法】2017-2018 年の PMX 施行 55 名中、血液透析例を除外し PSEP/血液培養検査を行った 10 名を対象とした。入院期間中の最低 Cre を基礎値として KDIGO AKI stage で分類した。統計学的検討時はデータを対数変換した。【結果】年齢中央値 70.0 歳 (男:女=5:5), AKI stage はそれぞれ I:II:III=2:2:6 名, 5 例は一時的に CHDF を併用した。PSEP 値は 977.5 pg/ml で、CHDF 併用例で有意 (p=0.03) に高く、serum K, Anion Gap, 入院期間, Cre と正の, Base Excess, 拡張期血圧と負の相関を示した。【考察】今回の検討から、PSEP が高値ほど敗血症や敗血症性 AKI による酸塩基平衡および代謝異常を反映すると考えられた。

P-005

慢性腎臓病における腎内レニンアンジオテンシン系と腎細動脈リモデリングの関連

¹大浜第一病院, ²琉球大学医学部付属病院

楨野 崇史¹, 古波藏 健太郎², 宮城 剛志², 座間味 亮², 大屋 祐輔²

【目的】慢性腎臓病 (CKD) で腎内レニンアンジオテンシン系 (RAS) の指標である尿中アンジオテンシノゲン (UAGT) と腎細動脈リモデリングの関連を検討した。【方法】対象は当科で 2010 年から 2013 年の間に腎生検を施行された患者で UAGT を測定し細動脈 10 本以上評価できた 96 人 (男 64%)。細動脈のリモデリングを wall/lumen 比 (WLR) を測定し評価した。一般的な臨床指標に加えて高感度 CRP, 酸化ストレスマーカー (dROM), 血流依存性血管拡張反応 (%FMD), UAGT と WLR との関連を検討した。【結果】対象者の年齢, 尿蛋白, eGFR の平均はそれぞれ 44 才, 1.4 g/gCr, 73 ml/分/1.73 m² であった。Log WLR は年齢, 高血圧, 高尿酸血症, LogBMI, Log UAGT, 細動脈外径との間にそれぞれ正の, 一方 eGFR との間に負の相関を認めた。古典的危険因子, 降圧薬などで補正した重回帰分析の結果, Log UAGT (β=0.20, P=0.034), Log BMI (β=0.20, P=0.046) 細動脈外径 (β=-0.25, P=0.01), Ca 拮抗薬 (β=-0.33, P=0.003) が Log WLR に有意に関連していた。【結論】CKD 患者において古典的危険因子とは独立して腎内 RAS と腎細動脈リモデリングとの関連が示唆され、今後その臨床的意義を明らかにする必要がある。

P-006

尿エクソソーム RNA 抽出方法の比較検討

宮崎大学獣医薬理学研究室

田中 彩瑛, 園田 紘子, 池田 正浩

尿エクソソームは、腎の上皮細胞から放出される細胞外小胞である。尿エクソソームにはタンパク質や mRNA, miRNA などが含まれており、これらの分子は腎疾患バイオマーカーとしての有用性が期待されている。しかし、これまでに疾患モデル動物として利用されるラットの尿エクソソーム RNA 抽出方法の比較検討は行われていない。そこで今回、ラットの尿を用いて超遠心法 (UC), 難溶性分子分離法 (PSP), ホスファチジルセリン吸着ビーズ法 (PB), および小胞吸着樹脂法 (PR) の 4 種類の手法によるエクソソーム RNA 抽出効率を比較した。尿エクソソーム単離の程度についてはエクソソームマーカーである Alix および TSG101 タンパク質で確認した。また、RNA についてはバイオアナライザによる分析を行った。尿エクソソームの単離量は UC, PSP で高かった。PR では TSG101 は検出されたが Alix は検出されなかった。PB ではエクソソームはほとんど単離されなかった。一方、総 RNA の収量は PR で最も多く、次いで UC と PSP が同程度であった。PR は RNA 収量で優れていたが RNA はエクソソーム由来でないものも含まれる可能性が考えられた。以上より、ラット尿のエクソソーム RNA 抽出においては UC と PSP が適していることが明らかになった。手技の簡便さを考慮すると、今回比較した 4 方法では PSP が最も効率的であると考えられた。

P-007

各種糸球体疾患における尿蛋白選択性マーカー (selectivity index, SI) の意義

中濃厚生院腎臓内科

小田 寛, 宇野 香美, 新美 香織

【背景】高度の尿蛋白を伴う各種糸球体疾患の病態把握のために、SI が従来から測定され、診断の補助・治療効果の予測に用いられてきた。本マーカーの基準値などについては種々の報告があり、どのような因子が影響を与えるのか不明の点も多く、また測定される尿中および血中の物質として、トランスフェリン・IgG 以外の物質も検討されている。【対象と方法】蛋白尿を認める腎疾患症例の SI を計測し、各種臨床的指標、ステロイド等の薬物治療の有効性、腎生検が可能であった症例では病理診断結果との関連性をロジスティック回帰分析、ROC 曲線などを用いて解析した。【結果】微小変化型ネフローゼ症候群の症例では、尿蛋白選択性は高く、他の糸球体疾患と良好に判別された。膜性増殖性腎炎、ループス腎炎、関節リウマチ、アルポート症候群などにおいてはボーダーラインに近い値の場合が多いことや臨床経過中に変動することも多く、各疾患毎の判別はしばしば困難であった。【考察】現在の SI 測定は検査料が高額で保険診療上の制限も加わり、頻回の検査は困難である。今後は現在展開されつつある尿蛋白の proteomics 等による解析の進歩に伴い新規マーカーが出現すれば、腎疾患の早期診断、病態把握、治療方針決定、予後改善に繋がる事が期待される。

P-008

CKD 患者における尿中 NGAL と腎予後の関連

兵庫県立西宮病院

福田 俊悟, 藤井 直彦, 松下 泰祐, 米本 佐代子, 林 大祐, 奥野 綾子, 佐伯 みずほ

【背景・目的】尿中 NGAL は尿細管障害を表すマーカーであり、腎予後との関連が種々の報告でも言われている。しかしながら、CKD 患者における尿中 NGAL のカットオフ値は確立されていない。また尿中 NGAL の値は尿路感染症の有無により影響を受けることが知られている。CKD 患者における尿中 NGAL の値と腎予後の関連について検討を行った。【方法】成人で eGFR 10-70 mL/min/1.73 m² の患者のうち、2017 年 1 月以降に尿中 NGAL を 1 度以上測定した患者を対象とし、281 名の患者を検討した。ベースラインでの尿中 NGAL 値で患者を四分位に分け、血清 Cre の 30% 上昇をアウトカムとして、コックス比例ハザードモデルを用いて生存分析を行った。【結果】尿路感染症の有無により、一時的な変動は見られるものの、ベースラインでの尿中 NGAL 値が高値の群は、その後の観察期間でも高値持続が見られた。年齢、性別、ベースラインの eGFR、uPCR、尿路感染症の有無で調整を行ったところ、HRs はそれぞれ Q2 2.80 [0.98-7.98], Q3 1.77 [0.60-5.25], Q4 3.74 [1.18-11.85] であった。【結論】CKD 患者における尿中 NGAL 高値は、腎予後不良と関連している。

P-009

ヒドロキシクロロキンは抗 GBM 抗体腎炎の進展を抑制する

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学研究分野, ³長崎大学大学院組織細胞生物学分野
鳥越 未来¹, 小畑 陽子¹, 井上 大¹, 鳥越 健太¹, 木下 晃², 小路 武彦³, 西野 友哉¹

【背景】抗マラリア薬であるヒドロキシクロロキン (HCQ) は抗マラリア作用のみならず、免疫調整作用を有しており、全身性エリテマトーデス治療薬としても有用である。そこで、今回、我々はラット抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体腎炎に対する HCQ の効果とその作用機序を検討した。【方法】7 週齢雄 WKY/NCrIj ラットに対し、抗 GBM 抗体 50 μg を腹腔内投与し腎炎を惹起した。抗 GBM 抗体投与日から HCQ 50 mg/kg を連日経口投与した。抗 GBM 抗体投与 7 日後までの血液、尿検査で腎機能を評価した。腎組織は PAS, Masson, ED-1 染色で評価した。また、炎症性サイトカインを ELISA, MAPK を Western blot 法にて解析した。【結果】抗 GBM 抗体投与にて血清 Cr, BUN は上昇し、管内・管外細胞増多及びフィブリノイド壊死を認めた。さらに糸球体における ED-1 陽性細胞増加を認め、ELISA では MCP-1, TNFα, IL-6, IFNα が増加していた。HCQ の投与はこれらの変化を有意に抑制し、JNK と p38 のリン酸化を抑制していた。【結論】HCQ は、JNK と p38 のリン酸化抑制を介して、抗 GBM 抗体腎炎の進展を抑制することが示唆された。

P-010

Semaphorin3A を介したポドサイト障害機序の解明

岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科

辻 憲二, Sang Yizhen, 福島 和彦, 高橋 謙作, 喜多村 真治, 和田 淳

【背景】Semaphorin3A (SEMA3A) は Apoptosis 誘導に関与し、腎臓では糸球体上皮細胞 (ポドサイト) に発現するが、腎臓病での役割は不詳である。ドキシソルピシン (Dox) によるポドサイト障害を惹起し、SEMA3A 経路の関連及び SEMA3A 阻害剤 (SM-34531) の治療効果を検討した。【方法】BALB/c マウスを (1) Control 群 (2) Dox 投与群 (3) Dox + SM-34531 群に分け、2 週間後にサンプル採取し解析した。また、培養ポドサイトを用いて細胞障害時の SEMA3A の関与及び SM-34531 の効果を検討した。さらに当院で腎生検を施行した患者 40 名の尿中 SEMA3A と尿蛋白の相関を評価した。【結果】Dox 投与によりポドサイトの SEMA3A 発現及び尿中 SEMA3A は増加し、SEMA3A の下流にある c-Jun N-terminal kinase (JNK) シグナルは増加した。Dox により惹起された尿中アルブミン、糸球体硬化病変及びポドサイトの Apoptosis は SM-34531 投与により軽減した。in vitro で SM-34531 は Dox によるポドサイトの Apoptosis を軽減した。一方で SEMA3A は Apoptosis を惹起し、JNK 阻害剤 (SP600125) により抑制されたことより、SEMA3A 経路での JNK シグナルを介したポドサイト障害が示唆された。ヒト検体で尿中 SEMA3A と尿蛋白に有意な正の相関を認め (r = 0.30, p < 0.05), SEMA3A の腎疾患への関連性が示された。【結論】SEMA3A は JNK シグナルを介してポドサイト障害を惹起し、SEMA3A 阻害剤は腎臓病の革新的治療薬となり得る。

P-011

IgA 腎症における糖鎖異常 IgA1 沈着程度と、臨床パラメーターおよび病理学的所見の検討

順天堂大学腎臓内科

中山 麻衣子, 鈴木 仁, 深尾 勇輔, 李明峰, 狩野 俊樹, 牧田 侑子, 鈴木 祐介

【目的】糖鎖異常 IgA1 (Gd-IgA1) は IgA 腎症の病態にかかわる重要な因子である。近年開発された Gd-IgA1 特異的抗体 (KM55) により、Gd-IgA1 が原発性 IgA 腎症の糸球体に特異的に沈着することが報告された。しかし、Gd-IgA1 の沈着度と組織学的重症度や臨床パラメーターとの関連性は明らかではない。【方法】当院で施行した腎生検により、IgA 腎症と診断された 74 症例について KM55 染色を行い、Gd-IgA1 の沈着の程度を ImageJ を用いて定量化し、弱陽性と強陽性の 2 群に分けて、組織学的評価および臨床パラメーターとの関連性を解析した。【結果】全 74 症例で Gd-IgA1 陽性を認め、沈着強度は弱陽性が 45 例、強陽性が 29 例であった。細胞性半月体などの急性病変を有する症例では、Gd-IgA1 沈着度が明らかに強く (p = 0.01)、Histological Grade 1 に比べて Grade 2-4 の症例では、Gd-IgA1 沈着強度は強く認められた (p < 0.01)。また Gd-IgA1 沈着強度が強い例では、尿蛋白量が多く、C3 沈着度も強い傾向がみられた。【結論】糸球体での Gd-IgA1 強沈着が、組織学的重症度、特に急性病変を反映していることが示唆され、積極的な治療介入の指標となる可能性があること示唆された。

P-012

微小変化型ネフローゼ症候群における糸球体 MLKL 活性化の検討

¹札幌医科大学循環器腎臓代謝内分泌内科学講座, ²手稲溪仁会病院腎臓内科

安部 功記¹, 田中 希尚¹, 矢野 俊之¹, 茂庭 仁人¹, 後町 結¹, 岡崎 雄介², 滝沢 英毅², 三浦 哲嗣¹

【背景】近年の分子生物学的検討により、Mixed lineage kinase domain like pseudokinase (MLKL) 活性化はプログラム細胞死であるネクロトーシスおよび NLRP3 インフラマソームを介した innate immune signaling を誘導し急性腎障害の病態進展に寄与する可能性が示された。【方法】対象は札幌医科大学で 2005 年-2010 年に腎生検を行い、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) と診断した 10 例 (年齢 41.3 ± 24.2 歳, 男性 6 例)。リン酸化 MLKL (p-MLKL) 抗体を用いて免疫染色を行い、糸球体内全細胞数に対する p-MLKL 陽性細胞数の割合を MLKL 活性の指標とした。MLKL 活性中央値 (37.6%) を用いて、高値群と低値群に群別し、2 群間の臨床的指標を比較検討した。【結果】p-MLKL は podocyte の核、細胞質および細胞膜に染色された。全症例の腎生検時の各指標の中央値は、血清 Alb 2.2 g/dL, 尿蛋白量 8.9 g/日, eGFR 65.1 mL/min/1.73 m² だった。MLKL 活性低値群に比較し、高値群で有意に尿蛋白量が多く (7.6 vs. 14.8 g/日, p < 0.05), 経過中の eGFR 最低値が低かった (57.8 vs. 13.6 mL/min/1.73 m², p < 0.05)。完全にステロイド治療を行い、末期癌のため治療を中断した 1 例を除く 9 例で完全寛解を得た。【考察・結論】糸球体 MLKL 活性化が MCNS の病態に関与している可能性が示唆された。

P-013

糖鎖異常 IgA1 特異的抗体 KM55 のエピトープ解析

¹協和キリン株式会社腎臓 R&D ユニット, ²順天堂大学腎臓内科
山崎 康平¹, 鈴木 仁², 安武 純¹, 鈴木 祐介²

【背景と目的】糖鎖異常 IgA1 (Galactose-deficient IgA1: Gd-IgA1) 特異的モノクローナル抗体である KM55 が開発され、血清及び尿中 Gd-IgA1 の測定や腎組織染色など、臨床応用が進んでいる。本研究では、Gd-IgA1 免疫複合体検出系の開発を視野に入れ、KM55 のエピトープ解析を行った。【方法】ヒト IgA1 ヒンジ領域の O-結合型糖鎖が修飾される Thr225, Thr228, Ser230, Ser232, Thr236 の各々に GalNAc が修飾されたペプチドを合成し、KM55 の結合を検証した。【結果と考察】KM55 は、GalNAc が修飾された Thr225 を含む P₂₂₅ST (GalNAc) PP₂₂₇ の 5 アミノ酸モチーフに結合がみられた。さらに、Thr233 が GalNAc 修飾され、異なる位置に PST (GalNAc) PP モチーフを有するペプチドに対しても結合した。以上より、KM55 は PST (GalNAc) PP モチーフを認識していると結論した。我々は HAA レクチンと KM55 の結合は Gd-IgA1 上で競合することを過去に示している。本結果より、PST (GalNAc) PP モチーフ上で両者の結合は競合することが示唆された。また既報によると、生体内では Galactose 欠損型 O-結合型糖鎖修飾の割合は Thr233 より Thr233 の方が高いとされていることから、KM55 は生体内において Thr233 に GalNAc が修飾された Gd-IgA1 を認識している可能性が示唆された。KM55 のエピトープ解析により、IgA 腎症患者における Gd-IgA1 の糖鎖修飾部位のみならず、Gd-IgA1 免疫複合体形成機序の解明が期待される。

P-014

ポドサイトの細胞死の特徴

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東海大学生体構造機能学
山本 和佳¹, 岡部 匡裕¹, 横尾 隆¹, 松阪 泰二²

【背景】培養ポドサイトにおける apoptosis の誘導は広く報告されているが、*in vivo* でポドサイトの apoptosis を観察する事はまれである。この乖離を解明すべく hCD25 特異的イムノトキシン LMB2 によるポドサイト傷害を *in vitro* と *in vivo* で解析した。【方法】hCD25 発現 plasmid を導入した初代培養ポドサイト (n=3) に LMB2 1000 pM を添加し解析した。また hCD25 をポドサイトに発現する NEP25 マウス (n=6) に LMB2 1.25 ng/gBW を投与し解析した。【結果】LMB2 投与 20 時間後、共導入した EGFP は 56.8% で消失し、13.6% が Propidium Iodide を取り込み、4.5% が TUNEL+ であった。19.6% の細胞で cleaved-caspase (cCasp) 3+ で、caspase3 阻害薬は EGFP の消失を 38.2% 抑えた。一方、培養上清では、LDH 活性は上昇せず、一部 EGFP+ の細胞が存在した。したがって、培養細胞では LMB2 により apoptosis 主体の細胞死が誘導されるが、TUNEL が陽性になる前に剥離する可能性が考えられた。LMB2 投与 7 日後の NEP マウスでは 41.8% の糸球体で cCasp3+ ポドサイトが存在したが、TUNEL+ ポドサイトは無かった。尿には 2.6 個/mg のポドサイトが存在し、そのうち 39.1% で cCasp3+, 21.7% が TUNEL+ であった。【結論】caspase3 依存的ポドサイト傷害においても、TUNEL が陽性になる前に脱落し、典型的な apoptosis 像を呈さない事が示唆された。

P-015

タクロリムスはアクチン細胞骨格の FKBP12 を保持する事でポドサイト傷害を軽減する

新潟大学腎臓研究センター腎分子病態学分野
安田 英紀, 福住 好恭, 張 瑩, 河内 裕

【背景】FKBP12 はタクロリムス (Tac) の結合蛋白質として同定された。T 細胞で Tac は FKBP12 と結合し、カルシニューリン活性を抑制する事で免疫抑制効果を示す。Tac はネフローゼ症候群で T 細胞非依存的に蛋白尿改善効果を示す事が報告されているが、詳細な薬効機序は不明である。FKBP12 が腎糸球体でポドサイトに局限して発現する事を報告したが、FKBP12 の機能、Tac の薬効機序と FKBP12 の関連性は検討されていない。【方法】FKBP12 をノックダウン (KD) した培養ポドサイトの形態と性状を検討した。FSGS モデルの糸球体と傷害を誘導した培養ポドサイトにおける FKBP12 発現、Tac 治療の FKBP12 発現に対する影響とポドサイト保護効果を解析した。【結果】FKBP12 は培養ポドサイトの F-actin 近傍に発現し、FKBP12 KD は F-actin の染色性と細胞突起形成を低下させた。傷害ポドサイトでは FKBP12 発現と細胞突起形成が低下し、Tac 処置は F-actin 近傍の FKBP12 発現と細胞突起形成を維持させた。FSGS モデルの糸球体では FKBP12 発現と Nephrin 発現が低下したが、Tac 処置はこの低下を軽減させた。【考察】ポドサイトのアクチン細胞骨格における FKBP12 の適切な局在は細胞突起形成の維持に関与する事が示され、Tac はアクチン細胞骨格近傍の FKBP12 を保持する事でポドサイト傷害を軽減する効果を持つ事が示唆された。

P-016

ヒドロキシクロロキンの濃度依存性ポドサイト保護効果

¹埼玉医科大学リウマチ膠原病科, ²群馬大学腎臓リウマチ内科学, ³米国国立衛生研究所国立糖尿病消化器腎研究所
梶山 浩¹, 坂入 徹², コップ ジェフリー³, 三村 俊英¹

【背景】ヒドロキシクロロキン (HCQ) の腎機能予後改善効果や抗蛋白尿効果について、その詳細な機序は不明である。一方、長期間服用による網膜毒性や、稀だが、腎障害も報告されている。本研究では、培養ポドサイト細胞株に対する HCQ の毒性および保護効果の有無について検討した。【方法】ドキシサイクリン (DOX) で Vpr 発現を誘導するマウスポドサイト細胞株 (Vpr podocyte), ヒトポドサイト様細胞株 (HUPEC) を用いた。各細胞株に 9 ng/mL から 80 μg/mL の濃度の HCQ を加え位相差顕微鏡で観察。その後 Vpr podocyte は DOX で、HUPEC はアドリアマイシン (ADR) で細胞死を誘導。Resazurin assay, LDH assay で検討。ANOVA, t 検定で統計処理。P<0.05 を有意とした。【結果】HCQ 濃度が高くなるにつれ、細胞内顆粒が多く観察されるようになり、HCQ 濃度が 10-20 μg/mL を超えると、空胞形成亢進、細胞死が観察された。10-20 μg/mL 以下の低濃度では、DOX 無添加 Vpr podocyte, ADR 無添加 HUPEC の、長期間培養による細胞死が 40-50% 有意に抑制されていた。DOX 刺激 Vpr podocyte, ADR 刺激 HUPEC において、10 μg/mg 以下の低濃度で細胞死が 5-10% 有意に抑制された。【結論】培養ポドサイト株において、HCQ は、10 μg/mL 以上の高濃度では細胞死を誘導し、10 μg/mL 以下の低濃度では、細胞死抑制作用を示した。

P-017

Adenomatous polyposis coli (APC) C 末端欠損による微小変化型ネフローゼ症候群の抑制

¹獨協医科大学腎臓・高血圧内科, ²岐阜大学病態制御学講座解剖学分野
島山 沙亜耶¹, 村山 慶樹¹, 石光 俊彦¹, 山田 名美², 千田 隆夫², 藤乗 嗣泰¹

【目的】微小変化型ネフローゼ症候群ではポドサイトの小胞輸送が亢進し選択的アルブミン尿に関与している。APC は微小管を細胞膜にアンカーし、小胞輸送に重要な役割を果たしている。微小管結合部位のある C 末端が欠損した APC1638T を発現するマウス (APC1638T マウス) に微小変化群のモデルを作成しその役割を検討した。【方法】APC1638T マウスにピューロマイシンアミノヌクレオシド (PAN) を投与して微小変化型ネフローゼ症候群モデルを作成して、尿蛋白電気泳動と腎組織変化を光顕と電顕で調べた。【成績】APC1638T で腎臓のサイズが小さく、糸球体断面積も有意に小さかった (p<0.02)。ポドサイト数には有意差がなかった。電顕でポドサイトの foot process は正常であった。PAN ネフローゼ症候群を誘発すると control では腎が腫大し、ガラス円柱が多数見られた。APC1638T ではこれらが抑制された。電顕で両群とも foot process effacement は見られたが、ポドサイトの基底膜側に APC1638T では小胞が少なかった。Control に比べ APC1638T では尿中アルブミンおよび高分子 IgG や低分子蛋白の尿中排泄が抑制された。【結論】APC1638T マウスではポドサイトの小胞輸送が抑制され、微小変化型ネフローゼ症候群のアルブミン尿が減少した。

P-018

巣状分節性糸球体硬化症における尿中 podocyte の形態学的検討

¹東京女子医科大学腎臓小児科, ²岩室健康増進センター
白井 陽子¹, 三浦 健一郎¹, 安藤 太郎¹, 飯田 貴也¹, 白鳥 孝俊¹, 数内 智朗¹, 金子 直人¹, 石和 翔¹, 石塚 喜世伸¹, 原 正則², 服部 元史¹

【背景】巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) では、脱落した podocyte が尿中で観察されるが、その形態学的評価はされていない。糖尿病性腎症で尿中 podocyte の核は mitotic catastrophe (MC) の形態を呈する事が報告されている。【方法】eGFR>90 ml/分/1.73 m² で尿蛋白を呈する一次性 FSGS 8 例と微小変化群 (MCNS) 10 例を対象として比較検討した。各症例の尿沈渣 (早朝尿 10 mL あたり) を蛍光顕微鏡 (400 倍) で観察し、podocalyxin 陽性かつ DAPI 染色で核を有する細胞を尿中 podocyte とし、Image J software を用いて、1 視野内の尿中 podocyte の総面積 (pixel)/尿中 podocyte 数を podocyte 面積と定義し、Wilcoxon 検定で比較検討した。同じ標本に Hematoxylin 染色を施行後、全ての podocyte で MC を呈する podocyte 数を Fisher の正確検定で比較検討した。データは median (IQR) で示した。【結果】FSGS と MCNS で尿蛋白量、eGFR、尿中 podocyte 数に有意差はなかった。podocyte 面積は FSGS (3357.1 pixel/cell (2571.4-6448.0)) で MCNS (1306.2 pixel/cell (715.0-2022.1)) より有意に大きな形態を示した (P<0.01)。MC は FSGS 14/34 cells で MCNS 6/79 cells より有意に多く認めた (P<0.01)。【考察】FSGS の尿中 podocyte は MCNS に比し有意に大きな形態を示し、MC との関連性が示唆された。

P-019

糸球体濾過はポドサイト剥離を促す内的因子である

¹筑波大学医学医療系腎・血管病理学, ²東海大学生体構造機能学
佐賀 信之¹, 坂本 和雄¹, 松阪 泰二², 長田 道夫¹

【背景】びまん性ポドサイト障害でも糸球体硬化は分節性に起こる。細胞障害と硬化の局在乖離について、硬化の起点となるポドサイト剥離に着目し、糸球体濾過との関連性を中心に解析した。【方法】NEP25 マウスではLMB2投与でポドサイトが特異的かつ均一に傷害される。LMB2単独、LMB2+片側尿管結紮(UUO):濾過減弱、LMB2+片腎摘(UNx):過剰濾過の3モデル(各n=4, 3, 3)を作成し、電顕で係蹄全長を撮影した。ポドサイトの所見により正常、足突起消失、剥離の3要素に色分けし、各要素が係蹄全長に占める長さの割合や糸球体内局在と、糸球体濾過の変化が与える影響を解析した。【結果】剥離は局所病変として生じ、LMB2単独モデルでは尿管極側へ向け連続性に拡大した。剥離の背景にびまん性足突起消失が必要だが、LMB2+UUOモデルでは、びまん性足突起消失があるものの剥離は全く生じなかった。LMB2+UNxモデルでは、剥離は増強し、局所病変としての性質が減弱し尿管極側にも拡大した。【結論】ポドサイト剥離には糸球体濾過による力学的負荷が必要で、濾過の強さが剥離の程度および局在を規定する。糸球体濾過は、ポドサイト剥離および続発する糸球体硬化を局所病変たらしめる糸球体の内的因子である。

P-020

レーザー・マイクロダイセクションと質量分析法を用いた腎疾患の近位尿管からの蛋白解析法の確立

¹昭和大学・顕微解剖学, ²昭和大学・藤が丘病院, ³昭和大学・電子顕微鏡室, ⁴昭和大学・病理学, ⁵昭和大学・生物化学, ⁶昭和大学・付属病院
康 徳東¹, 川田 尚人², 高木 孝士³, 佐野 真理子¹, 瀧本 雅文⁴, 板部 洋之⁵, 柴田 孝則⁶, 本田 浩一⁶, 本田 一穂¹

近年LCMS/MS分析法を用い、糸球体沈着症の原因蛋白を同定することが報告されている。しかし、近位尿管蛋白分析では、利用できるサンプルが非常に微量であり、高感度と高精度を併せ持つ分析方法の確立が必要となる。本研究は腎生検切片にLCMS/MS分析法を用い、腎炎における近位尿管傷害の病態を解明する。移植腎症例および剖検腎を用い対照群の検討を行った。IgA腎症(IgAN)及び膜性腎症(MN)の腎生検を用い、免疫染色で連続切片に近位尿管を同定し、LMD法で近位尿管を切り出し、LC-MS/MS法で抽出した蛋白を比較検討し、600種類以上の蛋白が同定された。対照症例と比較し、IgANの症例では細胞増殖、酸化ストレスおよび細胞外マトリックスの産生に関連した25種類の蛋白が、MNでは細胞骨格蛋白も含める17種類の蛋白が有意に上昇していた。ペプチド配列の一致を表すspectrum value値と電気泳動法で評価した結果との間には一定の相関性が考察した。検出された尿管傷害の評価に有用な微量蛋白と病態との関連性については今後の検討が必要である。

P-021

腎不全に合併する腹膜線維化における肥満細胞の関与

宮城大学看護学群
風間 逸郎

【背景と目的】近年の報告によると、肥満細胞は、ヒスタミンなどの化学伝達物質を放出することでアレルギー反応を惹起する以外にも、炎症性サイトカインや線維原性因子を放出することにより、組織の炎症や線維化にも関与することが明らかになりつつある。本研究では、腎不全に合併する腹膜線維化における肥満細胞の関与を調べ、線維化治療(予防)のターゲットとしての有用性を明らかにする。【方法と結果】雄のSDラットに5/6腎摘術を施して作成した腎不全モデルラットでは、腹膜の間質領域で広範な線維化を来たしており、局所における肥満細胞数の有意な増加と増殖が認められた。リアルタイムPCR法による解析の結果、これらの肥満細胞では線維化促進因子の産生が増加しており、活性化を来たしている状態であると考えられた。そこで、本モデルラットに対して、肥満細胞安定化薬であるトラニラストを治療的に経口投与し、抗体染色法を用いて腹膜の組織を解析した。その結果、トラニラストは肥満細胞の活性を抑え、腹膜間質における線維化の進行を有意に抑制した。【結論】腎不全では、腹膜局所において肥満細胞が増殖・活性化することにより、腹膜線維化が進行すると考えられた。また、肥満細胞をターゲットとすることにより、腎不全に合併する腹膜の線維化を治療(予防)できる可能性が示された。

P-022

モノクローナル抗体を用いた細胞老化が腎線維化に与える影響の解析

¹重井医学研究所, ²重井医学研究所附属病院
古家野 孝行¹, 河野 真優美¹, 難波 真澄¹, 小林 朋絵¹, 真鍋 康二², 福島 正樹², 松山 誠¹

尿管細胞における適切な細胞周期制御は腎臓の線維化に関与することが示唆されている。異常な細胞分裂を抑制するため、正常な細胞には細胞老化と呼ばれる細胞保全機構が存在する。がん抑制機構としての機能が知られている一方で、細胞老化を起こした細胞は、炎症性サイトカインや細胞外マトリックス分解酵素、増殖因子など、様々な生理活性物質を分泌し、生体機能にも悪影響を及ぼす可能性も報告されている。p16^{Ink4a}は細胞老化の誘導において中心的に働く因子である。Cdkn2a遺伝子上には、p16^{Ink4a}およびp19^{Arf}が重複してコードされており、それぞれ細胞周期制御に働いている。本研究では、p16^{Ink4a}の腎線維化に与える影響を解析することを目的とした。まず、正確なp16^{Ink4a}の腎臓内での発現を検出するため、p16^{Ink4a}およびp19^{Arf}それぞれに特異的なモノクローナル抗体の作製に着手した。それぞれのリコンビナントたんぱく質を精製し、ラットへ免疫注射後、リンパ球を採取し、ハイブリドマを作製した。現在、クローンの選抜を進めている。一方で、i-GO-NAD法により、Cdkn2aのノックアウトマウスを作製した。ノックアウトマウスに片側尿管結紮によって線維化を誘導し、p16^{Ink4a}の役割について調べている。

P-023

腎間質線維化に対する尿管上皮細胞内NFAT5の役割の検討

熊本大学腎臓内科

小野 真, 裕 裕一郎, 松尾 尚美, 江口 剛人, 平松 晶子, 中山 裕史, 井上 秀樹, 森永 潤, 柿添 豊, 桑原 孝成, 向山 政志

【目的】浸透圧応答転写因子NFAT5(Nuclear factor of activated T-cells 5)は、高浸透圧により活性化し、細胞の保護に関わる遺伝子群の発現を誘導する浸透圧応答転写因子である。我々は昨年の本学会総会で、尿管細胞のNFAT5ノックアウト(KO)が片側尿管結紮(UUO)モデルマウスにおける腎障害を増悪させることを報告した。今回は、同様のモデルにおける腎線維化の増悪の機序についてさらに検討した。【方法】野生型(WT)マウスと薬剤誘導性尿管細胞特異的NFAT5KOマウスを用い、sham手術または尿管結紮を施し、UUOモデルを作製した。1週間後に屠殺し、腎組織を採取した。Azan染色で腎線維化を定量評価した。腎組織内の尿管障害や腎線維化、マクロファージの活性化に関するマーカーのmRNA発現量をリアルタイムPCR法にて測定した。【結果】WTのUUO群に比しKOのUUO群において、腎髄質の膠原線維は約1.5倍と有意な増加を認めた。KOのUUO群においてTGF-β, CCL-2, IL-1β, TNF-αなどのmRNAの発現の有意な増加、または増加傾向を認めた。【結論】尿管細胞内NFAT5はM1マクロファージの活性化の制御を介してUUOによる炎症の遷延を抑制することにより、腎線維化の軽減に貢献する可能性がある。

P-024

低酸素誘発腎障害後の線維化亢進機序におけるインドキシル硫酸の毒性学的役割

¹熊本大学臨床薬物動態学分野, ²熊本大学病院薬剤部
郡田 菜緒¹, 山下 真実¹, 成田 勇樹², 城野 博史², 齋藤 秀之²

【目的】インドキシル硫酸(IS)は、腎障害後の線維化亢進に密接に関与している。一方、腎臓は腎虚血に伴う低酸素の影響を受けやすく、尿管における低酸素状態が腎線維化の一因として知られている。本研究では、低酸素条件下のヒト近位尿管細胞(HK-2細胞)を用い、線維化亢進過程におけるISの分子毒性学的役割の機序解明を目的とした。また、虚血性腎障害(IR)モデルマウスを用い、線維化亢進過程におけるISの影響について検証した。【方法】HK-2細胞に低酸素およびISの同時処理。また、IR処置後のC57/BL6雄性マウスにISを腹腔内投与し、腎線維化関連遺伝子(TGF-β, PAI-1)のmRNA発現量をreal-time PCR法にて定量解析した。【結果】HK-2細胞では、低酸素及びISの同時負荷により、TGF-β並びにPAI-1のmRNA発現が顕著に上昇した。また、これらIS負荷による線維化亢進反応は、JAK/STAT阻害剤(AG490)によって有意に抑制された。IRマウスでは、IR処置によって亢進したPAI-1発現およびシグナル伝達兼転写活性化因子STATのリン酸化がIS負荷によって増強された。【結論】低酸素誘発腎障害後の線維化反応過程にISが増強因子として寄与していること、その分子機序としてJAK/STATを介したTGF-β並びにPAI-1発現亢進が関与している可能性が示唆された。

P-025

Mitochondrial Acid 5 (MA-5) はCG誘発性マウス腹膜線維化を抑制する

¹長崎大学腎臓内科, ²東北大学腎高血圧内分泌科, ³長崎大学組織細胞生物学

井上 大¹, 小畑 陽子¹, 鈴木 健弘², 鳥越 未来¹, 鳥越 健太¹, 鈴木 千登世², 阿部 高明², 小路 武彦³, 西野 友哉¹

【背景】腹膜線維化は長期間の腹膜透析による重要な合併症の一つである。最近の報告では線維化にミトコンドリア機能異常が関与している可能性が示唆されており、またミトコンドリア機能改善薬である Mitochondrial Acid 5 (MA-5) のミトコンドリア病や急性腎障害モデルへの治療効果が報告されている。そこで今回、マウスの腹膜線維化に対する MA-5 の効果を検討した。【方法】C57BL/6 マウス (10 週齢雄) にクロロヘキシジングルコン酸塩 (CG) を腹腔内投与 (3 週間隔日) し、腹膜線維化モデルを作成した。MA-5 は CG 投与開始日より連日経口投与 (2 mg/kg) し、コントロール群は溶媒 (蒸留水) のみを投与した。採取した腹膜組織で Masson's trichrome 染色を行い、壁側腹膜の線維性肥厚を評価した。また、F4/80 (マクロファージのマーカー)、MCP1, α -SMA, TGF- β 発現を免疫組織化学的に検討した。【結果】コントロール群と比較して、MA-5 投与群では壁側腹膜の線維性肥厚が有意に抑制され、TGF- β , α -SMA, MCP1 陽性細胞数は有意に減少し、マクロファージの浸潤も有意に抑制された。【結論】MA-5 は腹膜線維化の進展に対して抑制効果を有している可能性が示唆された。

P-026

SLE における形質細胞様樹状細胞 (pDCs) での KLF4 の役割

¹名古屋大学腎臓内科, ²長崎大学総合診療科

北井 啓己¹, 加藤 規利¹, 小松 真太郎¹, 前田 隆弘², 石本 卓嗣¹, 小杉 智規¹, 丸山 彰一¹

SLE は自己抗体の産生によって免疫複合体の産生と沈着が多臓器に起きる自己免疫疾患である。昨年、pDCs は SLE の発症にかかわる細胞として注目され、pDCs をターゲットとした治療法の開発も進められている。我々は、ヒトのループス腎炎と類似した免疫複合体型腎炎を引き起こすイミキモド (IMQ) モデルを用いることで、SLE 発症に関わる pDCs の変化について検討した。〈methods〉IMQ モデルの 4W の脾臓から pDCs を分離し、miRNA array を施行した。発現変化を認めた miRNA を抽出し、データベース上 miRNA のターゲットとなりうる mRNA を検討し、qPCR にて pDCs における発現の確認をした。in vitro では、pDCs の cell line である CAL-1 を用いて、刺激実験を行った。〈results〉減弱を認めた miRNA のターゲットとして、転写因子である Kruppel like factor 4 (KLF4) を見出し、qPCR にて KLF4 の発現亢進を確認した。CAL-1 に対して、TLR7, TLR9 の刺激を行ったところ、両刺激において KLF4 蛋白発現の亢進を認めた。また、KLF4 を knockdown し、TLR7 の刺激を行ったところ、TNF α , IL-6 の分泌低下を認めた。〈Conclusion〉pDCs において I 型 IFN の持続的な産生が起きる病態については未だに不明な点が多い。さらなる検討が必要であるが、pDCs における KLF4 の発現亢進が、SLE の病態生理に役割を持っている可能性が示唆された。

P-027

Research on rhythmic regulation of parathyroid hormones by optogenetics

Department of Nephrology and Key Laboratory of Shenzhen Renal Diseases, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, China
Nan Hu, Xinzhou Zhang

Hyperparathyroidism (SHPT) which caused by disorders of PTH metabolism is one of the most common complications in CKD patients. It is technically challenging to precisely manipulate PTH secretion in hyperplastic human parathyroid tissue. In this study, we establish an optogenetic approach that bypasses CaSR to regulate the level of PTH secretion in human parathyroid cells. First, parathyroid cells were cultured by primary culture method from parathyroid glands of SHPT patients and stained with immunofluorescence, results showed that most cells expressed parathyroid hormone, calcium-sensing receptors and Vitamin D receptors. Second, we used lentivirus carrying the CMV-ChETA-eYFP construct to transfect cultured cells. A blue light-emitting diode to stimulate the cells for 0.5h. Culture medium was collected and PTH was determined before and after stimulation. Results showed there was no significant difference between ChETA and eYFP group before stimulation. However, PTH decreased significantly after 1h of stimulation in ChETA group, and gradually returned to eYFP group after 6h. After that, a calcium fluorescence assay was used to reveal the intracellular Ca²⁺. In ChETA group, blue light stimulation led to a significant increase in fluorescent signals, but a significant decrease when turned off, and the signal strength increased again when it was turned on in a rhythmic manner. But the fluorescent signal of eYFP group remained stable throughout the whole process. To sum up, we used optogenetics to rhythmic suppression of PTH secretion in human parathyroid cells. It is hoped that this study will provide new strategies for the treatment and prevention of SHPT.

P-028

MiR-182 Inhibits Kidney Fibrosis by Regulating TGF- β 1/Smad3 Pathway in ADPKD

Department of Nephrology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China
Liping Sun

The aim of the present study was to investigate the molecular mechanism of miR-182 in kidney fibrosis in polycystic kidney disease (PKD). We measured the expression of miR-182 in kidney tissue of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Additionally, we investigated the relationship between miR-182 and fibrotic protein by transfecting miR-182 mimics and miR-182 inhibitor into polycystic kidney cyst-lined epithelial cells, respectively. Furthermore, we observed the interaction between TGF- β 1 and miR-182 and fibrinogen factors of cyst-lined epithelial cells after TGF- β 1 intervention, and measured the expression of Smad3 protein. We found (1) MiR-182 was positively correlated with fibrosis of cyst-lined epithelial cells; (2) TGF- β 1 could induce fibrosis of cyst-lined epithelial cells; (3) the expression of miR-182 had a remarkably impact on the fibrosis induced by TGF- β 1, but had little effect on the expression of TGF- β 1; (4) the expression of Smad3 protein in TGF- β 1 induce- cyst-lined epithelial cells were increased. We conclusion TGF- β and miR-182 promoting the fibrosis of polycystic kidney cyst-lined epithelial cells may be mediated by the TGF- β /Smad3 signaling pathway, of which Smad3 was an important regulator.

P-029

ヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞を用いた急性腎障害に対する新たな細胞療法の開発

京都大学 iPS 細胞研究所

荒岡 利和, 乾 ちひろ, 長船 健二

【目的】近年、腎疾患に対する細胞療法についての報告が散見されるが、未だ臨床応用に至っていない。一方、マウス胎仔、ヒト胎児およびヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞 (nephron progenitor cells; NPCs) が腎障害に対して治療効果を有することが報告されている (Toyohara T. et al., 2015; Li Z. and Araoka T. et al., 2016)。本研究の目的は、我々が新規に開発した誘導方法 (Tsujimoto H. et al., in revision) で作製したヒト iPS 細胞由来 NPCs の特定の細胞分画を用いた、腎障害に対する新たな治療法を確立することである。【方法および結果】マウス胎仔およびヒト胎児由来 NPCs は、CHIR99021 (Wnt シグナル活性化剤) および線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor; FGF) 2 で腎オルガノイドへ分化誘導を開始した 2 日後の細胞が最も強い治療効果を有している。そこで、我々は、腎オルガノイドへの分化誘導の開始前後のヒト iPS 細胞由来 NPCs の複数の細胞分画を、シスプラチン誘発性急性腎障害モデルマウスの腎被膜下にそれぞれ移植を行い治療効果の比較を行った。その結果、分化誘導前の特定の細胞分画に最も強い治療効果が認められた。【結論】我々は、ヒト iPS 細胞由来 NPCs の特定の分化段階の細胞分画を用いた、急性腎障害に対する新たな治療法を開発した。

P-030

ヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の拡大培養法の開発

京都大学 iPS 細胞研究所

荒岡 利和, 乾 ちひろ, 長船 健二

【目的】近年、ヒト iPS/ES 細胞からネフロン前駆細胞 (nephron progenitor cells; NPCs) および腎オルガノイドを作製し、薬剤スクリーニングや細胞療法に応用する試みが精力的になされている。一方、実験毎の NPCs の品質の違いや分化誘導にかかる高いコストが問題となっている。本研究の目的は、我々が新たに開発した分化誘導法を用いてヒト iPS 細胞から得られた NPCs を in vitro で拡大培養する方法を確立し、同じ品質の NPCs を安価かつ大量に供給することである。【方法および結果】我々は、NPCs に発現する中間胚葉マーカー OSR1 と NPC マーカー SIX2 のダブルレポーターヒト iPS 細胞 (Toyohara T. et al., 2015) を、新規に開発した分化誘導法で NPCs に分化誘導 (Tsujimoto H. et al., in revision) し、得られた複数の細胞分画を、マウス胎仔およびヒト胎児由来 NPCs で確立している方法 (Li Z. and Araoka T. et al., 2016) を改良し拡大培養法を行った。その結果、OSR1 (+) SIX2 (+) の細胞分画ではなく、OSR1 (+) SIX2 (-) の細胞分画から拡大培養開始後に新たに出現した OSR1 (+) SIX2 (+) の細胞が、腎オルガノイドへの分化能を有したまま 2 継代で約 100 倍の細胞増殖能を有することが明らかとなった。【結論】我々は、新規のヒト iPS 細胞由来 NPCs の誘導法から、拡大培養可能な細胞分画を見出した。

P-031

ANCA 関連腎炎に対する脱分化脂肪細胞 (DFAT) 移植療法の開発

¹日本大学腎臓高血圧内分内分泌科, ²八戸学院大学人間健康学部, ³日本大学医学部細胞再生・移植学
宇都宮 慧¹, 丸山 高史¹, 深澤 みゆき¹, 遠藤 守人², 松本 太郎³, 福田 昇¹, 阿部 雅紀¹

【目的】 ANCA 関連腎炎モデルマウスである SCG マウスに対する DFAT 移植の効果を検討した。【方法】 SCG マウスを、8 週齢で DFAT 105 個を経静脈投与する投与群と投与しない腎炎群の 2 群に無作為に分ける。12 週齢で全頭 sacrifice し、尿蛋白量や血清 ANCA 抗体値の測定、また腎の病理学的組織評価や real-time PCR や Western blot 法を行った。また PKH26 でラベリングした DFAT 105 個を投与し、投与後の体内動態を検証した。【結果】 105 個の DFAT を静脈より投与すると、投与後 1 時間において DFAT の肺でのみトランプが確認された。その後徐々に DFAT 細胞数は減少していったが、その他の臓器への移行は認めなかった。次に効果については、投与群では腎炎群と比較して腎組織において糸球体傷害指数の改善を認めた。real-time PCR において腎臓での TSG-6 の有意な発現亢進を認め、腎臓での Western blot 法においては、MCP-1 蛋白発現の有意な低下と CCL17 蛋白発現の有意な増加を認めた。【結論】 DFAT が ANCA 関連腎炎を改善する機序の一つとして、TSG-6 による抗炎症反応が惹起されること、さらに M1 マクロファージから M2 マクロファージへの形質変換の誘導が関与していると考えられ、ANCA 関連腎炎に対し DFAT 移植が有効であることが示唆された。

P-032

血管新生能向上を目的としたラット胎仔総排泄腔移植モデルに対する VEGF 効果の検討

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
加藤 瑠惟, 松本 啓, 斉藤 弥積, 藤本 俊成, 高村 毅,
松本 直人, 高瀬 健太郎, 田尻 進, 山中 修一郎, 横尾 隆

【目的】 我々は再生医療による新規腎作製及び移植法を検討しており、動物胎仔腎臓を足場に、ヒト由来の腎臓を作製することを目的としている。新規腎を効率よく機能させるためには、レシピエントの血管が新規腎内部に引き込まれる必要がある。これまでの新規腎へ侵入する血管では、十分な血流が得られていないことが問題となっていた。そこで本研究においては、VEGF により、足場となる膀胱付き胎仔後腎 (クロアカ) への血管侵入が改善するか検証を行った。【方法】 Lewis ラットのクロアカを Lewis 成獣ラットの動脈近傍後腹膜腔に移植し、2 週間後に回収し組織学的解析を行った。移植時に VEGF を投与する群と投与しない群に分けた。組織学的解析では、HE 染色及び血管内皮を標的とした免疫染色を行った。【結果】 組織解析において VEGF 群では侵入血管の最大径が 2 倍程度に増大し、侵入する血管の数も増大する印象を得た。また、VEGF 群では新規腎の皮髄境界が明瞭化する傾向が見られた。【考察】 VEGF 投与はクロアカに対して血管侵入の効率を改善する可能性が示唆された。この血管侵入の改善がクロアカの極性を強め、皮髄境界の明瞭化を引き起こした可能性が考えられる。

P-033

腎生検を施行した高齢者 MPO-ANCA 関連腎炎の腎予後の検討

名古屋市立西部医療センター
宮口 祐樹, 家田 研人, 市原 詩恵, 菅 憲広

【背景】 MPO-ANCA 関連腎炎患者では、MPO-ANCA 値と活動性が一致しないことがある。高齢者の腎生検はしばしば困難であるが、MPO-ANCA 関連腎炎では、腎病理所見で間質線維化が高度だと腎予後が悪いとの報告があり、腎生検は腎予後の評価に有用と思われる。【方法・目的】 2017 年以降に当院で腎生検を施行した 75 歳以上の高齢者 MPO-ANCA 関連腎炎 3 例で、腎病理所見と腎予後の関係について検討した。【結果】 症例 1: 83 歳男性。初診時 MPO-ANCA 1325 IU/mL、血清 Cr 2.2 mg/dL。総糸球体 54 個中、全硬化糸球体 5 個、細胞性半月体 16 個、線維細胞性半月体 6 個、線維性半月体 4 個。間質線維化は中等度。ステロイド療法後、腎機能は横ばいで安定した。症例 2: 80 歳女性。初診時 MPO-ANCA 52.9 IU/mL、血清 Cr 8.59 mg/dL。総糸球体 42 個中、全硬化糸球体 10 個、細胞性半月体 6 個、線維細胞性半月体 9 個。間質線維化は軽度。ステロイド療法後、腎機能は軽快し安定した。症例 3: 78 歳女性。初診時 MPO-ANCA 950 IU/mL、血清 Cr 4.65 mg/dL。総糸球体 18 個中、全硬化糸球体 6 個、細胞性半月体 5 個、間質線維化は高度。ステロイド療法を行うも、腎機能は悪化し透析導入となった。【考察】 当院での検討でも、初診時の MPO-ANCA 値や Cr 値より、腎病理所見での間質線維化の割合が腎予後と相関することが示唆された。高齢者においても、腎生検による評価は有用である。

P-034

腎組織エラスチカマッソン染色はポドサイト足突起・尿細管ミトコンドリアの形態の定量的評価に有用である

大阪大学腎臓内科
松本 あゆみ, 松井 功, 勝間 勇介, 安田 聖一, 島田 果林, 橋本 展洋, 井上 和則, 猪阪 善隆

腎組織におけるポドサイト足突起や尿細管のミトコンドリアなどの微細構造の変化は疾患の発症や進展に密接に関連している。これらの観察には通常、電子顕微鏡もしくは免疫蛍光染色を用いた超解像度顕微鏡が必要であるが、ともに専用の前処理を要する。また、観察された形態変化の定量的な評価方法は確立されていない。本研究ではヒト腎生検組織および動物腎組織にエラスチカマッソン (EMT) 染色、HE 染色、PAS 染色、PAM 染色を施し、超解像度顕微鏡を用いて観察した。各染色のうち、EMT 染色を施した組織の糸球体領域を 561 nm レーザーで励起し観察したところ、ポドサイトの足突起が観察でき、640 nm レーザー励起では基底膜が観察できた。尿細管領域では、561 nm レーザー励起でミトコンドリアが描出された。さらに、フーリエ変換を用いて各正常構造の保存の程度の定量的評価を行った。MGA、IgA 腎症、MCNS の症例で、足突起の保存の程度と尿蛋白量には良好な相関関係が得られた。同様の方法でミトコンドリア正常構造の定量的評価も可能であった。我々の方法は、腎組織の微細構造を簡便に定量的評価することができるため個体毎のより詳細な病態把握に寄与する可能性があり、有用である。

P-035

走査電子顕微鏡 (SEM) を用いた透過電子顕微鏡 (TEM) 切片観察の可能性とその利点

¹昭和大学電子顕微鏡室, ²株式会社日立ハイテク, ³昭和大学顕微解剖学, ⁴昭和大学腎臓内科, ⁵昭和大学臨床病理診断学
高木 孝士¹, 坂上 万理², 康 徳東³, 金澤 伸洋⁴, 南雲 佑⁵, 向井 俊平⁵, 本田 浩一⁴, 瀧本 雅文⁵, 本田 一穂³

腎臓病理診断において TEM を用いた微細構造の観察は有用である。しかし試料作製の煩雑さ、装置の購入や維持が高価であるため、自施設での電顕運用は減少している。近年、簡素化された低真空 SEM (LVSEM) が開発され診断への応用が期待されている。本研究は TEM 切片を SEM で観察して診断に利用可能かを検討することが目的である。TEM 切片を SEM で観察する方法は、従来、走査透過電子顕微鏡 (STEM: Scanning Transmission Electron Microscope) 法や反射電子 (BSE) を利用した方法がある。今回は、電子がシンチレータに反射して出た光を検出する低真空専用検出器 (UVD: Ultra Variable-pressure Detector) を用いた方法にて検討を行った。対象は IgA 腎症とアミロイドーシスで、糸球体沈着物やアミロイド線維の観察が TEM と同様に観察可能であった。本法は将来的に卓上型 LVSEM 装置による腎生検観察法を可能にし、腎生検電顕診断の簡便化や迅速化、低コスト化に貢献できる。

P-036

水痘感染制御目的で透析患者に水痘ワクチンを接種後、5 年間の帯状疱疹発症状況

¹下関市立市民病院腎臓内科, ²下関市立市民病院呼吸器外科
吉村 潤子¹, 田中 洋澄¹, 中村 亜輝子¹, 前田 大登¹, 吉田 順一², 坂井 尚二¹

【目的】 透析患者が水痘症を発症し、感染制御目的で水痘ワクチンを透析患者へ接種した。ワクチン接種 5 年間の帯状疱疹罹患状況を、ワクチン非接種透析患者の経過と比較して、水痘ワクチンの帯状疱疹への効果を検討する。【方法】 透析患者が水痘症を発症し、感染制御目的で 24 名の透析患者に水痘ワクチンを接種した。5 年後の帯状疱疹の罹患状況及び経過をワクチン接種者 (W 接種群)、当時当院で透析中のワクチン非接種者 (W 非接種群) にアンケート調査を行い、比較した。【結果】 5 年間の帯状疱疹罹患は、W 接種群 24 名中 2 名、W 非接種群 46 名中 4 名 だった。W 接種群の 2 名はビダラビン軟膏のみで加療された。W 非接種群は 1 名がビダラビン軟膏のみ、3 名が抗ヘルペスウイルス薬内服を併用処方された。【考察】 透析患者への水痘ワクチン接種は安全で水痘感染制御に有用だった。5 年間の観察では、帯状疱疹の軽症化にも寄与した。

P-037

当院における初期研修医への腎臓内科の指導と支援

¹独立行政法人国立病院機構岡山医療センター腎臓内科, ²倉敷スイートホスピタル

太田 康介¹, 中土井 崇人¹, 中納 弘幸¹, 寺見 直人¹, 山崎 浩子²

【緒言】現行の研修制度における初期研修医（以下研修医）への腎臓内科の指導と進路について検討した。【対象方法】対象は平成16～29年度採用の当院研修医179名。当院は内科選択6ヶ月が必須。腎臓内科指導は当科ローテート時に on job training や座学、レポート作成、学会・研究会での発表支援を行った。評価は研修医からの評価・聞き取り、終了後の進路などを用いた。

【結果】179名のうち腎臓内科研修選択者169名、その期間は平均2.3ヶ月（複数科選択期間含む）で大半が研修1年目の選択であった。研修2年目に選択した研修医の多くが研修終了後内科系に進んだ。担当患者数/日は1年目が3～10名、2年目が5～15名であった。研修内容は概ね希望に叶うものであった。研修終了時内科系へは74名（41%）、腎臓内科へ7名（4%）進み当院や他の総合病院等での後期研修を選択した。7名中6名は採用時から内科系を志望していた。腎臓内科志望動機は1年目研修時の症例経験や学会発表が大きかった。なお日本腎臓学会主催の「臨床研修医のための腎臓セミナー」へは9名（5%）参加し、6名が腎臓内科へ進んだ。【まとめ】1年目研修医に経験機会を与えることや学会・セミナーなどを勧めることは腎臓内科医育成に寄与すると思われた。

P-038

亜鉛負荷起因性の亜急性連合性脊髄変性症とその背景

¹洛和会二条駅前クリニック, ²洛和会東寺南病院

西銘 圭蔵¹, 近藤 守寛², 齋藤 和洋²

【目的】亜鉛製剤が承認され、急速に全国の透析患者に投与されつつある。今回、亜鉛負荷起因性亜急性連合性脊髄変性症を経験した。その背景因子を探る。【方法】PubMed および医学中央雑誌を検索し、背景因子を分析した。また、その予防方法を自験例の検討から提示する。【結果】1. 亜鉛値分布において透析群は健常群と異なる母集団である。2. 透析群では低アルブミンによるみかけの亜鉛低値を示し、透析の基準値を設定すべきである。3. 亜鉛負荷により、容易に亜急性連合性脊髄変性症を起こしうる病態が存在する。4. 銅吸収不全（胃腸切除、腸炎など）、潜在性亜鉛負荷状態（サプリ、牡蠣摂取など）に亜鉛製剤を投与することで亜急性連合性脊髄変性症が惹起される。5. 本例は亜鉛負荷による銅欠乏症である。6. 亜鉛と銅が逆相関関係にあるため、銅低値を来さない亜鉛上限値は109 µg/dL であり、より安全な上限値は78 µg/dL である。7. 亜鉛投与は25 mg/日が適切であり、月一回の亜鉛、銅の検査が必須である。【総括】潜在的銅欠乏症の患者には亜鉛製剤投与を回避すべきと考える。

P-039

日立総合病院における病棟薬剤業務とASTの連携～抗菌薬腎機能別投与量一覧に基づく処方提案～

日立総合病院

角谷 あい子, 齋藤 祥子, 遠藤 沙希子, 佐藤 渉, 橋本 英樹, 植田 敦志, 青山 芳文

【目的】当院では抗菌薬適正使用支援チーム（以下AST）の活動の中で、抗菌薬腎機能別投与量一覧（以下Drug Formulary 抗菌薬）を作成した。Drug Formulary 抗菌薬を用いて、腎機能に基づく投与量の適正化を目指したので報告する。【方法】抗菌薬使用患者についてASTと連携して抗菌薬の選択の適正について協議し、Drug Formulary 抗菌薬に基づいて投与量を計算し提案を行った。【結果】2019年7月から2020年1月までの期間で、Drug Formulary 抗菌薬に基づく提案は51件あった。そのうち、採択件数は45件であり、採択率は88.2%であった。提案の内容として、減量の提案をしたものが29件、増量の提案をしたものが14件、血液培養結果より抗菌薬のde-escalation を目的としてDrug Formulary 抗菌薬に基づいて投与量を提案したものが8件となった。提案した症例で、腎機能に関する副作用の報告はなかった。【考察】Drug Formulary 抗菌薬を用いることにより、薬剤師の提案に一貫性が生まれ、腎機能に基づく処方支援を行うことで、患者の腎機能の維持と投与量の適正化に繋がったと考える。

P-040

腎臓細管に対する新規人工核酸SNAを用いたアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)の有用性の検討

¹名古屋大学腎臓内科, ²名古屋大学工学部分子生命科学

坪井 俊樹¹, 石本 卓嗣¹, 今井 健太郎¹, 加藤 規利¹, 神谷 由紀子², 浅沼 浩之², 丸山 彰一¹

【目的】ASOなどの核酸医薬品は抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目されているが、これまで腎臓を標的とした実用例はない。今回、人工核酸であるセリノール核酸(SNA)を用いたSNA-ASOの腎臓細管への有用性を検討した。【方法・結果】マウス・ヒトSGLT2の両者を標的とするASOを作成し、近位尿管細胞株HK-2を用いて十分なSGLT2発現抑制効果を確認した。SNA導入数の異なる複数種類のGapmer型SGLT2-SNA-ASOを作成し、C57BL6/Jマウスに皮下投与し、尿糖・血糖・SGLT2発現・腎機能・肝機能等を検討した。SGLT2-SNA-ASOは腎SGLT2の蛋白発現を用量依存的に抑制し、尿糖排泄を誘導した。またその発現抑制効果は、SNAを用いないASOに比して高度であった。また蛍光標識SNA-ASOの皮下投与において、腎近位尿管への集積を認めた。【結論】新規人工核酸SNAを用いたSGLT2-ASOの全身投与は、腎臓細管におけるSGLT2発現を抑制し、尿糖を誘導した。SNAを用いたASOは、核酸医薬品に応用できる可能性が示された。

P-041

ウェスタンブロッティングによる血液、尿中エリスロポエチンの検出

¹北里大学生理学, ²北里大学バイオメディカルラボラトリー,

³熊本大学腎臓内科学, ⁴北里大学臨床検査学, ⁵岩手大学農学部,

⁶仙台白百合女子大学健康栄養, ⁷北里大学メディカルセンター

内科
安岡 有紀子¹, 福山 隆², 泉 裕一郎³, 大嶋 友美¹, 佐藤 雄一⁴, 向山 政志³, 山下 哲郎⁵, 河原 克雅⁶, 野々口 博史⁷

血液、尿中のエリスロポエチン(EPO)濃度は、RIA法またはELISA法により測定可能であるが、ウェスタンブロット(WB)法による検出は、検体の精製が必要であるとされてきた。我々は新たなWB法を考案し、血液、尿中のEPOの検出に成功したことを報告する。【方法】重度の貧血患者と極度の低酸素暴露(7%, 4時間)ラット、ESA製剤を注射後のCKD患者とラットの血液・尿を用いて、WBを行った。EPOは、PNGaseで脱糖鎖処理したサンプルも用いた。WBで得られたバンドを含むゲルを切り出し、質量分析を行った。【結果】血液(脱糖鎖用バッファーで処理)、尿(処理なし)サンプルで、EPOは34-43 kDaにバンドが検出された。脱糖鎖後、内因性EPOとβ pegol以外のESAは22 kDaにシフトし、脱糖鎖前と比べて検出感度が10-100倍増加した。重度貧血患者の尿の22 kDaのバンドは、質量分析によりヒトEPOであることが確認された。【結論】血液、尿中のEPOは、脱糖鎖することによりWBでの検出が明瞭になった。本方法により、EPOドーピング解析の簡易化も期待される。

P-042

外来化学療法施行中の患者における腎関連のadverse eventについての検討

¹名古屋第二赤十字病院総合内科, ²名古屋第二赤十字病院薬物療法内科

佐藤 哲彦¹, 柴田 剛志²

Onconeurologyは各診療科の中でも重要な位置づけとなっている。当院では年間に延べ4000回以上の外来化学療法を施行し、そのdose-settingは腎機能に対する評価を行い適宜調整している。ここ数年の間に様々な機序の癌治療薬が上市され、特に免疫チェックポイント阻害剤関連の有害事象(IrAE)は時として標的臓器が腎臓であることも注意が必要である。2019年1月から12月までに当院で施行した外来化学療法患者の施行回数と腎関連のadverse event(AE)について検討した。Grade 3以上の腎関連AEでかつ癌治療自身の中断を余儀なくされた症例を認めなかったが、腎機能関連のsurrogate markerの変化よりdose-settingを再調整した症例、治療回数は5%未満存在した。また約3か月に1回の体重測定にて用量調整を行い、重篤な腎関連AEを認めなかった。また、化学療法レジメンによりイビリマブとニボルマブ併用下での腎関連を含めた重篤なIrAEは今のところ認めない。単施設であるが、各診療科との連携で腎関連のAEの発生を最小限に食い止めることができている状況だが、今後ますます化学療法のレジメンは複雑化し、腎関連のみならずIrAEを含めた全身各臓器のAEもまた、今後ますます複雑化することが予想され、より一層の診療科の垣根を超えた総合的な内科診療が必要であると考えられる。

P-043

Dual effects of PTH on adipose tissue browning and food intake in ob/ob mice

¹Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan. ²Interactive Translational Research Center for Kidney Diseases, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan. Abul Fajol¹, Hirota Komaba¹, Chigusa Ishioka¹, Naoto Hamano¹, Yuichiro Kondo², Takehiko Wada¹, Masafumi Fukagawa¹

Background : Obesity is a major risk factor for type 2 diabetes, and there is an urgent need for the development of effective therapies. Recently, it has been demonstrated that PTH and PTHrP enhance energy expenditure by inducing adipose tissue (AT) browning in animal models of kidney failure and cancer cachexia. The present study explored the effect of PTH treatment on AT browning and glucose metabolism in ob/ob mice. **Methods** : A single dose of PTH (80, 400, 1000 µg/kg BW) was administered to 6-week-old male mice, and gene expression was determined after 2 hours. PTH (80, 400 µg/kg BW) were administered daily for 28 days, and the effects on body weight, feeding behavior, glucose/lipid metabolism, and bone metabolism were analyzed. **Results** : A single dose PTH induced AT browning in ob/ob mice. Mice receiving PTH for 28 days showed a significant increase in bone mass. However, we observed no differences in glucose tolerance and insulin sensitivity as evaluated by GTT and ITT. Contrary to our expectation, mice treated with PTH showed weight gain together with increased food intake. Furthermore, we found enhanced expression of gastric ghrelin and hypothalamic AgRP in PTH-treated mice, which could explain the increased food intake by PTH treatment. **Conclusions** : PTH induces AT browning but simultaneously enhances gastric ghrelin expression and stimulates food intake, which could offset the effect of AT browning on body weight and glucose metabolism. Our findings suggest the need for dietary restriction to maximize the potential effect of PTH on energy expenditure.

P-044

The role of serine protease in the hypertension and podocyte injury in metabolic syndrome

Department of Nephrology, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto, Japan
Qinyuan Deng, Yutaka Kakizoe, Teruhiko Mizumoto, Terumasa Nakagawa, Yasunobu Iwata, Masataka Adachi, Yuichiro Izumi, Takashige Kuwabara, Masashi Mukoyama

CKD caused by metabolic syndrome (MetS) is characterized by proteinuria, sodium retention and hypertension. In the setting of proteinuria, plasminogen/plasmin filtered through damaged glomerular filtration barrier could activate ENaC leading to hypertension, independently of plasma aldosterone. In this study, we evaluated effects of a synthetic serine protease (SP) inhibitor, camostat mesilate (CM) which inhibits the plasmin activity, on the urinary serine protease activity and blood pressure in a rat model of MetS. In addition, we studied effects of CM against podocyte injury. Thirteen-week-old SHR/ND mcr-cp were divided into normal chow (NS), HS (8.0% NaCl diet), and HS+CM. After systolic BP measurement and 24h urine collection were performed for 4 weeks, rats were sacrificed. The urinary plasminogen/plasmin were evaluated by immunoblotting and zymography. Cultured murine podocytes stimulated with high glucose or aldosterone were treated with CM. HS diet induced severe hypertension, proteinuria and urinary plasmin activation, and CM significantly suppressed these changes. Because CM markedly attenuated proteinuria (urinary protein (mg/day) : HS 331 vs. HS+CM 86), we further examined the effect of CM on podocyte injuries. Although CM did not affect body weight, glucose metabolism and adipone expression in the adipose tissue, it suppressed glomerulosclerosis, the downregulation of nephrin and synaptopodin, and apoptosis of podocytes induced by HS diet. CM also suppressed apoptotic molecules activation by high glucose and aldosterone in cultured murine podocytes. In conclusion, CM could exert significant antihypertensive and renoprotective effects in a rat model of MetS, suggesting that SP inhibitor could be a new therapeutic strategy against salt-sensitive hypertension in MetS.

P-045

Carbonylated serum albumin accelerates renal tubular cell injury

Department of Advanced Biomedical Research, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan
Zhimin Mao, Xiawen Yang, Jian Yao

It is known that proteinuria induces renal tubular cell injury and accelerates the progression of renal diseases. This effect of the filtered proteins is thought to be from not only proteins per se but also compounds that bound to them. Given that oxidative stress occurs in many types of renal diseases with proteinuria, and that the accumulated ROS causes protein carbonylation (a type of protein oxidation), we speculated that carbonylated proteins may induce and/or exaggerate renal cell injury. In this study, we tested this hypothesis. 1) In vivo administration of cyclophosphamide (CYP), a nephrotoxic drug, caused an increase in serum protein carbonylation, especially in serum albumin. This effect of CYP was reproduced by the incubation of albumin with its metabolite acrolein. 2) Exposure of cultured renal tubular epithelial cells to acrolein-modified albumin triggered cell injury, which was preceded by an increase in protein carbonylation and P38 activation. Supplement of cells with antioxidants or P38 inhibitor abolished cell injury. 3) The toxic effect of the carbonylated albumin was abolished in the presence of brefeldin A, an inhibitor of caveolae-mediated endocytosis, suggesting a requisite of BSA endocytosis. 4) In vivo administration of carbonylated albumin caused more severe proteinuria and renal tubular cell injury than that of control albumin. Collectively, these results indicate that carbonylated serum proteins could be a presently unrecognized risk factor contributing to the progression of renal diseases, and suggest that special measures should be taken to improve the oxidative status in patients with proteinuric kidney diseases.

P-046

小児 IgA 腎症におけるプレドニゾロン (PSL) + ミゾリピン + RA 系阻害薬 3 剤治療の有用性の検討

¹和歌山県立医科大学小児科, ²琉球大学小児科
島 友子¹, 中西 浩一², 浜 武継¹, 向山 弘展¹, 田中 侑¹, 吉川 徳茂¹

【背景】 PSL + ミゾリピン + ワーファリン + ジピリダモールによる 4 剤治療は、PSL + ミゾリピンの 2 剤治療に比べ蛋白尿消失率は勝るが (88.2% vs. 75.9%, $p=0.04$)、治療後硬化糸球体の増加を認め、ワーファリンの血管石灰化作用の影響が考えられた。又、2000 年代より RA 系阻害薬が小児 IgA 腎症の治療に幅広く使用されるようになり、PSL + プレドニゾン + RA 系阻害薬による 3 剤治療の有用性が考慮された。**【目的】** 3 剤治療の効果を明らかにする事。**【方法】** 2001 年 4 月から 2017 年 3 月までに新規発症し腎生検でびまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児 IgA 腎症と診断、4 剤治療の 12 例と 3 剤治療の 12 例を後方視的に検討した。**【結果】** 2 群の治療開始時の臨床所見に差はなく、発見から腎生検までの期間は共に中央値約 2 か月だったが、病理所見については有意に 3 剤治療群で M1 の病変が少なく、E1 の病変が多く、T1 の病変が少なかった。蛋白尿消失率は 3 剤治療が 4 剤治療に勝り (100% vs. 91.7%, $p=0.04$)、3 剤治療群が早期に尿蛋白消失に至った (3.2 月 vs. 5.4 月, $p=0.21$)。**【考察・結論】** 3 剤治療は早期に尿蛋白が消失し PSL 投与期間を短縮できる可能性があるが、本検討では症例数が少なく両群の診断時所見にばらつきがあり、更なる症例の蓄積が必要である。

P-047

ループス腎炎における三次リンパ組織の臨床的意義の検討

¹京都大学腎臓内科学・MIC TMK プロジェクト, ²京都大学人間健康科学系専攻, ³虎の門病院腎センター
近藤 麻紀子¹, 佐藤 有紀¹, 鳥生 直哉¹, 福岡 真悟², 乳原 善文³

【背景と目的】 三次リンパ組織 (TLT) は加齢や様々な腎疾患で誘導されるが、基礎疾患による TLT の差異やその臨床的意義については不明な点が多い。**【方法】** 京都大学および虎の門病院にてループス腎炎と診断された 210 例につき PAS 染色と免疫染色にて TLT を同定し、各種臨床所見との関係性を検討した。TLT は T 細胞と B 細胞の集簇で内部に増殖の所見 (Ki67 陽性) を有するものと定義した。**【結果】** TLT は 43 症例 (20.5%) に認められた。TLT の構成細胞および発現遺伝子成分は、加齢により誘導される TLT と同様であった。TLT 陽性群では、陰性群と比較して高齢であり (35 vs 48 歳, $p<0.001$)、高血圧合併率が高く、eGFR が低かった (84.1 vs 60.2 ml/min/1.73 m², $p=0.0025$)。また免疫抑制剤により加療されている症例では TLT の検出頻度は有意に低かった。一方 SLEDAI, dsDNA 抗体価, 補体, 尿蛋白には有意差を認めなかった。NIH 組織指標では TLT 陽性群で有意に糸球体硬化や間質線維化が高度であった。TLT 形成と腎予後 (eGFR30% 以上の低下または ESRD または死亡) には相関が見られなかった。**【結論】** ループス腎炎においても加齢に伴い TLT 検出頻度が増加し、間質の線維化などの所見と相関を認めた。

P-048

IgA 腎症における Oxford 分類の総点数の Grade 化と腎予後との関連性の検討

東京女子医科大学腎臓内科
宮部 陽永, 杉浦 尚子, 高部 朋, 小倉 彰太, 秋山 健一, 唐澤 一徳, 新田 孝作, 森山 能仁

【背景】 IgA 腎症の Oxford 分類は各病理所見を個別に評価できる反面、総合的な評価が難しい一面もある。そこで Oxford 分類の各病変の点数の合計を評価することで腎予後判定に活用できるかを検討する。**【方法】** 1974-2015 年に当院にて IgA 腎症と診断された 871 例で、Oxford 分類の各病変の点数を合計後に 3 群に分類し、また日本臨床的重症度分類 C-grade と組み合わせて 20 年間の腎予後を評価した。**【結果】** Oxford 分類の総点数 0-7 点を腎死亡率 (10% 以下, 10-30%, 30% 以上) に応じて 0-I, 2-II, 5-7 点の 3 群に分類した (O-grade I, II, III)。臨床所見は Grade の上昇に伴い有意に悪化し、Kaplan-Meier 法による腎生存率は O-grade I, II, III で各 78.5, 74.9, 42.2% ($p<0.0001$) であり、COX 比例ハザードモデルでは、O-grade I を基準とした II, III のハザード比 (HR) は各 1.7 ($p=0.036$), 4.7 ($p<0.0001$) だった。臨床所見を加味した多変量解析では、平均血圧と腎機能, 尿蛋白, そして O-grade (HR 1.4, $p=0.036$) が腎予後に寄与する因子だった。O-grade と C-grade I-III を組み合わせた 9 群における腎予後は最軽症群と比較して最重症群が HR 33.7 ($p<0.0001$) だった。**【結論】** Oxford 分類の総点数による 3 群評価は腎予後と関連し、日本臨床的重症度分類と組み合わせることで更に予後判定に活用できることが示唆された。

P-049

性差がIgA腎症の予後に与える影響の検討

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²金沢医療センター内科, ³公立能登総合病院内科
 越野 瑛久¹, 小倉 央行¹, 佐藤 晃一¹, 宮川 太郎¹, 北島 信治¹, 遠山 直志¹, 原 章規¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 北川 清樹², 吉村 光弘³, 和田 隆志¹

【目的】CKDの予後には性差がある可能性が知られている。IgA腎症において性別が予後に与える影響を検討した。【対象と方法】1982年1月から2014年1月に金沢大学附属病院および関連施設にて組織学的にIgA腎症と診断した623例のうち、2年以上経過観察し得た238例(平均観察期間104±45ヶ月)を対象とした。エンドポイントはeGFR30%減少とした。【結果】患者背景に関して、性差を認められたのはBMI, HDLコレステロールであった。eGFR, 尿蛋白量, IgA腎症診療指針の組織学的重症度分類(H-Grade)などに性差を認めなかった。51例(21%)の症例でeGFR30%減少を認めた。生存分析において、男性は女性に比してeGFR30%減少の高いハザード比を示した(HR 1.8 [95%信頼区間 1.1-3.4], p=0.04)。多変量解析においても、男性はeGFR, 尿蛋白量, H-Grade 3+4と共に予後因子として検出された(HR 1.4 [95%信頼区間 1.1-2.2], p=0.02)。性別ごとの生存分析においては、eGFR, 尿蛋白, H-Grade 3+4が共通したリスク因子であり、加えて男性で高血圧(HR 1.9 [95%信頼区間 0.92-0.96], p=0.02)、女性でHDLコレステロール(HR 0.9, p=0.03)がそれぞれ検出された。【結論】IgA腎症の予後に性差がある可能性が示唆された。

P-050

小児IgA腎症56例の臨床病理学的検討

大阪市立総合医療センター小児総合診療科
 藤丸 季可, 松田 百代, 久富 隆太郎

【対象・方法】2008年7月から2019年12月に小児IgA腎症と診断した72例のうち、1年以上観察した56例を対象に臨床病理学的検討を行った。【結果】男36例, 女20例。発見動機は学校・園検尿43例, 肉眼的血尿10例, 肉眼的血尿を伴う浮腫2例, 浮腫1例であった。初診時にネフローゼ3例, 高血圧2例, 腎機能障害2例を認めた。診断時平均年齢は10.1(3.3~18.4)歳であった。初回病理所見は、Oxford分類ではM0/1:39/17例, E0/1:42/14例, S0/1:50/6例, T0/1/2:55/1/0例, C0/1/2:32/20/4例で、IgA腎症診療指針第3版では軽症43例, 重症13例であった。初期治療は降圧薬単剤30例, ステロイドパルス療法(MPT)+プレドニゾロン(PSL)+免疫抑制薬(IS)13例, MPT+PSL9例, PSL+IS1例, PSL単剤2例, 無治療1例であった。平均観察期間は44年で、21例(40%)は初期治療に対して効果不十分や再燃を認め、MPT, IS, PSLを適宜追加した。肉眼的血尿は延べ130回認め、うち12回で急性腎障害を合併した。再生検は14例, 扁桃摘出術は23例に施行した。最終観察時、投薬終了は22例で、尿所見は蛋白尿・血尿7例, 蛋白尿4例, 血尿9例, 寛解36例で、慢性腎臓病は1例のみにstage 2, 高血圧は3例に認めた。【結論】腎病理所見に基づいた初期治療に対して効果不十分例や再燃例においては、MPTを含めた治療戦略の見直しを適切に行い、腎保護に努める必要がある。

P-051

デジタル画像解析を用いたIgA腎症腎生検糸球体病変定量化

¹慶應義塾大学病理学教室, ²埼玉医科大学保健医療学部医学生体工学科, ³東京慈恵会医科大学病理学講座, ⁴オリンパスデジタルシステムデザイン株式会社, ⁵オリンパス株式会社, ⁶日本医科大学解剖人体病理学, ⁷産業医科大学第二病理, ⁸加野病院, ⁹慈恵医科大学附属センター腎臓・高血圧内科
 橋口 明典¹, 石川 雅浩², 城 謙輔³, 坂本 直樹⁴, 山内 暁⁴, 大塚 武⁵, 福西 宗憲⁵, 清水 章⁶, 久野 敏⁷, 片渕 律子⁸, 川村 哲也⁹

【背景】IgA腎症では腎生検組織病変の半定量的評価が行われているが、これらのスコアリングは病理医の負担になっている。また、病変によっては病理医間の再現性の問題が指摘されている。【目的】デジタル画像解析技術を用いて、IgA腎症糸球体病変を定量化し、臨床的意義を有する病理指標を抽出する。【材料・方法】J-IGACSに登録された腎生検全スライド画像から、138症例、4050枚の糸球体画像を抽出・マスクングした。施設間による染色性の相違を補正後、マスクングされた糸球体画像から細胞核および細胞外基質を抽出し、各糸球体ごとに定量値を算出した。【結果】算出された定量値から、いくつかの計算式を考案し、病理学的指標を作成したところ、臨床データや病理組織分類との相関をみるいくつかの指標が得られた。【考察】組織病変を定量化することにより、臨床的意義のある客観的病理学的指標を抽出できる可能性が示唆された。

P-052

蛋白尿を治療のターゲットとし低容量ステロイドとミゾリピン
 の併用にて初期治療を行なったIgA腎症の長期予後
 JCHO 埼玉メデイカルセンター腎臓内科・腎センター
 柏 真紀, 内藤 真規子, 萩原 あいか, 伊藤 悠人, 森 直己, 孫 燕, 山路 安義

初期尿蛋白1g/gCr以上のIgA腎症にてPSL 10mg-15mgとミゾリピン(MZB)の併用投与で初回免疫抑制治療を開始したIgA腎症11例の経過を報告する。11例中尿蛋白が3g/gCr以上の3例は尿蛋白が寛解せず、内2例が扁桃摘除術に移行した。残りの8例(年齢:39歳-69歳, eGFR:1例が49.8, 8例は60以上, 尿蛋白g/gCr:1-1.996例, 2-3.2例, 事前の扁桃摘2例)は1年から2年のPSL 10mg-15mgとMZB併用投与により尿蛋白は0.3g/gCr以下に減少, 免疫抑制治療を終了した。内、4例で尿蛋白の再発があり、扁桃摘除術, 扁桃摘除術, 扁桃摘除術と少量PSL+MZB, 少量PSL+MZBそれぞれ1例ずつの再治療により尿蛋白は再度寛解した。7.7年-12.7年の経過を追えた7例ではCr値の1.5倍加, あるいは、eGFR 30以下に至った症例はない。【結論】投与期間を固定せず、蛋白尿の減少をターゲットとし、少量のステロイドとMZBの併用投与を比較的長期間行うことにより尿蛋白が減少するIgA腎症は珍しくない。IgA腎症では経過中の尿蛋白が予後を強く規定していることが明らかとされている。少量PSLとMZBの併用投与は、尿蛋白を治療のターゲットとした免疫抑制治療として、尿蛋白3g/gCr以下で扁桃摘除術に同意しない症例などでは治療の選択肢になり得ると考える。

P-053

抗GBM抗体型腎炎の腎予後因子に関する長期臨床評価

¹金沢大学附属病院腎臓内科, ²富山県立中央病院
 小倉 央行¹, 能勢 知可子², 北島 信治¹, 遠山 直志¹, 原 章規¹, 岩田 恭宜¹, 坂井 宣彦¹, 清水 美保¹, 川端 雅彦², 和田 隆志¹

【目的】抗糸球体基底膜(GBM)抗体型腎炎の腎予後は不良であり、その規定因子を検討する。【方法】2002年以降に当院及び関連施設で診断した抗GBM抗体型腎炎症例の臨床・病理所見と予後の関連性を検討した。【結果】症例は12例(男性5例, 女性7例)で、平均年齢は61歳, 観察期間は平均8.5年(最長15.9年)であった。初診時の検査所見は、尿蛋白1.6 [1.3, 5.1] (中央値 [四分位範囲]) g/g Cr, 血清Cr 3.8 [1.7, 8.0] mg/dL, CRP 8.3 [1.0, 14.7] mg/dL, 抗GBM抗体124 [83, 260] mg/dLであった。9例に腎生検を施行し、半月体形成率は87 [66, 90] %であった。全例に対し、経口プレドニゾロン, メチルプレドニゾロンパルス療法及び血漿交換療法を行った。経過中10例(83%)に透析療法を導入し、うち2例が6か月以内に死亡した。5例は7日以内に透析療法を導入し、1例は後に離脱した。腎予後因子の検討では、初診時の血清Cr \geq 1.7mg/dL, 線維細胞性・線維性半月体形成率 \geq 24%で予後不良となる可能性が示された。一方、尿蛋白量や抗GBM抗体価, 治療法による腎予後に差を認めなかった。【結論】抗GBM抗体型腎炎では、血清Cr値及び腎生検所見が腎予後に関連する可能性があり、治療方針を検討するうえで腎生検が重要と考えられた。

P-054

IgA腎症における腎内レニンアンジオテンシン系と腎細動脈硝子化との関連

琉球大学循環器・腎臓・神経内科学
 金城 孝典, 古波蔵 健太郎, 中村 卓人, 宮城 剛志, 大屋 祐輔

【目的】我々はIgA腎症で血圧と腎細動脈硝子化病変の相互作用が腎障害進展に重要であることを報告してきた。腎内レニンアンジオテンシン系(RAS)の指標である尿中アンジオテンシノゲン(UAGT)と腎細動脈硝子化(Hy)との関連を検討した。【方法】対象は当科で2010年から2013年の間に腎生検でIgA腎症と診断されUAGTを測定した96人。一般的な臨床指標に加えて高感度CRP, 酸化ストレスマーカー(OSi), 血流依存性血管拡張反応(%FMD), 細動脈硝子化病変とUAGTとの関連を検討した。細動脈硝子化病変を判定定的に評価した。【結果】対象者の年齢, 尿蛋白, eGFRの平均はそれぞれ38才, 1.0g/gCr, 78mL/分/1.73m²であった。LogHyは年齢, 収縮期血圧, 尿酸, LogUAGT/Cr, LoghsCRPなどとの間にそれぞれ正の, またeGFRとの間に負の相関を認めた。重回帰分析の結果, 尿酸, loghsCRP, LogUAGT/Cr, eGFRがLogHyに有意に関連していた。【結論】IgA腎症において腎内RASと炎症が腎細動脈硝子化病変に関連していることが示唆された。今後、それらの関連の腎障害進展への関与について検討する必要がある。

P-055

当院における膜性増殖性腎炎型 IgA 腎症の臨床病理学的特徴

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

畑中 彩恵子, 神崎 剛, 岡部 匡裕, 小池 健太郎, 坪井 伸夫, 横尾 隆

【目的】膜性増殖性腎炎 (MPGN) 型 IgA 腎症は小児で散見されるが、成人例は稀で、病態は明らかではない。本研究は MPGN 型 IgA 腎症の臨床病理学的特徴を検討した。【方法】2000 年 4 月から 2019 年 12 月まで当院にて病理組織形態像および病理報告書にて MPGN と診断され、メサンギウム領域に IgA が優位に沈着する MPGN 型 IgA 腎症を疑う症例を後ろ向きに調査した。【結果】腎生検 3010 症例中、病理組織診断で 60 症例 (2.0%) が MPGN と診断され、そのうち MPGN 型 IgA 腎症を 6 症例 (0.2%, 年齢 48 ± 24.9 歳) 認めた。5 症例が尿潜血陽性、尿蛋白は全症例で認め、1 日尿蛋白量は 5.59 ± 5.55 g/gCr で、4 症例がネフローゼ症候群を呈した。eGFR 54.11 ± 31.13 ml/min/1.73 m² であった。病理所見では糸球体硬化率 12.8 ± 8.1%、半月体形成症例は 3 症例、Oxford 分類では 5 症例が M1 で、糸球体係蹄壁およびメサンギウム領域の IgA 沈着、80% に内皮下、60% にメサンギウム領域、60% に傍メサンギウム領域に高電子密度沈着物 (EDD) を認めた。組織障害度は軽度～中等度だが、全症例でステロイド治療を行い、うち 2 症例は腎代替療法を必要とし、典型的な IgA 腎症に比し腎予後不良が示唆された。【総括】IgA 優位沈着をなす MPGN 型症例は小児例では予後良好とされるが、成人例は稀かつ予後不良が示唆され、今後の診断治療の再考が望まれる。

P-056

C3 腎症の治療選択に抗 H 因子抗体の検出が有用である

滋賀医科大学小児科学講座

澤井 俊宏, 一岡 聡子, 山本 かずな, 増田 俊樹, 坂井 智行

【はじめに】C3 腎症 (C3G) は補体第二経路 (AP) の制御異常による慢性糸球体腎炎である。補体因子の遺伝子異常や補体制御因子に対する自己抗体が原因として考えられ、ステロイド薬などの免疫抑制薬が使用されるが、現時点で有効な治療法は確立されていない。発症要因の特定には遺伝子検査、C3NeF 等の検査が必要で臨床現場からは利用しにくい。我々はこれまで、AP の主要な制御因子である H 因子に対する自己抗体 (aFH-Ab) により発症した C3G 症例を報告してきた。治療法選択にあたって、同抗体の検出が有用な可能性があり報告する。【対象と方法】腎生検によって C3G または MPGN と診断された 77 例を対象とした。治療開始前の血液を用いて aFH-Ab を ELISA 法にて測定した。治療前後の尿蛋白/Cr, eGFR, C3 値を比較した。【結果】77 例中 10 例で aFH-Ab 陽性が判明した。初期治療としてステロイドパルス療法が実施され、後療法として免疫抑制薬が使用される例が多かった。治療前後を比較すると、aFH-Ab 陽性群において、尿蛋白減少、C3 が回復する傾向が認められ、eGFR の低下はなかった。【考察】aFH-Ab が関与する C3G 症例の治療には、ステロイド薬等の免疫抑制療法が有効である可能性が示唆された。aFH-Ab 測定は発症要因検索として比較的容易であり、治療法選択に有用であると考えられた。

P-057

特異性膜性腎症に対するシクロスポリン併用療法の長期予後について

名古屋第二赤十字病院

伊藤 千晴, 中野 穰, 渡辺 裕, 鷲野 将也, 新城 響, 大塚 康洋, 武田 朝美

特異性膜性腎症 (iMN) の治療において、免疫抑制療法のレジメンやその長期予後については不明点が多い。当院の iMN 患者の多くは、プレドニゾロン (PSL) とシクロスポリン (CYA) の併用療法で治療されており、中長期的な治療効果を評価した。【方法】2000 年 1 月から 2014 年 12 月までに腎生検で診断した 102 例の膜性腎症 (MN) の内、二次性の MN を除外し iMN は 43 例認め、臨床結果について後方視的に比較検討した。【結果】保存加療群は 4 例、PSL 単独群は 5 例、CYA 併用群が 34 例。CYA は 1 日 1 回投与され、CYA 投与後 4 時間の濃度-時間曲線下面積を測定し調整した。CYA の使用期間は 194.7 ± 848.9 日で、観察期間は 3026.4 ± 1608.0 日。併用群の 34 例中、26 例が寛解し 10 例が再発を認めた。PSL 単独群と併用群で、年齢、性別、尿蛋白、血清 Cre 値、寛解率に有意な差は認めなかった。尿蛋白は PSL 群よりも併用群の方が多い傾向があった (p = 0.0679)。両群において 5 年後の著明な腎機能低下は認めず、感染症の合併は認めなかった。【結論】CYA の使用期間が長期に及んだにも関わらず、感染症の合併や腎機能低下は認めなかった。適切な CYA 併用療法により安全に治療を行うことができ、治療が奏功し得た。併用療法の有効性の十分な検討にはさらなるデータ収集と研究が必要である。

P-058

軽症 IgA 腎症に対するレニンアンジオテンシン系降圧薬治療における予後不良因子の検討

東京都立小児総合医療センター腎臓内科, 2 東邦大学腎臓学講座, 3 北里大学小児科学

原田 涼子¹, 濱田 陸¹, 井口 智洋¹, 寺野 千香子¹, 濱崎 祐子², 石倉 健司³, 幡谷 浩史¹, 本田 雅敬¹

【背景】小児 IgA 腎症の軽症例「尿蛋白/Cr 比 1.0 g/gCr 未満で腎機能障害がなく、メサンギウム増殖等の所見が糸球体の 80% 未満の症例」では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) 2 年間投与が推奨される。8 割の症例で尿蛋白が消失したとの報告がある一方予後不良例も経験する。【方法】1995~2015 年に軽症小児 IgA 腎症に対し ACEI で初回治療した 22 人を、ACEI 2 年間治療で尿蛋白が消失した「尿蛋白消失 (P-) 群」、蛋白尿残存もしくは追加治療を要した「尿蛋白残存 (P+) 群」に分け比較検討した。【結果】全観察期間の中央値は 5.6 (4.5-10.3) 年だった。P- 群 14 例、P+ 群 8 例で、治療前尿蛋白/Cr 比・治療前 eGFR・治療開始までの期間に差はなかったが、初回腎生検時年齢は P+ 群が高齢 (14.7 (12.4-15.9) 歳 vs 11.0 (8.4-12.0) 歳, p < 0.03) であった。治療開始前の病理結果では MEST スコアのどの項目も差を認めなかった。P+ 群のうち 2 例は多剤併用療法を追加後も尿蛋白が増加し腎機能障害へ進展した。【考察】今回の検討では治療開始前の病理所見からの予後予測は困難であった。腎生検時の年齢が高い症例では尿蛋白の推移に特に注意が必要と考えられた。

P-059

高齢 IgA 腎症の予後の検討

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

持田 泰寛, 師田 まりえ, 松井 賢治, 田口 慎也, 石岡 邦啓, 日高 寿美, 大竹 剛靖, 小林 修三

【目的】高齢 IgA 腎症の治療法は確立されておらず、ガイドラインでも明記されていない。そのため、当院でのステロイド投与や扁桃摘出も含め、成人との治療方法・その予後を比較検討した。【方法】2010 年から 2018 年に新規に生検を行い IgA 腎症と診断された 60 才以上の患者：高齢者群 (H 群) と 40 才から 59 才までの患者：中高年者群 (Y 群) を対象に、治療方法、腎機能、蛋白尿の推移を比較検討した。【結果】H 群は 40 名、Y 群は 37 名。生検時の H 群 vs Y 群での平均年齢は 71 ± 6 vs 49 ± 6 才 (p < 0.01) で血清 Cr は 1.60 ± 1.51 vs 1.34 ± 1.04 mg/dl (p = 0.37)、糸球体硬化率 24 ± 23 vs 16 ± 19% (p = 0.10)、蛋白尿は 2.1 ± 2.5 vs 1.1 ± 1.0 g/g·cr (p = 0.02)、ステロイド投与率は 37.5 vs 43.2% (p = 0.64)、扁桃摘出率は 7.5 vs 40.5% (p < 0.01) であった。観察期間は 40 ± 27 vs 51 ± 32 ヶ月 (p = 0.11) で最終血清 Cr は 1.95 ± 2.37 vs 1.29 ± 1.16 mg/dl (p = 0.12)、最終蛋白尿は 0.7 ± 1.0 vs 0.4 ± 0.7 g/g·cr (p = 0.23)、死亡率は 7.5 vs 2.7% (p = 0.6) であった。ステロイド投与により蛋白尿は H 群で 3.5 ± 2.5 から 0.6 ± 0.9 g/gcr (p < 0.01)、Y 群では 1.3 ± 1.0 から 0.2 ± 0.3 g/gcr (p < 0.01) と軽快したが、血清 Cr は両群とも有意に減少はしなかった。【考察】高齢者群で扁桃摘出率は有意に少なかった。高齢群でも中高年群でも蛋白尿が高値であれば、ステロイド投与を行うことで軽快する。

P-060

IgA 腎症における κ 鎖/λ 鎖の優位性が腎予後に及ぼす影響の検討

京都大学医学部附属病院腎臓内科

首藤 風, 坂井 薫, 松原 雄, 横井 秀基, 柳田 素子

【背景】IgA 腎症における軽鎖の沈着では λ 鎖が優位とされているが、その臨床的意義は明らかでない。【方法】当院で 2016 年 12 月から 2019 年 3 月に腎生検で IgA 腎症と診断された 51 例のうち、腎生検前に PSL 未投与、観察期間 > 1 年の 35 例を対象とし、κ 鎖/λ 鎖の染色に偏りを認める群 (偏染群) と偏りのない群 (等染群) に分類して両群の患者背景および 1 年腎予後を検討した。【結果】腎生検時の平均年齢は 37 歳、偏染群は 9 例 (κ 優位 3 例、λ 優位 6 例)、等染群は 26 例であった。偏染群では有意に反復性扁桃炎の既往が少なく (p = 0.02)、eGFR が低く (55.8 vs 80.5 ml/min/1.73 m² p = 0.026)、尿蛋白量が高値であった (1.10 vs 0.41 g/gCre p = 0.009) が、肉眼的血尿の既往や血清 IgA 値は両群で有意差を認めなかった。両群の病理学的疾患活動性 (Oxford 分類) やステロイドパルス療法を選択した患者の割合に差はなかったが、腎生検時から 1 年後の尿蛋白量は偏染群で低下傾向 (-57.2% vs -17.2%)、eGFR は偏染群で改善傾向であった (+6.0% vs -2.2%)。【結論】軽鎖染色の偏りは、治療反応性に関連する可能性が示唆された。症例数が少ないこと、追跡期間が短いこと等が本研究の限界であり、今後更なる症例集積が必要である。

P-061

IgA 腎症組織学的重症度分類におけるベイズの定理を用いた事前確率分析法の検討

¹大分大学内分泌代謝膠原病腎臓内科学講座, ²大分大学生物物理学講座
中田 健¹, 青木 宏平¹, 福田 顕弘¹, 福長 直也¹, 谷川 雅人², 柴田 洋孝¹

【背景】IgA 腎症の病理診断基準には、総採取糸球体 10 個以上が望ましいとされているが、その根拠は明確でない。【目的】ベイズの定理を用いた事前確率分析によって、採取糸球体数が 10 個未満でも重症度分類が適切に当てはまるかを検討する。【方法】2000 年～2009 年に、当院で腎生検を受け腎病理専門医が、IgA 腎症と診断された 99 症例を対象とした。ベイズの定理を用いた事前情報のない均等分布の 3 パターンで検討した。【結果】採取糸球体数の中央値は、12 個 [7, 19] であった。9 個未満は、33 症例であった。事後確率を 60% に設定すると、それぞれ (1) 19 症例, (2) 20 症例, (3) 21 症例が除外された。事後確率 60% のうち糸球体数が 10 個未満の症例が、(1) 19 症例, (2) 19 症例, (3) 16 症例それぞれ含まれていた。10 個未満として除外された症例のうち、事後確率が 60% 以上の症例は、(1) 19 症例, (2) 19 症例, (3) 16 症例含まれていた。【結論】ベイズの定理を用いた事前確率分析によって、採取できる糸球体個数が少ない場合でも重症度分類を適応できる患者群があり、臨床的に有用と思われた。

P-062

ステロイド治療を行った糸球体腎炎におけるニューモシスチス肺炎予防の現状

NTT 東日本関東病院高血圧・腎臓内科

川村 万里子, 並河 明雄, 一色 玲, 高橋 紘子, 古殿 孝高, 渋谷 祐子

【背景】糸球体腎炎に対するステロイド治療におけるニューモシスチス肺炎の予防については定まった基準がない。【目的】糸球体腎炎に対してステロイド治療を行った症例のニューモシスチス肺炎 (PCP) 予防と発症の現状を明らかにし、問題点を抽出する。【方法】2010 年から 2019 年に当科で糸球体腎炎と診断し、プレドニゾン (PSL) 換算 20 mg 以上のステロイド治療を 4 週間以上行った 65 例について原病と治療状況、PCP 予防と発症を解析した。【結果】男性 40 例, 女性 25 例, 平均年齢 56.2 歳。原疾患は微小変化群 18 例が最多で ANCA 関連血管炎, 膜性腎症と続いた。初期治療 PSL は平均 45.6 mg, 経過中の免疫抑制剤の使用は 28 例。PCP 予防は 20 例で行われており, ST 合剤 13 例, ペンタミジン 6 例, アトパコン 1 例。PCP の予防あり, なしで性別, 年齢, 初期の PSL 量に差はなかったが, ANCA 関連血管炎/SLE は PCP 予防が行われる割合が高かった。PCP 発症は, 高齢の ANCA 関連血管炎 2 例, 肝硬変に続発した膜性増殖性糸球体腎炎 1 例であった。【結論】PCP は発症した場合に重篤になりうるため, 年齢, 原疾患, 併存症, 治療状況に応じて積極的な予防が必要である。

P-063

当院における IgA 腎症の治療成績

板橋中央総合病院

堀 圭一郎, 星本 相法, 安野 江美, 原野 真紀子, 萩原 壮, 久田 莉奈, 今井 恵理, 金子 修三, 塚本 雄介

【目的】当院における IgA 腎症に対する治療効果を検討した。【対象, 方法】2011 年から 2018 年までに当院で IgA 腎症と確定診断し, ステロイドパルス療法 (Pozzi のプロトコル) およびステロイドパルス療法 + 扁桃摘出術を実施した 20 症例について, 6 か月以上経過観察を行い, 治療効果を尿蛋白量および腎機能の変化で検討した。【結果】20 例 (男性 12 例, 女性 8 例, 扁桃摘出群 10 例, ステロイドパルス単独群 10 例) のうち治療開始 6 か月後, 14 例で尿蛋白の陰性化 (0.3 g/日未満か尿蛋白 ±) を認めた。陰性化しなかった 6 例は, 平均年齢 38.5 歳, 扁桃摘出群が 4 例, 診断時尿蛋白の平均は 1.50 g/gCr であり, 寛解した 14 例の平均年齢 (30.7 歳), 平均尿蛋白 (0.96 g/gCr) と比較し年齢が高く, 尿蛋白量が多い傾向であった。また, そのうち治療開始後 12 か月後で寛解に至ったのは 6 例中 1 例のみであった。扁桃摘出群とステロイド単独群と比較すると, 両群ともに治療開始後 12 か月で eGFR の改善, 尿蛋白の減少を認めたが, 尿蛋白減少はステロイド単独群でより顕著であった。【結論】扁桃摘出の併用効果は当院症例では明らかでなかったが, ステロイド療法の効果は十分に期待できると考えられた。

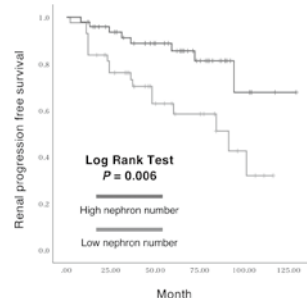
P-064

膜性腎症の腎予後予測因子としてのネフロン数の有用性

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

岡林 佑典, 坪井 伸夫, 丸本 裕和, 佐々木 峻也, 春原 浩太郎, 神崎 剛, 小池 健太郎, 横尾 隆

【背景】膜性腎症 (MN) は 20 年で 4 割が末期腎不全に至り, 腎予後予測因子として男性, 高齢, 腎生検時の腎機能などが知られているが, ネフロン数と腎予後の関係は明らかでない。【方法】MN 患者のネフロン数と腎予後 (eGFR30% 減) の関連を後ろ向きに検討した。総ネフロン数は単純 CT を用いた推算腎質容積と腎生検組織の非硬化糸球体密度から算出した。【結果】対象は 92 例 (年齢 64 ± 13 歳, eGFR 66 ± 22 ml/min/1.73 m², 尿蛋白 4.1 ± 2.8 g/日) で観察期間中央値は 60 ヶ月。総ネフロン数は腎機能障害進行に伴い低下し, 低ネフロン群は高ネフロン群と比較し腎予後不良であった (図)。Cox 回帰分析で低ネフロンは既知の腎予後予測因子と独立して腎予後と関連した。【結論】総ネフロン数が MN の腎予後に関連することが示唆された。



P-065

原発性膜性腎症における係蹄壁 C1q 沈着意義の検討

神戸市立西神戸医療センター

鳥越 和雄, 中田 庸介, 中井 雅史

【背景】特発性膜性腎症 (iMN) では従来は C1q 沈着認めないとされたが, 近年, 抗体感度の上昇にて C1q の軽度沈着がみられることが報告されている。我々は iMN において係蹄壁 C1q 沈着の臨床的意義について検討することとした。【方法】1. 当院で 2012 年 1 月～2017 年 12 月までの間に腎生検施行し, 膜性腎症と診断した 54 症例を対象に, 蛋白尿の寛解 (1 g/gCr 未満) と, 治療あるいは生化学的検査, 腎生検蛍光所見との関連を検討した。(観察期間 3.6 ± 2.4 年)。2. 上記より, 2 次性 (がん合併, C 型肝炎, MCTD, 薬剤 (リマチル)), 蛍光抗体なし 3 例を除いた iMN 35 例を対象に, 蛍光抗体にて, 係蹄壁への C1q 沈着の有無と, 蛋白尿寛解との関連について検討した。【結果】1. 54 症例中, 16 例 (29.6%) が続発性膜性腎症 (薬剤, がん, 自己免疫疾患, 感染症) と診断した。40 症例 (74.1%) が蛋白尿寛解 (26 例 (48.2%) が完全寛解, 14 例 (25.9%) が部分寛解) を認めた。2. 係蹄壁 C1q 沈着は iMN 35 症例中 21 例 (60%) で認められた。カプランマイヤー法にて C1q 沈着群で, 蛋白尿寛解は有意に遅かった (log rank = 0.019)。また iMN において, コックス比例ハザード解析にて係蹄壁 C1q 沈着は蛋白尿寛解の予後不良因子であった (HR 2.41, 95% CI : 1.13-5.14, p = 0.022)。【結論】特発性膜性腎症において, 係蹄壁 C1q 沈着は腎予後不良と関連しうる可能性が示唆された。

P-066

当院での C3 優位陽性症例の検討

京都大学医学部附属病院

谷垣 克哉, 遠藤 修一郎, 柳田 素子

【目的】C3 腎症は 2007 年に提唱された疾患概念であり, 補体副経路の異常が 1 つの病態として明らかになっているが, その臨床病態は多彩である。過去の当院の腎生検症例で C3 腎症の定義を満たしうる症例 (C3 が単独または優位に陽性) の臨床像を検討した。【方法】2009 年から 2018 年に当院で腎生検した 830 例のうち, 免疫蛍光抗体法で C3 が最も優位に沈着していた 56 例を抽出した。次に C3 単独群 16 例, IgA 共陽性群 4 例, IgG 共陽性群 15 例, IgM 共陽性群 21 例に分類した。各群について電子顕微鏡で electron dense deposit (EDD) の沈着があったものは各々 4 例, 3 例, 12 例, 7 例であった。各群について既存の腎疾患の典型例と考えられたものを除いた症例を中心に検討した。【結果】C3 単独・EDD 沈着群 4 例には C3 腎症を疑う症例はなかった。IgA 共陽性・EDD 沈着群 3 例中, 1 例は感染関連糸球体腎炎に矛盾ない一過性の腎炎であった。残りの 2 例は IgA 腎症/血管炎であった。IgG 共陽性・EDD 沈着群 12 例中, 既存の腎疾患の典型例と考えられた 10 例を除いた 2 例は感染関連糸球体腎炎と診断されたが症状が遷延していた。IgM 共陽性・EDD 沈着群 7 例中, 既存の腎疾患の典型例と考えられた 4 例を除いた 1 例は C3 腎症疑い, 2 例は巣状分節性糸球体硬化症であった。【考察】特に IgG/IgM 共陽性・EDD 沈着群は潜在的な C3 腎症である可能性があり, 注意深い経過観察が必要と考える。

P-067

当院における抗糸球体基底膜腎炎の予後と死亡に影響する因子の検討

¹手稲徳仁会病院腎臓内科, ²北海道腎病理センター
嶋村 昌之介¹, 前田 卓人¹, 安部 功記¹, 小川 弥生²

【目的・方法】2000年～2019年までに当科で経験した抗糸球体基底膜腎炎(抗GBM腎炎)12例の腎死亡(eGFR 15未満あるいは腎代替療法導入)と全死亡について後方視的に検討した。【結果】男性:10例,女性:2例,平均年齢:60±17歳,初診時sCr 8.5±2.9 mg/dL, MPO-ANCA共陽性:2例, PR3-ANCA共陽性:1例, 肺出血:4例だった。また2例でヘパリン起因性血小板減少症, 1例で自己免疫性肺炎, 1例で全身性エリテマトーデス, 1例で本態性血小板血症を合併した。全例でPSL内服治療(平均初期投与量40±5 mg/日)を行い, PSLパルス療法:10例, 血漿交換療法:8例(平均18回), シクロホスファミド併用:1例だった。6例が入院7日以内に血液透析導入され, 平均追跡期間3.0年で腎死亡:12例, 死亡:3例(全例感染症死)で, 治療後抗体価陰性達成率は未達成率と比べて有意に死亡率が高かった。また2例は生体腎移植施行し移植後再発なく経過している。【結論】抗GBM腎炎の腎予後・生命予後は不良であるが, GBM抗体価陰性化を目標に治療強化することにより生命予後が改善する可能性が示唆された。

P-068

ANCA関連腎炎におけるrenal risk scoreと腎予後の検討

¹秋田大学血液腎臓膠原病内科, ²能代厚生医療センター腎臓リウマチ科, ³由利組合総合病院内科, ⁴秋田赤十字病院腎臓内科, ⁵日本海総合病院腎臓膠原病内科, ⁶中通総合病院腎臓リウマチ科, ⁷立秋田総合病院腎臓内科, ⁸秋田厚生医療センター腎臓内科

齋藤 雅也¹, 齋藤 綾乃¹, 阿部 史人¹, 今泉 ちひろ¹, 加賀一², 澤村 昌人³, 奈良 瑞穂¹, 小澤 政豊¹, 佐藤 隆太⁴, 中山 隆弘⁵, 奥山 慎⁶, 政井 理恵⁷, 大谷 浩⁸, 小松田 敦¹, 高橋 直人¹

【目的】ANCA関連腎炎の腎予後予測として, 2018年に欧州でrenal risk scoreが提唱されており(Kidney Int. 2018; 94: 1177-88), 当科症例での有用性を検証する。【対象・方法】1998年8月から2018年8月までに当科及び関連施設において, 血清学的にANCA陽性, 腎生検で観察糸球体数7個以上かつpauci-immune型壊死性糸球体腎炎と病理診断し, 12か月以上追跡できた86例を対象とした。Renal risk scoreから低・中・高リスクの3群に分類しKaplan-Meier法で腎予後を比較, 腎生検で観察糸球体数7個以上かつpauci-immune型壊死性糸球体腎炎と病理診断し, 12か月以上追跡できた86例を対象とした。Renal risk scoreから低・中・高リスクの3群に分類しKaplan-Meier法で腎予後を比較, 腎生検で観察糸球体数7個以上かつpauci-immune型壊死性糸球体腎炎と病理診断し, 12か月以上追跡できた86例を対象とした。Renal risk scoreから低・中・高リスクの3群に分類しKaplan-Meier法で腎予後を比較, 腎生検で観察糸球体数7個以上かつpauci-immune型壊死性糸球体腎炎と病理診断し, 12か月以上追跡できた86例を対象とした。【結果】Renal risk score分類では低リスク群33例, 中リスク群36例, 高リスク群17例だった。観察期間中央値は33か月で腎死は16例, 3群の腎予後に有意差を認めた(P<0.001)。多変量解析では, 低アルブミン血症(P<0.001)とrenal risk score(P<0.001)が腎死リスク因子であった。【結論】Renal risk scoreによる腎予後予測は本邦でも有用と考えられる。

P-069

当院におけるproliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposit (PGNMID) 5例の治療成績

埼玉医大総合医療センター腎・高血圧内科
羽田野 実, 岩下 山連, 小川 公己, 黒澤 明, 長谷川 元

【背景・目的】PGNMIDの病態生理は不明な点が多く, 腎生検での頻度も約0.2%と希な疾患である。また確立した治療法はなく, 腎予後に関しても不明である。今回当科でPGNMIDと診断した5例に対するステロイドを中心とした免疫抑制薬の治療反応性について検討を行った【方法】2016年1月から2019年12月までに腎生検を行いPGNMIDと診断された5例(男性3人, 女性2人, 年齢中央値62歳)を対象に治療毎のeGFR, 尿蛋白量の推移に関して後ろ向きに解析を行った。治療は全例ステロイドパルス(mPSL 500 mg)とPSL 30 mg/dayで開始した。症例によりシクロホスファミドパルス(IVCY), リツキシマブ(RTX)を追加した【結果】光顕像は全例MPGNであり, 免疫染色による組織型では4例はIgG3-κで, 1例のみIgG3-λであった。治療開始1ヶ月で3例は部分寛解(KDIGOの診断基準を用い, 尿蛋白量0.3-3.5 g/日未満かつ基礎値より50%以上の減少と定義)となり, 6ヶ月で全例部分寛解となった。また経過中にeGFRの著しい低下は見られなかった。但し1例はmPSL投与から1年後に尿蛋白量の増加を認め, IVCY, RTX投与したが, 尿蛋白量は減少せず再度mPSLを投与した【考察・結論】今回の結果からステロイド以外の治療反応性は乏しい事, ステロイド減量と共に疾患活動性が高まる事が示唆された。

P-070

高齢ANCA関連血管炎患者の臨床的特徴

大阪労災病院腎臓内科
今井 淳裕, 森 大輔, 河合 秀亮, 立川 理絵, 岩倉 主, 島田 直幸, 藁田 明希, 芳賀 亮太, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】ANCA関連血管炎(AAV)患者の治療重症度と年齢から決定するが, 近年AAV患者に占める高齢者の割合は上昇傾向にあり予後不良例も多い。【方法】過去10年間に当科にてAAVと診断した49例を対象とした。高齢群(75歳以上)が23例, 若年群(75歳未満)が26例であった。この2群の予後, および高齢群内での予後不良例の特徴について検討した。記述統計量は中央値で表記した。【結果】治療開始時のCRP(高齢:6.7 vs 若年:4.2) mg/dl, 肺病変の有無(35 vs 39)%, eGFR(19 vs 19) ml/min/1.73 m²は両群間に有意差はく。治療開始1年後の時点で腎死(12 vs 13)%, 全死亡(22 vs 4) %であった。次に, 高齢群の中で死亡群5例と生存群18例を比較したところ, 治療開始時のPSL投与量(死亡:0.79 vs 生存:0.71) mg/kg, ステロイドパルス施行率(60 vs 61)%, 免疫抑制剤併用率(0.0 vs 5.6)%, CRP(6.7 vs 7.0) mg/dl, 肺病変の有無(40 vs 33)%, 蛋白尿(1.3 vs 1.2) g/gCrに有意差はなかった。一方, 死亡例ではAlb(2.3 vs 2.6) g/dl, T-Chol(129 vs 145) mg/dl, TG(86 vs 129) mg/dlが低く栄養状態が悪い傾向にあった。【結論】高齢AAV患者では若年群と同様の1年腎予後を得られたが, 特に栄養状態が低下した患者では死亡リスクが高い可能性があり注意が必要である。

P-071

ANCA関連血管炎剖検例の血管炎の評価と生前診断との合致性

東京都健康長寿医療センター
白木 小百合, 板橋 美津世, 松野 志歩, 山中 法子, 山口 靖子, 湯村 和子, 小松 明子, 新井 富生, 武井 卓

【目的】ANCA関連血管炎では病勢判断にしばしば難渋し, 過剰免疫抑制につながる可能性がある。生前評価の正確性について検討する。【方法】2000-19年における剖検の同意がとれたANCA関連血管炎13例(平均76歳)において, 生前と剖検において血管炎の有無を臓器別に評価し比較した。活動性の血管炎は, 生前には4週以内に新規または増悪した血管炎による臓器症状を認めたもの, 剖検診断ではフィブリノイド壊死性血管炎や腎では半月体(線維性除く)を認めたものを診断し, 両者の合致率を評価した。【結果】生前には活動性血管炎はないが剖検で認めたのは, 内分泌系と消化管が31%と最も多く, 泌尿生殖器と肝胆道系が23%, 脳と肺が16%であった。逆に剖検例には活動性血管炎がないが生前にありと評価されたものは肺15%のみであった。死因は感染症が8例と最も多く, うちアスペルギルス感染症を4例に認めた。血管炎死と考えられたのは脳出血2例であった。【まとめ】剖検で活動性血管炎を認めた症例は, 生前評価よりも多臓器に血管炎が及んでおり, 罹病期間1か月以内と発症早期であった。腎は生前評価との不合致率は最も低かったが, 糸球体病変がなく血管病変のみの症例もあり文献的考察も含めて報告する。

P-072

腎硬化症と診断された患者群の一部は本態がTMAである可能性がある

JCHO 仙台病院腎臓疾患臨床研究センター
小助川 英之, 眞田 覚, 佐藤 壽伸, 田熊 淑男

【背景】腎硬化症と診断された患者群が均一な病態であるかは疑問がある。腎硬化症と診断したものの, 軽～中等症の高血圧では説明困難な臨床経過を辿った患者群を病理学的に再検討した。【方法】当院で2015～2017年に腎生検を行い, 当初の診断が腎硬化症であったがその後の腎機能低下が急速であった19例(NScl群)を対象とした。血小板表面抗原であるCD61に対する免疫組織化学染色を追加し, 血管系の血小板栓の有無を検討した。糖尿病性腎症23例(DN), 微小糸球体変化16例(MGA)についても同様に検討した。【結果】NScl群5例(26.3%), DN群5例(21.7%)において, 高度の細動脈変性部分に抗CD61抗体が沈着し, 組織学的TMAと診断した。MGA群ではすべて陰性であった。高NScl群の平均拡張期血圧は75 mmHgで, 68.4%がRAS阻害薬を服用中であった。【考察】近年IgA腎症やループス腎炎などの慢性腎炎においてTMAを合併している頻度が高いことが報告されている。我々の検討した症例群においても, 一部に組織学的TMAの所見が認められた。この病態を腎硬化症の延長として捉えるべきか, もしくは主病態がTMAであるものの, 他の臨床徴候が特色のないものであるために誤って腎硬化症と診断されたものである, という2つの可能性が示唆された。

P-073

当院における後期高齢発症ネフローゼ症候群 33 例の解析

市立豊中病院腎臓内科

竹治 正展, 楠 康生, 池田 夏子, 若林 慶子, 寺元 久美恵, 山本 聡子

【背景・目的】高齢で発症したネフローゼ症候群においては腎生検の実施や治療方針の選択に迷うケースが多く、エビデンスも乏しく、医療者の経験に負うところが大きい。当院における診療内容を分析することで他の施設での参考になることを目的とした。【方法】Case series 研究。2015年1月から2018年12月の4年間の当科入院患者記録より75歳以上(後期高齢者)の初発ネフローゼ患者は33名該当。彼らの背景、診療内容、経過について調査した。【結果】男女比17:16。年齢 82.6 ± 6.1 歳。尿蛋白 11.0 ± 4.9 g/gCr, 血清Alb 2.1 ± 0.5 g/dL。腎生検施行10人の組織診断は膜性腎症5人、微小変化3人、IgA腎症1人、骨髄腫関連1人で、手技に伴う重篤な合併症はなかった。Selectivity index (SI) < 0.2 は11人おり、うち10人で免疫抑制療法を実施し、全例退院時には不完全ないし完全寛解に至っていた(SI ≥ 0.2 では1人のみ免疫抑制実施し不完全寛解II型)。腎生検不実施の23人のうち15人は抗血小板薬服用中か精神面の支障(認知症あるいはうつ)あるいは片腎(機能の含む)が理由であった。【考察】後期高齢者におけるネフローゼ症候群の治療方針決定にはSIが有用な可能性がある。また、若年者には少ない医学的理由で腎生検適応外となることが多いため留意が必要と思われる。

P-074

ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療後の遷延性低ガンマグロブリン血症に対する臨床的・免疫学的検討

¹金沢大学医薬保健研究域医学系小児科, ²富山県立中央病院小児科, ³金沢医療センター小児科清水 正樹¹, 井上 なつみ¹, 伊良部 仁¹, 作村 直人², 高桑 麻衣子³, 山宮 麻里³, 田崎 優子¹, 上野 和之², 横山 忠史¹, 太田 和秀³

【はじめに】ネフローゼ症候群(NS)に対するリツキシマブ(RTX)治療後に、長期にわたって低 γ グロブリン血症が遷延する症例が存在するが、その臨床的特徴、原因は不明である。今回我々はその臨床的特徴を検討し、重症例について免疫学的解析を行った。【対象と方法】対象はRTX治療後12ヶ月以上の経過観察ができた28例(男22例, 女6例)。RTXの投与回数, 併用薬剤, 投与前, 治療6, 12, 18か月後のIgG値とCD19⁺B細胞数, γ グロブリン補充の有無, 感染症合併の有無について検討した。重症例についてはRTX投与前のB細胞サブセットについても解析し、その推移を観察した。【結果】IgG < 300 mg/dLの低IgG血症の有無で、発症年齢, RTX投与前年齢, 投与前回数, 投与前IgG値, CD19⁺B細胞数に差はなかった。 γ グロブリン補充を要した2例において、CD19⁺B細胞中IgD⁺CD27⁺(class switched memory B cell)の割合が長期に渡り低値を示していた。【結語】遷延する低 γ グロブリン血症を合併する患者における特徴的な臨床的特徴は見いだせなかった。原因としてはB細胞の分化障害の存在が示唆された。

P-075

Glomerular tip lesionを伴う膜性腎症の6症例

¹日本医科大学腎臓内科, ²日本医科大学解析人体病理学荒川 裕輔¹, 三井 亜希子¹, 酒井 行直¹, 清水 章², 鶴岡 秀一¹

【背景・目的】膜性腎症(MN)は成人に発症するネフローゼ症候群の20-30%を占める。約30%は自然軽快するが、ときに治療抵抗性で糸球体硬化から慢性腎臓病へと進展する。予後不良因子として男性、50歳以上、GFRの低下があげられ、特に巣状糸球体硬化症(FSGS)病変を認めるMNの長期予後は不良である。FSGSにみられるGlomerular tip lesion (GTL)は他の糸球体疾患にも認められるが、頻度は少なく詳細な検討はない。GTLを伴うMN症例について臨床病理学的な特徴を検証する。【方法】2010年4月~2020年3月の10年間に自施設で施行した腎生検症例のうちMNと診断された180症例中、GTLを伴う6症例を選出し、臨床病理学的特徴を検討した。【結果・考察】全例が男性。年齢は43~70歳。血清Cre値は $0.94 \sim 1.29$ mg/dL。高度の蛋白尿に加え尿潜血が陽性であった。尿の選択性は高く、治療により全ての症例が部分寛解または完全寛解に至った。病理的には膜性病変に加え、糸球体総数の6~20%にGTLを認めた。既報とは異なりEhrenreich-Churgの病期分類では早期(I~II)の症例が多く、間質障害も軽度であった。【結語】GTLを伴うMN症例は、全例がネフローゼ症候群を呈しており、治療反応性は良好で予後良好であった。

P-076

当院における腎アミロイドーシスの検討

¹大分県厚生連鶴見病院, ²大分大学病院内分泌代謝・膠原病・腎臓内科宗像 さやか¹, 木本 美由起¹, 有馬 誠¹, 安森 亮吉¹, 福長 直也², 柴田 洋孝²

【はじめに】アミロイドーシスは生命予後、腎予後ともに不良とされている。予後に関してはアミロイドの血管壁や間質への沈着の程度、腎生検時の血清クレアチニン高値が相関するといわれている。今回、蛋白尿を認め腎生検にて腎アミロイドーシスと診断された21例について検討した。【対象・結果】男性12例・女性9例、腎生検時の平均年齢70.9歳、Cre 1.28, Alb 2.48, Tchol 261。NSを15例、消化管合併例10例、RA関連AAアミロイドーシス6例、HCV関連AAアミロイドーシス1例、ALアミロイドーシス10例(MM2例, MGUS7例, κ 鎖1例)、原発性4例であった。近年ALアミロイドーシスが増加傾向で、より高齢化傾向をみている。予後に関しては、生検時、低アルブミン血症・クレアチニン高値・高齢・消化管合併例で予後不良であった。また、腎不全悪化で透析導入例も維持透析困難例が多かった。組織的には、アミロイドの組織への沈着の強いもので予後不良傾向であった。【考察】高齢者NSの原因としてアミロイドーシスが増加傾向であり、早期発見・早期治療・全身管理で予後改善に繋げたいところである。

P-077

腎生検の腎疾患頻度の周期的変化と感染症動向との関係

獨協医科大学病院腎臓・高血圧内科

石光 晃, 大平 健弘, 永瀬 秋彦, 小野田 翔, 村山 慶樹, 内田 麻友, 海賀 安希子, 横山 翔平, 畠山 沙亜耶, 里中 弘志, 石光 俊彦, 藤乘 嗣泰

【目的】腎炎の発症には免疫、感染症、環境因子、遺伝要因などが関与しているが、腎生検組織診断名の頻度の経年変化から感染症の動向との関連を調べた。【方法】当科の過去25年間の腎生検症例1,163例と東大969例の計2,132例の主な組織診断名の頻度を経年プロットして、感染症の動向と比較した。【結果】発症が急な微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)はすぐに腎生検がなされるため、感染症との関連が分かり易い。MCNSは3年から6年の周期で増加し、ヒトパルボウイルスやムンプスの流行周期と一致した。IgA腎症はかつて腎生検中40%以上と最も多かったが、やや減少傾向にあり、アデノウイルスなどの流行周期と関連性が推測された。ANCA関連腎症は増加傾向にあり、高齢者の溶連菌感染症の増加と一致する。【結論】微小変化型ネフローゼ症候群, IgA腎症, ANCA関連腎症の腎生検組織診断には経年変化がみられ、感染症の動向との関連が示唆された。

P-078

リツキシマブを投与した、ステロイドにて完全寛解に至らないネフローゼ症候群に対する後方視的検討

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

小川 公己, 叶澤 孝一, 安田 邦彦, 小暮 裕太, 佐野 達郎, 原 宏明, 清水 泰輔, 岩下 山連, 小川 智也, 長谷川 元

【背景】成人期発症ネフローゼ症候群(NS)に対するリツキシマブ(RTX)の効果および安全性は、ステロイド依存性NSに対する症例集積研究のみで、ステロイド抵抗性NSに対する検討の報告はない。【方法】2013年6月1日から2019年12月31日の間に当院で「ステロイドおよび免疫抑制薬にて完全寛解(CR)に至らないNS」に対してRTXの投与をおこなった6症例を対象に、初回の治療効果および安全性を検証した。【結果】年齢 49.8 ± 34.5 歳。男性4例, 女性2例。原疾患は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)が2例, 単クローン性IgG沈着型増殖性糸球体腎炎2例, 微小変化1例, 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)1例であった。RTX投与量は 375 mg/m²(最大 500 mg/回)を1~2週間おきに1~4回投与し6か月後に再投与を検討した。RTX投与後のCR例は無く、50%以上尿蛋白が減少した症例が2例(MPGNおよびFSGS)、透析導入が1例(FSGS)であった。初回RTX開始時と投与後1か月後、3か月後との尿蛋白の中央値は $2.95 \rightarrow 1.39 \rightarrow 1.44$ g/gCrと低下傾向にあったが、有意差は無かった。明らかな副作用は認めなかった。【結語】CRに至らないNSに対するRTXの使用は、疾患により尿蛋白を減少させる可能性がある。

P-079

ネフローゼ症候群を呈した原発性膜性腎症における長期の寛解率、再発率の検討

岩手県立中央病院腎臓・リウマチ科

玉懸 直人, 石岡 広崇, 玉山 慶彦, 松浦 佑樹, 伊藤 貞利, 中村 祐貴, 小山 純司, 吉川 和寛, 中屋 来哉, 相馬 淳

【背景】本邦において特発性膜性腎症 (iMN) に対する寛解導入療法はグルココルチコイド (GC) とシクロスポリン (CyA) の併用療法が主流であるが、長期の寛解率、再発率の検討は少ない。【方法】2008年から2018年に当院で診断されたiMN 113名のうちネフローゼ症候群を呈した92名を対象とし、寛解率と再発率およびそれらの予測因子を検討した。寛解は尿蛋白が1.0 g/日未満、再発は1.0 g/日以上と定義した。【結果】対象患者92名の平均年齢は66.3±14.0歳、男性は60名 (65%) で、eGFR、血清 Alb、尿蛋白定量の中央値はそれぞれ64.6 mL/min/1.73 m²、1.99 g/dL、6.62 g/gCreであった。64名 (70%) が寛解に至り、寛解までの期間の中央値は250日 (IQR 140-690)、1年、5年寛解率はそれぞれ62%、88%であった。GC単独群 (9名) で、GCとCyA併用群 (74名) より寛解率が高い傾向にあった。再発は43名 (67%) に認め、初回寛解から再発までの期間の中央値は525日 (IQR 415-1295)、1年、5年再発率はそれぞれ19%、86%であった。再発率はGC単独群で低い傾向にあった。【結論】iMNの寛解導入療法として、多くの症例でGCとCyAの併用療法が行われたが、長期観察における再発率は極めて高かった。尚、10%の患者はGCのみで予後が比較的良好であった。

P-080

当院における膜性腎症における腎予後の検討

大阪労災病院腎臓内科

島田 直幸, 河合 秀亮, 立川 理絵, 岩倉 主人, 今井 淳裕, 藁田 明希, 芳賀 亮太, 森 大輔, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】当院における一次性膜性腎症 (MN) の診断時臨床的背景と腎予後を検討する。【方法】当院で過去18年間に腎生検を行いMNと診断した118例を対象とした。腎生検時に尿蛋白3.5 g/gCr以上の72例のうち1年以内に不完全寛解 (尿蛋白1 g/gCr未満) を達成したR群 (47例)、達成しなかったN群 (25例) に分けて臨床背景を比較した。また腎生検後1年以上追跡できた110例のうち、1年以内に腎イベント発症 (eGFR20%以上増悪) したI群 (22例) と発症しなかったP群 (88例) に分けて比較した。【結果】不完全寛解を達成した群では、Selectivity index (SI) が低い (R 0.14 vs N 0.21, P=0.07) 傾向にあり、ステロイド使用例が多かった (76 vs 40 [%], P<0.01)。また腎イベント発症群では、尿β2MG高値 (I 658 vs P 238 [μg/L], P<0.05) であり、腎病理組織における動脈硬化所見の陽性率が高く (100 vs 56 [%], P<0.001)、高齢 (71 vs 63 [歳], P<0.01) であり、心胸比がより大きかった (48 vs 46 [%], P<0.05)。なお、いずれの群間比較でも、血圧、尿蛋白、糖尿病既往、全節硬化系糸球体割合、分節硬化系糸球体有無、組織学的Stageに差は認めなかった。【結論】腎生検時SI高値は寛解率が低くなり、尿β2MG高値や病理学的動脈硬化所見は腎予後不良である可能性が示唆された。

P-081

難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの治療成績

武蔵野赤十字病院腎臓内科

正田 若菜, 池上 怜花, 小林 伸暉, 坂下 祥太, 久山 環, 安藤 亮一

【背景】近年、難治性ネフローゼ症候群 (NS) に対するリツキシマブ (RTX) の有効性が示され、その使用頻度は増しているものの、まだ十分に症例集積されていない。【目的】難治性NSに対するRTX治療の有効性を検討する。【方法】対象は難治性NSの15例。導入時平均年齢は47±15歳であった。微小変化型 (MC) が12例、膜性腎症 (MN) 2例、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が1例であった。RTX導入前の平均観察期間は72±35か月、平均再発回数は5.9±3.6回であった。全例でステロイドを使用し、13例でシクロスポリン、4例でミゾリピンを併用した。RTXは375 mg/m² (最大500 mg) を初回投与し、B細胞抑制下に6か月毎の追加投与を行った。RTX導入後の寛解、ステロイド・免疫抑制剤減量の程度を検討した。【結果】RTX導入後の平均観察期間は33±13か月、平均投与回数は5±2回であった。導入後の再発は1例で見られた。14例は完全寛解を維持し、4例でステロイド中止が可能だった。副作用は、1例にinfusion reactionを認めた。【考察】難治性NSに対するRTXはステロイドや免疫抑制剤の減量や中止、さらに寛解維持を可能とする有効な治療手段であると考えられた。一方、RTX治療の適正な投与継続期間や長期投与による影響等明らかになっていない課題は多く、今後さらなる検討が必要である。

P-082

膜性腎症における糸球体上皮細胞 (糸球体ポドサイト) 障害 (喪失) の電子顕微鏡観察

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

佐々木 環, 和田 佳久, 内田 篤, 角谷 裕之, 城所 研吾, 長洲 一, 柏原 直樹

【目的】糸球体ポドサイト障害は、基底膜からの剝離、細胞死に至り糸球体から喪失することにより硬化病変形成につながる。今回、電子顕微鏡を使用し、膜性腎症におけるポドサイトの細胞内小器や細胞形態を観察し、喪失に至るまでの形態像を解析した。【方法】2010-18年の膜性腎症 (Churg Stage 1-4期) の腎生検例を対象に、1. 核、ミトコンドリア、小胞体の形態や数、2. リソソームとオートファジー像、3. 細胞形態や細胞骨格線維、4. 内皮細胞やメサンギウム細胞像等の関連について着目し電子顕微鏡で観察した。(川崎医科大学倫理委員会 承認番号3625)。【結果】同一糸球体内においても、ポドサイトはそれぞれ多彩な病変を伴っていた。核は、2核あるいは切れ込みなどの辺縁不整像を、ミトコンドリアは形態異常 (小型化) と数の減少を、小胞体も拡張が目立ち、リソソームの増加、オートファジー像の減少、脂肪滴や空胞の残存が観察された。細胞質の延長に伴い細胞線維の増加が観察され、同部位では糸球体内皮細胞の形態異常が観察された。【結語】膜性腎症におけるポドサイト障害は、核分裂の誘導、細胞内代謝の異常、糸球体内皮細胞とのクロストークが関与している可能性が電子顕微鏡観察から推測された。

P-083

高齢者膜性腎症における悪性腫瘍の検索および免疫抑制治療に関する検討

富山大学第二内科

山崎 秀憲, 小池 勤, 有澤 悠, 村井 紗耶佳, 小林 詩織, 清水 英子, 藤岡 勇人, 清澤 泰午, 掛下 幸太, 絹川 弘一郎

【背景】膜性腎症 (MN) は高齢者ネフローゼ症候群の最も多い原因疾患である。高齢患者に対し悪性腫瘍をどこまで検索するか、免疫抑制治療を積極的に行うべきかしばしば議論となる。【対象・方法】2010-2019年に当院でMNと診断した70歳以上の患者31例 (男性21例、年齢76.6±4.7歳) を対象とし、悪性腫瘍の検索状況や治療及び転帰について後方視的に調べた。【結果】腎生検時、尿蛋白7.1±4.6 g/gCr、血清アルブミン2.4±0.7 g/dL、eGFR 61.9±19.2 mL/min/1.73 m²であった。悪性腫瘍の既往がある患者は10例、悪性腫瘍の検索のために消化管内視鏡検査まで施行した患者は17例、PETまで施行した患者は10例であった。うち消化管内視鏡検査を受けた3例に新規の悪性腫瘍が発見された。悪性腫瘍が否定され、かつ経過観察し得た24例のうち17例 (ネフローゼ症候群15例) に免疫抑制治療がなされた。完全寛解6例、不完全寛解I型4例、不完全寛解II型3例、無効4例で、感染症等の重篤な有害事象はみられなかった。保存的治療のみで寛解した患者は7例であった。【結論】高齢者MNの診療において、悪性腫瘍の検索には可能な限り消化管内視鏡検査を施行し、ネフローゼ症候群を呈する場合は免疫抑制治療を行うのが望ましいと考えられた。

P-084

ステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群のリツキシマブ治療後再発についての検討

東京女子医科大学腎臓内科

中谷 裕子, 森山 能仁, 山口 恵理香, 宮部 陽永, 唐澤 一徳, 新田 孝作

【背景】リツキシマブ治療によるステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群の再発抑制効果が得られているが、近年投与終了後の再発について問題となっている。リツキシマブ投与回数が多いほうが再発を抑制できている可能性が考えられ検討した。【方法】2008年3月から2016年11月の間に当科でリツキシマブ治療を開始したステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群の患者53名を、投与回数4回以下 (≤4群: n=24) と5回以上 (≥5群: n=29) で2群に分け、投与終了から1年半以内の再発に関して比較した。【結果】≤4群と≥5群の開始時の臨床背景について、リツキシマブ開始年齢は≤4群で29.8歳、≥5群で25.9歳 (p=0.0483) と≤4群で有意に高かったが、発症年齢、性別、リツキシマブ投与前の再発回数に差はなかった。リツキシマブ終了から再発までの平均期間は、≤4群で458日、≥5群で517日と≥5群で長期に抑制できた (p=0.0296)。 Kaplan-Meier 曲線における≤4群と≥5群の再発率は、≤4群が41.7%、≥5群が20.7% (log rank: p=0.021) と有意に≥5群で抑制できた。【結語】リツキシマブの投与回数が多いほうが、リツキシマブ治療終了後の再発までの期間を延長し、再発を抑制できる可能性がある。さらに若干の検討と考察を加え報告する。

P-085

組織学的 PLA2R 陽性、陰性膜性腎症の臨床病理学的検討

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²東京女子医科大学病院病理学
川嶋 萌¹, 佐藤 尚代¹, 眞部 俊¹, 片岡 浩史¹, 種田 積
子², 森山 能仁¹, 望月 俊雄¹, 新田 孝作¹

【背景】膜性腎症 (MN) は近年の PLA2R, THSDA7A の発見で分類が変更されつつある。本邦では海外と比較し、特発性膜性腎症 (iMN) における組織学的 PLA2R の陽性率が半数と低い。今回私たちは当院での膜性腎症における PLA2R 陽性例・陰性例での臨床的ならびに病理学的特徴を検討することとした。【対象・方法】16 歳以上の腎生検例中 MN 所見を 42 例に認め、他腎炎の合併を除外し、37 例を対象とした。組織学的 PLA2R, THSDA7A の有無と臨床病理学的所見について後ろ向きに検討した。【結果】PLA2R は iMN 11 例 (55%), 二次性 MN 1 例 (10%), ループス腎炎 1 例 (14%) で陽性であり、THSDA7A 全例で陰性であった。iMN のうち、PLA2R 陽性例 (11 例) と陰性例 (9 例) について比較検討したところ、性別: 男性 4 例 (63.6%), 3 例 (33.3%), 年齢 (中央値): 70 歳, 65 歳, eGFR (ml/min/1.73 m²): 56.4, 69.6, 尿蛋白 (g/gCre): 5.81, 5.26 であり、有意差は認めなかった。Churg 分類と IgG サブクラスに有意差はなく、PLA2R 陽性例の 60% で糸球体のフィブリノゲン陽性所見を認めたが、PLA2R 陰性例では 0% (p=0.0014) であった。さらにフィブリノゲン陽性例は IgG4 サブクラス優位であり、血清 D-dimer 高値であった。【結語】組織学的 PLA2R 陽性 iMN は糸球体の Fibrinogen 陽性例が多く、Fibrinogen 陽性例は血液凝固系との関連が示唆された。

P-086

膜性腎症の短期治療成績に対する予後予測因子の臨床的検討

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
岩下 山連, 高柳 佳織, 山崎 舞子, 青柳 麻衣, 清水 泰
輔, 長谷川 元

【背景】膜性腎症は中長期的な経過で進行し、高齢者に多く発症するため、免疫抑制薬は短期間での効果的な使用が望まれる。そのため、当院の膜性腎症患者において短期間での治療成績を用い、予後予測因子について検討した。【方法】対象は 2009 年 4 月から 2017 年 12 月の間に当院で腎生検を行い、膜性腎症と診断された患者 66 例。ステロイド及び免疫抑制薬の投与開始より 1 ヶ月後の蛋白尿の減少率を評価項目とした。50%蛋白尿減少率において高反応群と低反応群を設定し、解析を行った。また、各種 IF 染色結果 (IgG, A, M, C3, IgG subclass, PLA2R, THSD7A) の染色強度を数値化し、検討を行った。【結果】対象は 66 例 (高反応群 39 例, 低反応群 27 例) で、年齢 66.4 ± 11.7 歳, eGFR 63.9 ± 18.7 ml/min, 尿蛋白量 7.05 ± 5.45 g/gCr であった。2 群間比較 (高反応 vs 低反応) で、治療開始時の eGFR (70.5 vs 60.4 ml/min, p=0.087) に差はなかったが、尿蛋白量 (6.95 vs 3.86 g/gCr, p=0.003) と血尿 (1 vs 0, p=0.036) が高反応群で高値であった。IgG3 の染色強度 (0 vs 0.5, p=0.049) と PLA2R と IgG4 の染色強度比 (PLA2R/IgG4: 0.58 vs 1.00, p=0.029) は低反応群で高値であった。【考察】治療開始時の蛋白尿及び血尿が高値な場合は治療反応性が高く、一方 IF で IgG3 の染色性と PLA2R/IgG4 が高い場合は治療反応性に乏しい可能性が考えられた。

P-087

Predictive factors for remission in patients with membranous glomerulonephritis

Department of Nephrology, Japanese Red Cross Otsu Hospital, Shiga, Japan
Erina Ono, Ryo Konishi, Takuya Morinishi, Koji Takaori, Sayako Maeda

Background: Membranous glomerulonephritis (MGN) cause nephrotic syndrome and its prognostic factors have been reported. However, the result of early proteinuria detection and pathological findings on prognosis remains unknown. Methods: We analyzed patients who were diagnosed with idiopathic or secondary MGN based on renal biopsy results at the Japanese Red Cross Otsu Hospital from 2008 through 2018. We retrospectively compared patients' clinical backgrounds, including blood tests, urine tests, and renal biopsy findings of patients in remission, defined as proteinuria of <0.3 g/gCr within a year from renal biopsy, and those not in remission. Renal function and proteinuria within a year of renal biopsy were prospectively analyzed. Results: We analyzed 25 patients with similar clinical backgrounds and the rate of idiopathic MGN between two groups: serum creatinine levels, eGFR, proteinuria, and hematuria were also similar for both groups. Pathological findings revealed that the rates of global sclerosis and endothelial cell swelling or subendothelial edema were significantly lower in patients who were in remission than not in remission. There were no significant differences in the other findings. Interestingly, the proteinuria reduction in patients 1 month after renal biopsy significantly positively correlated with proteinuria reduction 6 months after renal biopsy, which also significantly positively correlated with the reduction 12 months after renal biopsy. Conclusions: Endothelial cell injury may predict remission of MGN. Positive correlation between early proteinuria reduction and the reduction within a year was observed. These results may be clinically useful for treatment of patients with MGN.

P-088

偽性副甲状腺機能低下症疾患特異的 iPS 細胞由来尿管細胞への PTH 負荷におけるリン酸および cAMP の反応の検討

日本大学腎臓高血圧内分泌内科
中村 吉宏, 福田 昇, 常見 明子, Chen Lan, 田中 翔, 畑
中 善成, 阿部 雅紀

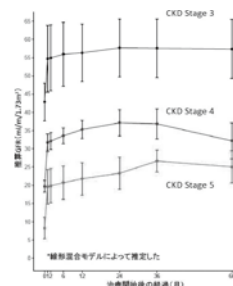
【目的】偽性副甲状腺機能低下症患者の末梢血単核球細胞から樹立した疾患特異的 iPS 細胞を尿管細胞へ分化誘導し、PTH 負荷による機能解析を検討した。【方法】iPS 細胞 201B7 株からマトリゲルで BMP2, BMP7, アクチビン, レチノイン酸にて尿管細胞へ分化誘導した。21 種の尿管細胞 mRNA 発現を RT-PCR で評価した。近位尿管細胞 (RPTEC) に 32 P-Phosphorus を前処置し、PTH 10-100 μM を添加、培養液中の cAMP, Phosphorus の取込を評価した。偽性副甲状腺機能低下症患者の末梢血単核球細胞から iPS 細胞を樹立、尿管細胞への分化誘導を行い、アクアポリン 1, Nanog, Sox2 mRNA の発現を RT-PCR で評価した。【結果】iPS 細胞から 21 日間で尿管細胞へ誘導出来、21 種の尿管細胞マーカー mRNA 発現を確認した。PTH 添加の有無にて、32P-Phosphorus の取り込み、cAMP 産生の差異がみられた。また、偽性副甲状腺機能低下症患者の末梢血単核球細胞から尿管細胞への分化に成功した。【結論】PTH 添加の有無でのリン酸の取り込み、cAMP 産生の変化の結果をもとに、偽性副甲状腺機能低下症患者疾患特異的 iPS 細胞から分化誘導した尿管細胞を用いて検討することで新たな診断法の確立が期待できる。

P-089

IgG4 関連 TIN の腎生検による診断率と長期腎予後の検討

¹藤田医科大学腎臓内科, ²藤田医科大学看護学科, ³名古屋大学
腎臓内科
新居 春菜¹, 尾形 宗士郎², 尾関 貴哉³, 林 宏樹¹, 高橋 和
男¹, 小出 滋久¹, 坪井 直毅¹, 丸山 彰一³, 稲熊 大城¹, 長
谷川 みどり¹, 湯澤 由紀夫¹

【目的】IgG4 関連 TIN の正診断率の変化、CKD stage 別の長期腎予後を明らかにする。【対象と方法】2003-2014 年の本学、名大、名大関連施設における腎生検例を対象とした後ろ向きコホート研究。2003-2008 年 (前期) と 2009-2014 年 (後期) の生検時正診断率の変化、および治療から 5 年の eGFR 推移と CKD stage の関連を統計学的に検討した。【結果】6977 例中、本症は 24 例、69 ± 10 歳, eGFR 26 ± 7 ml/min/1.73 m² で、全例 PSL (37 ± 9 mg/日) が投与され、6.6 ± 2.8 年観察した。正診断率は前期: 14.3%, 後期: 100% と上昇 (真陽性率比: 9.16, 95% CI: 1.18-71.0, P=0.034)。eGFR は治療開始後 2 ヶ月間上昇し、その後維持された。【考察】疾患概念普及に伴い早期診断が得られた。eGFR 低下例は治療に不可逆な線維化の進行が想定され、eGFR 低下前の早期介入が望ましい。



P-090

尿管細胞・間質障害の評価における尿管細胞・集合管機能試験の有用性についての検討

¹公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院, ²京都華頂大学
垣田 浩子¹, 麻生 芽亜¹, 小倉 早奈恵¹, 林 綾乃¹, 櫻木
実¹, 森田 元¹, 遠藤 知美¹, 鈴木 洋行¹, 武曾 恵理², 塚本
達雄¹

尿管細胞間質障害は尿所見異常があらわれにくい。尿中 NAG や β₂MG の上昇、蛋白尿、血中尿酸値の低下などは尿管細胞機能異常を示唆するが、異常を伴わない症例も存在する。尿中 NAG, 尿中 β₂MG, Fishberg 濃縮試験, pheolsulfonphthalein (PSP) 試験が尿管細胞・間質障害をどれだけ検出できるか検討した。【対象】当院の腎生検データベースで 2001 年 3 月~2019 年 11 月に腎生検した 2183 人中、間質性腎炎または尿管細胞間質性腎炎と診断された 123 人を対象とした。【方法】NAG > 12 IU/day, β₂MG > 150 μg/L を異常 (陽性)、濃縮試験では尿浸透圧 < 750 mOsm/kg を濃縮障害 (陽性)、PSP 試験では 15 分値 < 25% を排泄障害 (陽性) とした。【結果】NAG は 92 人で測定され、陽性率は 34.8%, β₂MG は 84 人で測定され、陽性率 82.1%, PSP は 80 例で測定、陽性率 78.8%, 濃縮試験は 42 人で測定、陽性率 76.2% であった。NAG の陽性率は 1/3 程度と低く、β₂MG, PSP 試験、濃縮試験はほぼ同等の陽性率と考えられたが β₂MG が高い傾向にあった。β₂MG は正常であっても PSP 試験、濃縮試験で 6 人が陽性であった。【結論】尿管細胞間質障害を臨床的に診断するには、尿中 NAG, β₂MG に加えて、PSP 試験、濃縮試験を組み合わせると診断率があがると考えられた。

P-091

肉芽腫性間質性腎炎の臨床的検討

東京都立多摩総合医療センター

吉田 駿, 松永 優里恵, 高桑 章太郎, 飯田 禎人, 土岐 徳義, 九鬼 隆家, 紀平 裕美, 羽田 学, 西尾 康英

【背景】尿管間質に肉芽腫を認めることで診断がなされる肉芽腫性間質性腎炎(以下,GIN)は腎生検症例のうち0.9%程度で認められ,原因は薬剤やサルコイドーシス,感染症など多岐にわたる。治療は原疾患に準ずるとされるが,GINにおける臨床的特徴に関する報告は少なく,肉芽腫の存在と尿管間質性腎炎(以下,TIN)の治療反応や腎予後の違いについて明らかにされていない。【目的・方法】2008年から2019年までに当院で施行された腎生検で診断され治療が行われた尿管間質性腎炎を電子カルテ情報より抽出し,GIN(肉芽腫を認める)症例の臨床的特徴を検討した。また,治療が行われたGIN症例と肉芽腫を認めないTIN症例の腎予後(血清Cr値の変化等)を比較した。【結果】対象のTIN症例は26例であり,10例に肉芽腫形成を認めた。全て非乾酪性肉芽腫であり,原因として薬剤性が最多(6例)であった。中央値で年齢57.5歳,全例ステロイド治療が行われ,プレドニゾロン初期投与量は50mg/日,治療開始時の血清Crは2.55mg/dLであった。またGIN症例は治療開始後8週間,12週間時点で血清Cr値はより改善していた($p=0.01, 0.049$)。【考察・結論】症例数が少なく結論づける事は難しいが,肉芽腫性間質性腎炎では積極的な治療介入が検討されるべきである。

P-092

尿中成分分析装置を用いた非細菌性膿尿における薬剤性間質性腎障害発見の可能性について

¹東京都立多摩総合医療センター, ²シスメックス学術情報部古橋 健太¹, 松永 優里恵¹, 吉田 駿¹, 飯田 禎人¹, 高桑 章太郎¹, 土岐 徳義¹, 紀平 裕美¹, 羽田 学¹, 西尾 康英¹, 小林 秀行²

【背景と目的】薬剤性腎障害の原因としてプロトンポンプ阻害薬(PPI)が注目されているがその発生率と背景要因は不明である。腎機能低下を生じる前の早期診断が望まれる。フローサイトメトリーによる全自動尿中有形成成分分析装置UF-5000を用いた検尿検査による薬剤性腎障害のスクリーニングについて検討した。【方法】当院検査室で1月間に提出された外来患者の尿検体1981検体をUF5000で測定し,膿尿を呈した症例のうち妊婦を除いた323例を対象に,非細菌性膿尿と細菌性膿尿を細菌数100個/μlで区分し,PPIおよび他被疑薬(NSAID 抗凝薬 タクロリムス,シクロスポリン,利尿薬)との併用の有無を検討した。【結果】膿尿症例323例中,非細菌性膿尿が40例,細菌性膿尿が283例であり,PPIは124名38.4%に投与されていた。PPI投与による非細菌性膿尿のオッズ比は0.65で関連はみられなかったが,PPIと他被疑薬の併用例が124例中68例あり非細菌性膿尿患者において被疑薬投与の割合がオッズ比5.4と高かった。【考察と結論】PPIによる腎障害は他薬剤との併用によりリスクが高まる可能性が示唆された。

P-093

腎機能低下2型糖尿病患者でのカナグリフロジンの安全性及び有効性:特定使用成績調査SAPHIRE中間報告第3報

田辺三菱製薬株式会社育薬本部

佐々木 一代, 森 和美, 中村 秀和, 濱田 小梅

【目的】国内2型糖尿病患者1万例を対象としたカナグリフロジンの特定使用成績調査SAPHIREの中間集計を行い,腎機能低下例での本剤の安全性及び投与2年までの有効性について検討した。【方法】2019年3月までの調査票収集症例について,本剤投与開始時点の腎機能をCKD重症度分類のeGFR区分にて分類し,副作用発現状況,腎機能及び血糖コントロール等を評価した。本調査はGPSPに準拠して実施した。【結果】各eGFR区分での副作用の発現割合は,G1:8.41%(233/2,772例),G2:9.85%(535/5,431例),G3a:11.31%(134/1,185例),G3b:16.99%(52/306例),G4:16.67%(9/54例),G5:16.67%(1/6例)であった。重篤な副作用の発現割合は,G1:0.69%(19/2,772例),G2:1.31%(71/5,431例),G3a:2.11%(25/1,185例),G3b:3.92%(12/306例),G4:7.41%(4/54例)であり,G5では認められなかった。eGFRの平均値は,G1およびG2では投与初期に低下が認められたがその後の低下はなく,G3a-G4では投与2年時まで明らかな低下は認められなかった。投与前値で調整した投与2年時のHbA1c変化量の最小二乗平均値は,G1:-0.74%(1,488例),G2:-0.73%(3,003例),G3a:-0.72%(638例),G3b:-0.69%(153例),G4:-0.59%(15例)であった。

P-094

糖尿病透析患者におけるグリコアルブミンの認知度の年次推移

¹東京医科大学八王子医療センター糖尿病・内分泌・代謝内科, ²三愛記念病院, ³三愛記念市原クリニック, ⁴三愛記念そが病院 大野 敦¹, 粟根 尚子¹, 入江 康文², 大竹 喜雄³, 林 春幸⁴, 松下 隆哉¹

【目的】2003年よりHbA1cに代わりグリコアルブミン(GA)を月1回測定している同一医療法人3施設で,血液透析中の糖尿病患者(DH)におけるGAの認知度を2005,2012,2019年にアンケート調査したので,その結果の年次推移を検討した。【方法】2005,12,19年にDH179名,210名,229名にアンケートを依頼し,145名,159名,125名の有効回答を得た。さらに同時期に測定したGA値を解析に利用した。【結果】2005,12,19年のGAの認知率は33.1%,37.7%,41.6%と上昇傾向を認め,今回はじめて知った回答者は46.2%,43.4%,34.4%と減少したが,測定意義の適切な回答率は5.5%,4.4%,4.8%と5%前後に留まった。最近のGAの自己申告値で6群に分けて,各群のGAの実測値の平均値を求めたがほぼ一致していた。一方血糖コントロール状況に対する2005,12年の自己評価は甘かった。現在の血糖コントロール状況より,糖尿病の治療方針の件で内科への定期受診の必要性を感じている群は少ない群よりも,GAの平均値は2005年が高値傾向,2012年は有意な高値を示したが,2019年は有意差を認めなかった。【結論】DHにおけるGAの認知度は経年的に上昇していたが,測定意義の理解度は低いままで,今後更なる啓発活動が必要である。

P-095

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) 阻害薬は血清尿酸値を低下させる

¹浜松医科大学第一内科, ²浜松医科大学血液浄化療法部, ³浜松医科大学第二内科大橋 温¹, 青木 太郎¹, 松山 貴司¹, 石垣 さやか², 磯部 伸介¹, 橋本 卓也³, 藤倉 知行¹, 釣谷 大輔³, 森田 浩³, 加藤 明彦², 安田 日出夫¹

【目的】SGLT-2阻害薬(S薬)は,糖尿病性腎臓病(DKD)患者に対し,血糖低下を含む多数の効果で腎臓障害を抑制するが詳細は不明で,効果と機序の解明を目的とした。【方法】(対象)当院外来で新規にS薬を開始したDKD患者24名(性別:男性14/女性10,病期:1期:9/2期:9/3期:6),年齢:63.7±12.7歳,体重:71.0±12.8kg, BMI 27.1±4.2kg/m², HbA1c 8.32±1.22%, eGFR:64.0±25.0ml/min/1.73m²。【方法】S薬投与前と薬剤変更をしない6ヶ月後の臨床パラメーターを比較した。S薬投与前後の変化率も検討した。【結果】(1)BMI, 血圧, HbA1c, eGFR, LDL-choにS薬投与前後で有意な変化はなかった。(2)体重と血清尿酸値は, S薬投与後に有意に低下した。(尿酸:前:6.12±1.39mg/dl vs. 後:5.18±1.13, $p<0.01$) (3)血清尿酸値の変化率と臨床パラメーターの変化率の相関では, eGFRの変化率と負の相関を認めたのみだった。(4)S薬投与でeGFRの上昇した患者と低下した患者の血清尿酸値の変化率に有意差はなかった。(5)血清尿酸値の変化率と尿中尿酸排泄率の変化率に有意な相関はなかった。【結論】S薬は血清尿酸値を低下させる。その機序にeGFR上昇が関与したがそれだけでなく,尿中尿酸排泄増加以外の可能性が示唆された。

P-096

2型糖尿病患者におけるルセオグリフロジンの腎保護効果は基礎の腎機能により異なる

江戸川病院糖尿病・代謝・腎臓内科

近藤 治朗, 松本 涼子, 伊藤 裕之, 草野 英司, 井筒 琢磨, 西尾 真也, 安徳 進一, 山崎 知子, 森 俊子, 当金 美智子

【目的】2型糖尿病患者の治療に際し, SGLT2阻害薬は腎保護に働くことが報告されている。過去の検討で, SGLT2阻害薬の尿蛋白減少効果や血圧低下作用は, 腎機能が温存された例や非高齢者で優れており, 同薬の腎への作用は対象によって異なる可能性があった。今回, 基礎の腎機能別に2型糖尿病におけるルセオグリフロジン投与前後1年間の腎保護効果を評価した。【方法】ルセオグリフロジンの処方を受けた2型糖尿病患者104例を解析対象とし, eGFR高値群(n=29, eGFR>90ml/分/1.73m²), 正常群(n=62, 90>eGFR>60), 低値群(n=13, eGFR<60)の3群で処方前後1年間の経過を解析した。【結果】解析対象(男性:76%, 56±10歳, BMI:28.7±4.6kg/m², HbA1c:8.2±1.1%)のうち, HbA1c, 体重, 血圧は高値群, 正常群で有意に低下したが, 低値群での変化は軽度であった。尿蛋白はいずれの群においても改善した。ルセオグリフロジン開始前のeGFRの変化率(ml/分/m²/月)は, 高値群で0.07, 正常群で-0.13, 低下群で-0.43であったが, 開始後1年の段階では, -0.17, -0.07, 0.23となり, 正常群と低下群で改善が認められた。【結論】腎障害を示す2型糖尿病において, ルセオグリフロジンは腎保護に働くと考えられる。

P-097

剖検腎における高齢 DKD 患者の糸球体病変の検討

¹東京都健康長寿医療センター腎臓内科, ²東京都健康長寿医療センター病理診断科

湯村 和子¹, 山口 靖子¹, 山中 法子¹, 松野 志歩¹, 新井 富士², 板橋 美津世¹, 武井 卓¹

【背景】近年, 糖尿病 (DM) による腎障害の概念が変わり, 糖尿病性腎臓病 (DKD) と呼ばれるようになっていく。【方法】2014-8 年に剖検した 65 歳以上の 68 例 (平均 81 歳) を対象とした。DM のうち DKD で蛋白尿陰性 (A 群 18 例), 蛋白尿陽性 (B 群 20 例), DKD なし (C 群 8 例) 及び対照として DM なし (D 群 22 例) の 4 群に分け臨床病理学的検討を行った。糸球体病変は, びまん性を 4 段階 (0, 0.5, 1, 2), 全節硬化を 3 段階 (0, 1, 2) に, 滲出性, 結節性, メサンギウム融解, 門部小血管増生, 分節硬化を有無で評価した。【結果】びまん性病変は 61.8% (Grade 2 は 13.2%), 滲出性病変 10.3%, 結節性病変 14.7%, メサンギウム融解 4.4%, 門部小血管増生 22.1% であった。DKD でこれらの病変がみられない症例を 9 例に (感度 76%), 一方, 非 DKD の 15 例でこれらの病変がみられた (特異度 50%)。DKD で上記病変のみられない 9 例では全節硬化及び分節硬化が認められた。B 群は A 群と比較し, びまん性病変 ($p < 0.01$), 滲出性病変 ($p < 0.05$), 結節性病変 ($p < 0.01$) 及びメサンギウム融解 ($p < 0.05$) が有意に認められた。びまん性病変の Grade, 滲出性病変は DM 歴と有意に関係し, 門部小血管増生はさらに高血圧, 加齢とも関係していた。【結論】病理学的な検証を加えることで DM, 高血圧, 加齢の要素が捉えられ DKD の概念がより明らかとなる。

P-098

糖尿病性腎症における貧血ならびに間質線維化・尿管管萎縮と腎・生命予後との関連

金沢大学附属病院腎臓内科

清水 美保, 北島 信治, 遠山 直志, 原 章規, 岩田 恭宜, 坂井 宣彦, 和田 隆志

【目的】糖尿病性腎症において, 貧血ならびに腎間質線維化・尿管管萎縮 (IFTA) と腎・生命予後との関連を検討した。【方法】糖尿病性腎症合併を腎生検診断された 2 型糖尿病 233 例を対象とした。腎生検時のヘモグロビン (Hb) 値は 3 分位, IFTA は軽度例 (腎組織の 25% 未満) と高度例 (25% 以上) に分類し, 腎複合イベント発症 (推算 GFR の 50% 低下, 透析導入) および総死亡を評価した。【結果】平均観察期間は 8.6 年 (中央値 6.7 年, 最長 32.4 年) であった。腎複合イベント発症を 119 例, 総死亡を 42 例に認めた。腎複合イベント発症率は, IFTA 軽度例では Hb 低位群, IFTA 高度例では Hb 低位群・中位群で, 高位群と比較し高率であった。IFTA 軽度例の Hb 高位群を対照とした腎複合イベント発症リスクも, IFTA 軽度例では Hb 低位群, IFTA 高度例では Hb 低位群・中位群で増加を認めた。総死亡発症率は, IFTA 軽度例では Hb 値の群間差を認めなかったが, IFTA 高度例では Hb 低位群・中位群で高位群と比較し高率であった。IFTA 軽度例の Hb 高位群を対照とした総死亡発症リスクは, IFTA 軽度例では増加を認めなかったが, IFTA 高度例では Hb 低位群で増加を認めた。【結論】糖尿病性腎症において Hb 低値が腎・生命予後に及ぼす影響に, IFTA の進展が関連することが示された。

P-099

糖尿病性腎症における endo-sulfatase1 (Sulf1) の腎保護作用の検討

¹京都府立医科大学附属病院病理診断科, ²筑波大学医学医療系分子神経生物学, ³京都府立医科大学附属病院移植・一般外科
高島 康利¹, 榎 和子², 原田 俊平³, 磯島 喜孝¹, 西村 綾子¹, 森永 友紀子¹, 宮川 文¹, 牛込 秀隆³, 小西 英一¹

【背景】我々は糖尿病性腎症 (DN) モデルマウスの細胞外基質であるヘパラン硫酸の 6 位の硫酸基を脱硫酸化する Sulf1 発現が上昇した場合に, 成長因子シグナル伝達機構の破綻を抑制し Sulf1 が腎保護作用を示すことを報告している。さらにヒト DN での Sulf1 の役割を解明し診断と治療に有用な新規分子となり得るかを検討した。【方法】2019 年に当院で腎生検をうけた腎移植 recipient で腎機能廃絶の原因が DN で術後に当院で血糖管理を継続し, 移植に伴う拒絶反応を認めない症例を対象とした。生検時の血糖管理状況をもとに管理良好群 ($n=8$) [HbA1c: 6.5 ± 0.6 , 随時尿蛋白: 0.19 ± 0.06 g/gCre] と管理不良群 ($n=4$) [HbA1c: 8.9 ± 1.0 , 随時尿蛋白: 0.42 ± 0.20 g/gCre] に分け免疫組織化学的に Sulf1 の局在と染色強度 [score: 0-3] を検討した。【結果】管理不良群と比較して管理良好群では尿管管の Sulf1 染色強度が有意に高く [管理良好群 (score: 2 ± 0.7) v.s. 管理不良群 (score: 1 ± 0.0), $p=0.03$], その染色範囲はポドサイトに及んでいた。【結論】DN 増悪に伴い Sulf1 発現が低下しており, ヒトにおいても Sulf1 が腎保護作用を発揮している可能性があり, 診断や治療の新規標的分子となりえる。

P-100

糖尿病性腎臓病における尿中バイオマーカーと病理所見, 腎予後の検討

京都大学医学部附属病院腎臓内科

河合 悠里子, 石井 輝, 横井 秀基, 松原 雄, 柳田 素子

【緒言】近年糖尿病性腎臓病 (DKD) における尿中バイオマーカーの意義が注目されているが, 病理所見や腎予後との関連は十分に検討されていない。

【対象と方法】2012 年 10 月~2018 年 1 月までに腎生検で DKD と診断された 10 例について, 腎生検時の尿中 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)・L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) 排泄量と腎病理所見及び腎生検より 2 年後の腎イベント (透析導入, Cr 倍化, eGFR50% 以上の減少) との関連を検討した。【結果】年齢は 60.0 ± 15.0 歳, 全例 2 型糖尿病で, 診断より腎生検まで 11.9 ± 8.6 年であり, 8 例に網膜症を認めた。腎生検時 Cr 1.6 ± 0.6 mg/dL, eGFR 41.9 ± 25.8 ml/min/1.73 m², 随時尿蛋白 5.2 ± 3.7 g/gCr, HbA1c $6.6 \pm 0.9\%$, 収縮期血圧 139 ± 14.0 mmHg であった。尿中 NGAL 排泄量の中央値 ($51 \mu\text{g/gCr}$) で二群に分けると, 腎イベントは高値群 ($n=5$) で 4 例, 低値群 ($n=5$) で 1 例と高値群で多く, 高値群では尿中 L-FABP 排泄量も多かった。両群の病理所見では尿管管間質病変の程度に明確な差は認めず, 全節硬化の割合が高値群で多い傾向にあった。また高値群で随時尿蛋白が有意に多かった。【考察】DKD では尿中 NGAL や L-FABP 高値群で腎予後が悪い傾向を認めた。これらのバイオマーカーは診断から時間の経過した DKD 症例においても病理所見と共に有用な腎予後予測因子となり得ると考えられた。

P-101

進行性糖尿病性腎臓病 (DKD) に対する SGLT2 阻害薬の長期投与の効果

¹佐野厚生総合病院腎臓内科, ²慶應義塾大学病院

渡部 統¹, 鳥光 拓人², 浦井 秀徳¹, 野島 淳¹, 丸山 博¹, 村上 円人¹

【目的】DKD 3 期, 4 期における SGLT2 阻害薬の腎保護作用を評価するために 4 年間の全例後ろ向き調査を第 3 報として報告する。【対象と方法】対象は DKD 13 例 (68.8 ± 4.6 歳, eGFR 28.6 ± 11.0 (ml/min/1.73 m²), 尿蛋白 2.9 ± 2.0 (g/gCre)。観察期間: 2015 年 6 月から 2019 年 12 月, SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン 10 mg, イプラグリフロジン 25 mg), ARB 併用 (11 例)。投与後 4 年の eGFR と尿蛋白の変化を一元配置分散分析法にて投与前 1 年と比較。【結果】尿蛋白は投与前と比較して投与後 6M 及び 24M で有意に減少 ($p < 0.05$)。eGFR の平均は 1 年 25.4 ± 10.5 , 2 年 23.2 ± 8.0 , 3 年 21.7 ± 7.9 , 4 年 20.6 ± 8.9 。eGFR 年間減少量は, 投与前 1 年 5.5 ± 4.2 , 1 年 3.2 ± 2.6 , 2 年 2.3 ± 4.7 , 3 年 1.5 ± 2.9 ($p=0.0151$), 4 年 1.0 ± 3.1 ($p=0.0085$) となった。全例で有害事象を認めず透析導入例は 1 例であった。【考察】一般に DKD の eGFR は直線的に低下することを考慮すると, 今回の結果は eGFR が 30 未満になっても SGLT2 阻害薬は有効かつ安全に eGFR の低下を抑制したことを示唆した。本薬の腎保護作用は長期で有意になるため DKD の早期から開始し長期間投与することが透析導入阻止のために重要と考えられた。

P-102

糖尿病性腎症における SGLT2 阻害薬の貧血改善効果

日本大学内科学系腎臓病高血圧内分泌内科学分野

丸山 高史, 高島 弘至, 小野 秀隆, 阿部 雅紀

【目的】SGLT2 阻害薬は腎機能改善効果だけでなく貧血改善効果についての報告も散見されるが, しかしその機序は不明である。今回その貧血改善効果を検討した。【方法】糖尿病性腎症患者で Hb < 12.5 g/dL, eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²かつアルブミン尿 (UACR 30~3000 mg/gCr) を満たす 9 例に, カナグリフロジン 100 mg/day を投与し 12 週間観察した。腎機能, 血清エリスロポエチン (EPO), RBC, Hb, Ht, 網状赤血球を 2 週毎に測定した。TSAT, フェリチン, 葉酸, VitB₁₂ を 4 週毎に測定した。【結果】Hb 値は 12.0 ± 0.7 g/dL から 12 週後に 12.8 ± 1.0 g/dL へ有意に上昇した。網状赤血球は 2 週目のみ有意な上昇を認めた。血清 EPO 濃度は 2 週目から有意な上昇を認め 4 週目まで持続した。血清 EPO 濃度は各測定 2 週後の Hb 値との間に有意な正相関が認められた。TSAT に変化はなかったが, フェリチン値は 8 週目から有意な低下を認めた。GFR は 2~4 週目に一過性の低下を認めたが 6 週目にはベースライン値に回復していた。【結論】SGLT2 阻害薬による赤血球造血改善の機序として鉄の利用促進と EPO を介した機序が示唆された。

P-103

糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者への sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬の長期使用の検討

NTT 東日本関東病院

並河 明雄, 川村 万里子, 一色 玲, 高橋 紘子, 古殿 孝高, 渋谷 祐子

【目的】DKD 患者への SGLT2 阻害薬の有効性が大規模研究によって示されている。当科における SGLT2 阻害薬投与中の DKD 患者について長期使用効果を検討した。【方法】DKD 患者 17 名 (CKD G2 6 例, G3a 3 例, G3b 1 例, G4 4 例 G5 3 例) に SGLT2 阻害薬を投与し, 体重, 家庭血圧, 外来血圧, eGFR 値, 尿蛋白量, HbA1c 値の変化を検討した。【結果】対象患者は男性 16 例, 女性 1 例, 年齢 57.5 ± 9.8 歳, BMI 28.3 ± 6.2 kg/m², 観察期間 18.4 ± 5.7 ヶ月 (最長 29 ヶ月)。投与前後の変化 (前 vs 後) は体重 84.3 ± 22.0 vs 84.1 ± 22.7 kg ($p=0.87$), 家庭収縮期血圧 (sBP) 136.1 ± 10.0 vs 136.1 ± 7.0 (p=0.99), 家庭拡張期血圧 (dBP) 82.2 ± 6.5 vs 77.1 ± 9.1 mmHg ($p=0.03$), 外来 sBP 137.2 ± 17.9 vs 141.1 ± 6.8 mmHg ($p=0.53$), 外来 dBP 82.1 ± 13.4 vs 81.1 ± 10.1 mmHg ($p=0.82$), eGFR 45.7 ± 27.3 vs 40.9 ± 31.0 ml/min/1.73 m² ($p=0.01$), 尿蛋白 2.1 ± 2.6 vs 1.9 ± 2.8 g/gCr ($p=0.46$), HbA1c 8.0 ± 1.1 (p=0.99), 家庭拡張期血圧 (dBP) 82.2 ± 6.5 vs 77.1 ± 9.1 mmHg ($p=0.03$), eGFR 減少率 $22.2 \pm 26.6\%$ であった。2 例は血液透析導入となったが, SGLT2 阻害薬によって急激に腎機能低下することなく継続可能であった。【結論】CKD G4, 5 を含む DKD 患者に対して SGLT2 阻害薬投与は安全に使用可能であった。

P-104

CKD stage G4-5 の DKD に対する SGLT2 阻害薬の腎保護効果に関する後方視的検討

¹埼玉医科大学総合医療センター, ²埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科

叶澤 孝一¹, 濱田 隆行¹, 関口 桃子¹, 岡本 茉樹¹, 安田 邦彦¹, 小暮 裕太¹, 原 宏明¹, 小川 智也¹, 長谷川 元¹, 一色 政志²

【目的】eGFR 30 ml/min/1.73 m² 未満の重度腎機能障害 (SRD) を有する 2 型糖尿病 (T2DM) 患者に対する SGLT2 阻害薬 (SGLT2i) の腎保護効果は明らかにされていない。そこで SRD 患者に対する SGLT2i の eGFR への影響を検討する。【方法】埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科もしくは埼玉医科大学病院 内分泌内科・糖尿病内科を受診され, 2011 年 10 月以降に SGLT2i が 6 ヶ月以上投与された, CKD stage G4 もしくは G5 の T2DM 患者を対象に, 投与 6 ヶ月前から直近までの eGFR の変化および安全性を後方視的に検討した。【結果】対象は 24 例 (stage G4 17 例, G5 7 例)。投与開始時の eGFR は 20.3 ± 7.0 ml/min/1.73 m² であった。eGFR の月平均変化は, 投与前 6 ヶ月が -0.9 ± 0.8 ml/min/1.73 m²/月であったのに対し, 投与後 6 ヶ月, および投与後直近 (19 ± 16 ヶ月後) まではそれぞれ $+0.1 \pm 1.3$, -0.1 ± 0.4 ml/min/1.73 m²/月と, SGLT2i 投与後に eGFR の低下が抑制されており (それぞれ $p=0.026$, 0.002), stage G4, G5 ともに同様の傾向が見られた。解析期間中の腎代替療法 (RRT) の開始は 5 例で, RRT 以外の有害事象は認めなかった。【結論】SRD を有する T2DM に対する SGLT2i の投与は, 強力かつ安全に eGFR の低下を抑制し, 多くの症例で RRT 導入を回避できる可能性がある。

P-105

腎生検によって糖尿病性腎症と診断された 19 例の検討

IMS グループ板橋中央総合病院

星本 相法, 堀 圭一郎, 安野 江美, 原野 真紀子, 久田 莉奈, 萩原 壮, 今井 恵理, 金子 修三, 塚本 雄介

【背景】糖尿病性腎症はその多くが糖尿病に罹患後 15 年~25 年の経過を経て緩徐進行性に腎機能悪化がみられ, 末期腎不全に至ることが一般的には知られている。その経過中に急速進行性糸球体腎炎やネフローゼ症候群を呈することがあり, この際には原疾患の進行の他に別疾患の合併の可能性の除外が必要となることしばしばある。一方で腎生検が施行されることは比較的稀であり, 病理的に証明される症例は少ない。【目的】糖尿病に罹患している患者について, 経過から他疾患の除外が必要となったために腎生検を実施したが, 糖尿病性腎症の特徴的な病理所見を示した 19 症例について報告する。【結果】腎生検時の平均年齢は 56 ± 15 歳, 男女比は 13:6, 内 18 例で糖尿病性網膜症を認めていた。腎生検を施行する方針となった病態は急速に進行する腎機能低下が 1 例, 比較的急速に進行したネフローゼ症候群が 11 例, いずれも認めていたケースが 2 例, その他尿蛋白が少なかった症例が 5 例であった。【結論】糖尿病性腎症の臨床症状は多岐に亘ることが明らかとなったが, 高率に網膜症を合併することが再確認された。

P-106

糖尿病性腎症と糖尿病合併 CKD の腎病理組織に関する検討

大阪急性期・総合医療センター

奥嶋 拓樹, 松村 克典, 高塚 泰輔, 芳村 大介, 岩田 幸真, 川村 知央, 上田 仁康, 勝二 達也, 林 晃正

【背景】糖尿病性腎臓病の腎病理組織は多様であり, その知見は未だ十分とは言えない。【目的】糖尿病合併 CKD の腎病理組織に見られる糖尿病による変化や診断に寄与する因子を検討すること。【方法】単施設後ろ向き観察研究。対象は当科にて 2012 年 1 月から 2016 年 12 月までに腎生検を行い, 糖尿病を合併していた 123 例。糖尿病性腎症と診断された症例と他疾患と診断された症例に分け患者背景を比較し, 「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」研究班の病理評価表に沿って各組織病変の有無 (一部除く) を評価した。また糖尿病性腎症の診断に寄与する臨床的因子も検討した。【結果】123 例中 78 例が糖尿病性腎症と診断され, 45 例が他疾患と診断された。糖尿病性腎症例はより高齢で, 糖尿病網膜症の合併が多かった。他疾患を診断された症例にも糖尿病による変化は散見され, 特に糸球体門部小血管増生は他疾患でも 40% に見られた。多変量ロジスティック解析の結果, 糖尿病性腎症の診断に関連する臨床的因子として, 糖尿病網膜症 (OR 11.4, 95%CI 2.52-51.8, $p=0.002$), 尿潜血 3+ (OR 0.13, 95%CI 0.02-0.77, $p=0.025$) が同定された。

P-107

高度腎機能障害患者指導加算による糖尿病性腎臓病の保存期腎不全への取り組み

¹大館市立総合病院, ²千葉循環器病センター

池島 進¹, 平井 愛山²

【目的】高度腎機能障害患者指導加算 (100 点加算) は, 糖尿病透析予防指導管理料 (透防管) のもと, 高度腎機能障害患者 (eGFR < 45) に, 専任医師が適切な運動を指導した際に算定できる。ただし, 透防管指導患者のうち, eGFR 30 未満 (腎症 4 期) の患者の過半数で eGFR の低下率の一定の改善など, 施設基準を満たし申請認可された施設のみで算定できる。今回, 当院での透防管・100 点加算の現状とその成果について報告する。【方法】平成 30 年 4 月透防管における 100 点加算の施設基準を満たす事を確認し申請。透防管を実施する際, eGFR < 45 の患者に対して 100 点加算を算定し運動指導を開始した。初回申請時は, 透防管で指導した腎症 4 期の患者で, 100 点加算の施設基準を満たした患者は 14 名中 8 名で 57%, 同年 10 月では 26 名中 16 名で 61.5%, 令和元年 11 月では 35 名中の 80% と年を追って増え, 腎症進展を阻止した割合が増加している。【総括】平成 30 年度は, 計 323 件の透防管を施行。そのうち, 133 件に 100 点加算を算定した。100 点加算は, 保存期腎不全患者の運動機能維持につながることも, 透防管が腎症進展阻止の上で一定の効果を出していることの指標になると思われ, 今後も維持継続を目指している。

P-108

SGLT2 阻害薬投与後 Armani-Ebstein Lesion によると考えられる AKI を認めた 3 症例の検討

¹虎の門病院分院腎センター, ²虎の門病院病理部, ³山口病理組織研究所

渡邊 駿¹, 井熊 大輔¹, 水野 裕基¹, 平松 里佳子¹, 山内 真之¹, 早見 典子¹, 諏訪部 達也¹, 星野 純一¹, 澤 直樹¹, 高市 憲明¹, 木脇 圭一², 大橋 健一², 藤井 丈士², 山口 裕³, 乳原 善文¹

【背景】SGLT2 阻害薬は近年心血管保護効果, 腎保護効果が証明され, 糖尿病性腎臓病 (DKD) への効果が期待されている薬剤である。大規模研究で大きな副作用がないことが報告されてきたが, 一方で AKI を惹起する可能性が問いかけてきた。【方法】2000 年~2019 年に当院で腎生検を受けた DKD 患者 270 例の中で Armani-Ebstein (AE) Lesion の有無の評価を行い, 3 症例が抽出された。【結果】3 症例はいずれも SGLT2 阻害薬使用後であり BMI30 以上の高度肥満を認め, SGLT2 阻害薬投与後に体重増加を認めていた。尿管に認められた空胞変性は CD138, CD10 に陽性であり, E-cadherin, EMA, CK7, CK34/βE12 に陰性であったことから近位尿管に局限した空胞化であると診断された。【考察】AE Lesion は糖尿病ケトアシドーシス患者に見られた空胞性の尿管管病変であり近位尿管への高浸透圧負荷が一因とされている。一方で SGLT2 阻害薬も同様に大量の糖が尿管管腔に排泄されることが特徴であり体重浮腫管理には適しているとされるが, 食事管理が不十分で体重増加を認める肥満患者には AE lesion を惹起して AKI を起こす可能性が示唆された。

P-109

糖尿病性腎症重症化予防対策—伊勢モデル

¹伊勢赤十字病院腎臓内科, ²伊勢赤十字病院糖尿病代謝内科
大西 孝宏¹, 川村 公平¹, 山脇 正裕¹, 坂口 友浩¹, 佐藤 貴志¹, 中井 貴哉¹, 小里 大基¹, 村田 和也²

【目的】三重県伊勢地区の糖尿病性腎症重症化予防対策を報告する。当地区では重症化対策として医師会、腎臓内科医、糖尿病内科医、管理栄養士、行政担当者（医療保険課、健康課、保健師）とで特定健康診査の結果から未受診者、受診中断者へ受診勧奨を行ってきた。今回行政の理解が得られるように重症化予防対策協議会を立ち上げ、月1回行政と医師、看護師、薬剤師、理学療法士、管理栄養士で症例検討会を開始した。患者に何が問題で何が必要なのかを各々の視点から話し合っている。【結語】重症化予防プログラムには、市町村は地域における課題の分析と情報共有・対策の立案・対策の実施などが明記されている。検討会を通して行政とのチーム医療が重症化予防を促進するものと考ええる。

P-110

2型糖尿病における動脈硬化とアルブミン尿、推算糸球体濾過量との関係

¹大阪市立大学腎臓病態内科学, ²大阪市立大学代謝内分泌病態内科学, ³大阪市立大学血管病態制御学
森 克仁¹, 角谷 佳則², 山崎 祐子², 仲谷 慎也², 津田 昌宏², 越智 章展², 森岡 与明², 庄司 哲雄³, 稲葉 雅章¹, 絵本 正憲²

【目的】非典型的な糖尿病性腎症が増加しDKDという概念が提唱され、加齢や治療介入などによる影響が推測されている。本研究では、動脈硬化指標（内皮機能、壁硬化、壁肥厚）とアルブミン尿、腎機能との関連を横断的に検討した。【方法】血管内皮機能検査（FMD）、脈波伝播速度（PWV）、内臓中膜複合体肥厚（IMT）を施行し、かつ、尿アルブミン/クレアチニン比（ACR）、推算糸球体濾過量（eGFR）を測定した598名の2型糖尿病患者を対象。【結果】年齢は65 [55-71]（中央値 [四分位範囲]）歳、HbA1cは8.4 [7.3-9.8] %。FMD ($\rho = -0.201, P < 0.001$) ($\rho = 0.217, P < 0.001$)、PWV ($\rho = 0.309, P < 0.001$) ($\rho = -0.485, P < 0.001$)、IMT ($\rho = 0.115, P = 0.005$) ($\rho = -0.248, P < 0.001$) はLog (ACR)、eGFRとそれぞれ有意な単相関係を示した。年齢、性、糖尿病罹病期間、BMI、収縮期血圧、HbA1c、Non-HDL-C、RA系阻害薬投与、スタチン投与で調整した重回帰分析では、Log (ACR) に対して、FMDが負の、PWVが正の独立した寄与因子であり、eGFRに対しては、PWVが負の独立した寄与因子であった。【結語】ACRあるいはeGFRと関連する動脈硬化指標は異なり、DKDの表現型には様々なタイプの動脈硬化病変が影響している可能性がある。

P-111

Characterisation of initial response in estimated glomerular filtration rate to empagliflozin treatment

¹University Hospital, Würzburg, Germany, ²University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA, ³The University of Chicago Medicine, Chicago, USA, ⁴University of Toronto, Toronto, Canada, ⁵University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands, ⁶Yale University School of Medicine, New Haven, USA, ⁷Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, ⁸Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany, ⁹Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany
Christoph Wanner¹, Bettina Kraus¹, Matthew Weir², George Bakris³, David Cherney⁴, Hiddo Heerspink⁵, Silvio Inzucchi⁶, Bernard Zinman⁷, Ivana Ritter⁸, Michaela Mattheus⁹, Maximilian von Eynatten⁸, Audrey Koitka-Weber⁸

Aims: Empagliflozin reduces cardiovascular (CV) and renal risk in patients with T2D and CV disease. Empagliflozin treatment causes initial eGFR decrease, which although considered haemodynamic and reversible, needs to be better understood. **Methods:** 6,668 EMPA-REG OUTCOME participants who received ≥ 1 empagliflozin dose had baseline and Week 4 eGFR values categorised by percentage eGFR decrease: $>10\%$, $>0\%$ to $\leq 10\%$, $\leq 0\%$. Acute renal failure (ARF) incidence was based on investigator-reported adverse events (AEs). **Results:** More patients had an initial eGFR decrease $>10\%$ with empagliflozin (28.3%) than placebo (13.4%); however, eGFR drop $>30\%$ with empagliflozin was rare (1.4%). After initial dynamics, long-term eGFR remained stable in all categories on empagliflozin. In multivariate regression analyses, baseline Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) risk category and diuretic use were independent predictors of eGFR decrease $>10\%$ with empagliflozin. From baseline to Week 4, irrespective of magnitude of eGFR decrease, overall and serious AEs were similar or lower with empagliflozin than placebo. ARF was more frequent with eGFR decrease $>10\%$ in both groups. Overall and renal safety profiles were similar between placebo and empagliflozin. **Conclusions:** Given the known renal protection with SGLT2 inhibition, we demonstrate modest initial eGFR decrease with empagliflozin, less likely to cause treatment discontinuation.

P-112

Cardiovascular effectiveness and safety of empagliflozin in routine care in East Asia : results from the EMPRISE study

¹Kansai Electric Power Medical Research Institute, Kobe, Japan, ²Kansai Electric Power Medical Research Institute, Kobe, Japan, and Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan, ³Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea, ⁴Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, ⁵National Research Institute of Chinese Medicine, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan, and Institute of Hospital and Health Care Administration, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁶Boehringer Ingelheim Taiwan Ltd., Taipei, Taiwan, ⁷Department of Cardiovascular Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea, ⁸Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd., Tokyo, Japan, ⁹EPID Research, Tartu, Estonia, ¹⁰Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, USA
Yutaka Seino¹, Daisuke Yabe², Dae Jung Kim³, Wayne H-H Sheu⁴, Elise Chia-Hui Tan⁵, Kyoung Hwa Ha⁶, Wei-Yu Lei⁷, Wook-Jin Chung⁷, Atsuta Yasui⁸, Riho Klement⁹, Moe Kyaw¹⁰, Kimberley G. Brodovicz¹⁰

EMPRISE is assessing the effectiveness, safety, and healthcare utilization of empagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) in routine care of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Asia, Europe, and the US. We analyzed data for people aged ≥ 18 years who newly initiated empagliflozin or a DPP-4i (matched 1:1 by propensity scores) in Japan, South Korea, and Taiwan. This first analysis of East Asian data from EMPRISE shows that empagliflozin treatment is associated with reduced risk for HHF, ESRD and all-cause mortality in routine clinical practice in Japan, South Korea and Taiwan. These findings are consistent with the EMPRISE results from routine clinical practice of empagliflozin in the US and complement the results of the EMPA-REG OUTCOME.

P-113

Canagliflozin and Renal-related Adverse Events in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease : Results From CRE-DENCE

¹The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Australia, ²Peking University First Hospital, China, ³Stanford University, USA, ⁴Indiana University, USA, ⁵Janssen Research & Development, LLC, USA, ⁶NYU, USA, ⁷University of Groningen, the Netherlands, ⁸University of British Columbia, Canada, ⁹UCL Medical School, UK
Meg Jardine¹, Hong Zhang², Kenneth Mahaffey³, JingWei Li⁴, Rajiv Agarwal⁵, George Capuano⁶, David Charytan⁷, Jagriti Craig⁸, Dick de Zeeuw⁷, Adeera Levin⁸, Bruce Neal¹, David Wheeler⁹, Yshai Yavin⁹, Vlado Perkovic¹, Hiddo Heerspink⁷

Canagliflozin is an SGLT2 inhibitor that has been shown to reduce the risk of major renal outcomes in patients with type 2 diabetes (T2D) and chronic kidney disease (CKD) in the CRE-DENCE study. This analysis examined incidence of renal-related adverse events (AEs) during canagliflozin treatment. CRE-DENCE randomly assigned 4401 participants with T2D, CKD, and urinary albumin : creatinine ratio >300 -5000 mg/g to canagliflozin 100 mg/day or placebo. Rates of renal-related AEs were analyzed using an on-treatment approach overall and by screening eGFR strata ($30 < 45$, $45 < 60$, and $60 < 90$ mL/min/1.73 m²). The incidence rate of renal-related AEs was lower with canagliflozin versus placebo, with consistent results for the majority of specific AEs, including acute kidney injury, azotemia, blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, nephropathy toxic, renal failure, and renal impairment. The incidence rate for serious renal-related AEs was also lower with canagliflozin versus placebo. Renal-related AEs were lower with canagliflozin versus placebo across eGFR strata (HR 0.73, 0.60, and 0.81 for eGFR $30 < 45$, $45 < 60$, and $60 < 90$, respectively; P -interaction = 0.31). Renal-related serious AEs were also lower with canagliflozin versus placebo across the three eGFR strata. In conclusion, canagliflozin decreased the incidence of serious and non-serious renal-related AEs in patients with T2D and CKD. These data highlight the renal safety of canagliflozin in this population.

P-114

PKM2 activation inhibits kidney fibrosis associated with EMT program via suppression of HIF-1 α accumulation in diabetic kidney

¹Department of Diabetology & Endocrinology, Kanazawa Medical University, ²Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine,
Haijie Liu¹, Yuta Takagaki¹, Asako Kumagai¹, Keizo Kanasaki², Daisuke Koya¹

Introduction: Hyperglycemia induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) program associated with HIF-1 α accumulation. PKM2 activation inhibited HIF-1 α dependent genes in macrophages, and PKM2 activator TEPP-46 has shown to display reno-protective effect in diabetic mice. Massive proteinuria is the established risk factor in the progression of diabetic kidney disease (DKD). Here, we hypothesized that PKM2 activator TEPP-46 prevents kidney fibrosis in diabetes with massive proteinuria via inhibition of HIF-1 α accumulation and EMT program. **Methods:** Eight-weeks old CD-1 mice were induced diabetes by single intraperitoneal injection with streptozotocin (200 mg/kg BW). Four weeks after the induction of diabetes, intraperitoneal injection of bovine serum albumin (BSA: 10 g/kg BW) was performed to develop proteinuria-induced kidney insults for 14 days. TEPP 46 (50 mg/kg BW) was also administered orally for 14 days in same periods. Human proximal tubule cell (HK2 cell line) was exposed to high glucose media with or without TGF- β 1 (10 ng/ml) and/or TEPP46 (10 μ M) for 48 hours to analyze molecular mechanisms. Results : BSA-induced more fibrosis in diabetic mice and TEPP-46 inhibited such BSA-induced kidney fibrosis associated with the EMT suppression. In HK2 cells, TEPP-46 augmented both PKM2 tetramer formation and pyruvate kinase activity, inhibited high glucose media-induced EMT programs (with or without TGF- β 1), and decreased accumulation of HIF-1 α and lactate. **Conclusion :** PKM2 activation is alternative strategy to combat DKD via inhibition of EMT, the tubule-originated fibrogenic program.

P-115

Impact of canagliflozin on eGFR slope in people with optimized glucose control: randomized analyses from CRE-DENCE

¹The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Australia, ²Stanford University, USA, ³Indiana University, USA, ⁴University of Chicago, USA, ⁵Brigham and Womens Hospital, USA, ⁶NYU, USA, ⁷University of Groningen, the Netherlands, ⁸University of Utah, USA, ⁹University of British Columbia, Canada, ¹⁰University of Sydney, Royal North Shore Hospital, Australia (CP); UCL Medical School, UK (DW); Peking University First Hospital, China (HZ); University of Toronto, Canada (BZ) Meg Jardine¹, Megumi Oshima¹, Kenneth Mahaffey², Rajiv Agarwal³, George Bakris⁴, Christopher Cannon⁵, David Charytan⁶, Dick de Zeeuw⁷, Tom Greene⁸, Hiddo Heerspink⁹, Adeera Levin⁹, Bruce Neal¹, Carol Pollock¹⁰, David Wheeler¹⁰, Hong Zhang¹⁰, Bernard Zinman¹⁰, Vlado Perkovic¹

Renal protection from canagliflozin in CRE-DENCE was seen in participants with type 2 diabetes, even those with reduced eGFR with attenuated glycemic effects, suggesting clinical benefits are not entirely mediated by glycemic improvements. We explored this by comparing the impact of canagliflozin on eGFR slope in participants with HbA1c < 7% vs ≥ 7%. Relative and absolute effects on renal and cardiovascular outcomes were estimated using Cox proportional hazards regression. On-treatment eGFR slope was analyzed using a piecewise, 2-slope linear mixed-effects model with a knot at week 3. At baseline, 650 (14.8%) participants had HbA1c < 7% (mean 6.6%) and had lower eGFR than the HbA1c ≥ 7% cohort (53.5 vs 56.7 mL/min/1.73 m²). Canagliflozin afforded an acute eGFR drop in those with HbA1c < 7% (canagliflozin vs placebo: 3.8 ± 0.4 vs 0.5 ± 0.4; difference: 3.3 [95% CI: 2.1-4.5] mL/min/1.73 m²) and HbA1c ≥ 7% (3.3 ± 0.2 vs 0.4 ± 0.2; difference: 2.9 [2.4-3.5] mL/min/1.73 m²). Canagliflozin thereafter attenuated annualized eGFR decline in those with HbA1c < 7% (2.3 ± 0.4 vs 4.0 ± 0.4; difference: 1.8 [0.8-2.8] mL/min/1.73 m²/year) and HbA1c ≥ 7% (1.9 ± 0.2 vs 4.9 ± 0.2; difference: 3.0 [2.5-3.4] mL/min/1.73 m²/year). Primary and secondary outcomes were consistent in those with HbA1c < 7% and ≥ 7%. Canagliflozin appears to slow renal function loss in those with optimized HbA1c, consistent with non-glucose mediated mechanisms of benefit.

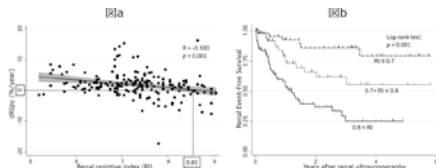
P-116

Renal Resistive index (RI) の臨床的上限と RI 層別化による腎予後の推定

大手前病院腎臓内科

山口 嘉土, 岡本 和夫, 上床 隆太, 赤垣 冬子, 中森 綾, 杉浦 寿央

【背景・目的】RI は定義上上限の 1.0 までの上昇は実際は稀である。CKD での RI の臨床的上限の推定と、それを考慮した RI 値別の腎予後の推定を行う。【方法】複数回の腎臓超音波検査を受けた CKD3-5 期の 187 例を対象とし RI と dRIPy ((delta RI per year) = [(最終 RI] - [初回 RI]) / ([初回 RI] × [観察期間 (年)]) × 100 (%/年)) の解析、腎代替療法 (RRT) 導入をアウトカムとした生存分析。【結果】RI (中央値 0.79 (0.50-0.93)) と dRIPy は負の相関を、RI0.85 で dRIPy は 0 となった (図 a)。また RI0.05 毎で層別化した腎生存分析では RI0.8 未満では RI が高いほど腎生存率は低下したが、0.8 以上では腎予後の有意差は示唆されず。よって RI ≥ 0.8 を高危険群、残りを低危険群 (RI < 0.7), 中危険群 (0.7 ≤ RI < 0.8) の 3 群に層別化したところ、明確な腎生存率差が確認された (図 b)。【結論】臨床的上限を考慮した RI による腎予後予測の有用性が示唆された。



P-117

アルギン酸 Ca (Alg) の経口塩分吸着剤としての慢性腎臓病 CKD 進行阻止効果の蓄尿検査を用いた検討 (24 時間蓄尿第 3 報)

¹医療法人社団康心会湘南東部総合病院腎臓内科, ²千葉大医学部, ³五井病院, ⁴金沢医科大学, ⁵熊本大学, ⁶山王病院 守尾 一昭¹, 徳田 崇利¹, 糸川 直樹², 川越 一男³, 樋口 正人⁴, 藤原 章雄⁵, 佐野 元昭⁶

【はじめに】塩分による腎負荷を軽減すると血糖改善と同様に過剰濾過が改善され尿蛋白が減少するが一時的に血清クレアチニン (sCr) は上がり eGFR は低下する事を報告してきた。今回 Alg の塩分排泄作用による Na の腎負荷軽減を蓄尿で評価した。【方法】素素納が平衡で無い症例や多量尿糖で過剰濾過症例以外の CKD 15 人 (男 10 人, 女 5 人) を対象に蓄尿検査で Alg 食直前内服の有無を食事内容一定とし Na の腎負荷を比較した【結果】paired-t 検定より Alg 内服により有意に蓄尿 Na が減少すると共に尿蛋白も減少 (p < 0.05) し eGFR は低下した【考察】プレナーが提唱した高血糖の過剰濾過惹起で sCr が下がるが尿蛋白は増加し予後不良となり ARB 剤は輸出細胞脈拡張で糸球体内圧が下がり一時 sCr が上がり eGFR は低下しても糸球体硬化進行を抑制する。これは第 62 回当学会で大久保・正木等 (広島大学) 等の 10 年後の糖尿病や高血圧を有さない集団において CKD 発症の関連因子の検討で正常高値アルブミン尿は eGFR よりも強く関連するとの報告に合致する。同様に AlgCa は塩分の腎負荷を蓄尿で評価すると軽減させた【結論】Alg 内服は末期腎不全進展阻止に有用である。

P-118

慢性腎不全をきたし完全中心静脈栄養を行う 18 トリソミー症例におけるカルニチン代謝

国立病院機構豊橋医療センター
鈴木 清高

【はじめに】体内のカルニチンの約 25% は、肝臓、腎臓、脳などで生合成される。血清アシルカルニチン濃度 (AC)/血清遊離カルニチン濃度 (FC) 比は、カルニチン代謝の評価に有用とされる。【症例】完全型 18 トリソミーの 20 歳女性。在胎 37 週 2 日, 2460 g, 経産婦第 2 子として出生した。呼吸困難があり、人工呼吸管理を 1 歳 9 か月まで実施された。2 歳 10 か月より当院に入院した。ミキサー食 (1000 kcal/日) を摂取していたが、6 歳以降、嘔吐がみられるようになった。血清クレアチニン (Cr) は、入院時は 0.2 mg/dl 前後であったが、12 歳時に 1.0 mg/dl を上回り、嘔吐が増加し、腎不全用経腸栄養剤の注入に変更した。血清 Cr は、18 歳時に 3.0 mg/dl を上回り、嘔吐がさらに増加し、19 歳 9 か月 (X か月) 時より完全中心静脈栄養とした。FC (μmol/l)・AC (μmol/l)・AC/FC 比は、X-3 か月時に 157.9・166.3・1.053, X+3 か月時に 33.0・33.0・1.000, X+9 か月時に 29.1・13.9・0.478 であったが、意識障害・筋緊張低下・頻回嘔吐などのカルニチン欠乏と考えられる症状はみられなかった。カルニチンの尿中排泄率は、X+9 か月時に 0.02% (正常 < 0.2%) であった。【考察】慢性腎不全であっても、OCTN2 が機能している場合、遊離カルニチンは適切に再吸収されると考えた。本症例のカルニチン代謝は、X+9 か月時の時点で、改善しつつある可能性があると考えた。

P-119

亜鉛欠乏は慢性腎臓病増悪のリスク因子である

¹川崎医科大学腎臓高血圧内科学, ²川崎医科大学医学部

徳山 敦之¹, 神田 英一郎², 板野 精之¹, 近藤 恵¹, 和田 佳久¹, 角谷 裕之¹, 城所 研吾¹, 長洲 一¹, 佐々木 環¹, 柏原 直樹¹

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者ではしばしば血清亜鉛濃度 (Zn) の低下がみられる。しかし臨床研究において、亜鉛欠乏が腎予後に影響を及ぼすか検討した報告はない。そこで亜鉛欠乏と腎予後の関係を検討した。【方法】当院腎臓内科の患者データベースを用いて、CKD 患者を対象とした retrospective cohort study を行った (n = 325)。対象を Zn < 60 μg/dl 群 (low-Zn group, n = 163) と Zn ≥ 60 μg/dl 群 (high-Zn group, n = 162) の 2 群に分類し、Zn 測定後 1 年間の観察期間において、腎代替療法導入または死亡を primary outcome として解析した。【結果】患者背景は、男性 51.7%, 年齢 69.3 歳, Zn 59.9 μg/dl, eGFR 20.4 mL/min/1.73 m² であった。Primary outcome の発生率は、low-Zn group で有意に高かった (42% vs 19%, p < 0.001)。背景因子で調整した Cox 比例ハザードモデルでは、outcome に対する low-Zn group のハザード比 (HR) は 1.88 (95% CI, 1.08, 3.28; p = 0.025) であった。また propensity score matching を行った集団においても、low-Zn group は高リスクであった [HR 2.05 (95% CI, 1.09, 3.86; p = 0.026)] であった。さらに、アルブミンと Zn に交互作用の関係を認めた (p = 0.011)。【結論】亜鉛欠乏が腎予後のリスク因子である可能性が示された。また亜鉛欠乏による腎予後増悪に対する低アルブミン血症の影響が示唆された。

P-120

関節リウマチ患者における慢性腎臓病の合併とその進展に関与する因子

¹近畿大学奈良病院膠原病内科, ²近畿大学医学部血液膠原病内科

杉山 昌史¹, 廣岡 靖章¹, 井上 明日圭¹, 木下 浩二², 船内 正憲², 松村 到²

【目的】関節リウマチ患者における慢性腎臓病の合併とその進展に関与する因子を考察する【方法】当科通院中の関節リウマチ症例について、後方視的に検尿所見、腎機能、年齢、性差、疾患活動性、治療内容を集計し、統計学的に解析を行った。【結果】症例は 92 例、平均年齢は 66.6 歳で平均罹患期間は 8.5 年、85% の症例で低疾患活動性あるいは寛解、MTX 投与率は 55%、生物学的製剤の使用率は 40% であった。平均 eGFR Creat は 74.1 mL/min/1.73 m²、平均 eGFR cyc は 73.8 mL/min/1.73 m² であった。RF 陽性率は 56%、抗 CCP 抗体陽性率は 57% であった。CKD 分類では G1 21.7%, G2 48.8%, G3a 23.9%, G3b 3.2%, G4 1.1%, G5 0% で腎代替療法施行中の症例はなかった。CRP や DAS-CRP と尿蛋白定量、シタチン C と疾患活動性の間に正の相関を認めた。治療前のシタチン C は疾患活動性低下後に有意に低下していた。また、90 例について過去 9 年間の eGFR の推移を解析したところ年間の eGFR 低下率は -0.9292 mL/min/m²/year であり、一般人口と比して有意に悪化していた。さらに治療薬や疾患活動性との関連についての考察を加えて報告する。【考察】関節リウマチでは一般人口に比べて eGFR の低下速度が早い、治療により進展を抑制できる可能性がある。

P-121

腎性浮腫コホートにおけるトルバプタン (TLV) の治療効果

藤田医科大学腎臓内科学

多賀谷 知輝, 尾形 宗士郎, 高橋 和男, 林 宏樹, 小出 滋久, 稲熊 大城, 長谷川 みどり, 坪井 直毅, 湯澤 由紀夫

【背景】TLVはAKIを来しにくい心不全治療薬であり、急性・慢性心不全ガイドラインにおいてMindsグレードB (rEF), C1 (pEF) で投与が推奨されている。心不全は高率にCKDを合併するが、高度の腎機能低下を伴う心不全(腎性浮腫)に対する知見は乏しい。【対象と方法】本学で2012-19年に入院を要した腎性浮腫患者の後ろ向きコホートを用い、治療強化薬剤によりフロセミド (FUR) 群とTLV群に分け、短期的な薬理作用と長期予後を検討した。【結果】対象者199例は71±13歳、UP 5.7±5.0 g/gCr, eGFR 18±14 ml/min/1.73 m², Alb 2.8±0.7 mg/dl, 観察期間2.4±2.0年であった。TLV群 (n=80) はFUR群 (n=119) に比し強化前FURが高用量で (134 vs 44 mg/日, p<0.001), 遅れて治療強化された (入院から5.5 vs 1.8日, p<0.001)。TLV群で尿量は多く、Na高値, K高値, Na-Cl低値で推移し、AKI発症のORは0.32 (0.16-0.63), p=0.001であった。腎性浮腫による再入院はTLV群, FUR群の順に45%, 50%, RRT導入:89%, 92%, 3P-MACE発症:7.5%, 15%, 全死亡:24%, 23%で、TLV群のFUR群に対するHRは各々1.04 (0.63-1.73), 0.87 (0.53-1.41), 0.63 (0.21-1.86), 1.56 (0.75-3.25)と有意差がなかった。【考察】TLVは腎性浮腫に対してもaqueaticとして特徴的な薬理作用を發揮し、AKIを来しにくい、入院を要する腎性浮腫は極めて予後不良の一群であり、より早期からTLV導入を行うなど、さらなる検討が望まれる。

P-122

新規に紹介されたCKD例での固形癌合併の検討

船橋市立医療センター

清水 英樹, 中村 真人, 平野 聡, 清水 辰一郎, 佐藤 信夫

【背景と目的】透析患者では腎・泌尿器領域を中心に固形癌の増加が報告されている。腎障害の進展過程における様々な因子の関与が推測されるが、保存期CKDと悪性腫瘍の関連は十分に検討されていない。【方法】2018年10月から2019年9月に紹介をうけたCKD 209例のうち、固形癌を検出した8例を対象とし、その臨床像を評価した。血液疾患例は除外した。初診時スクリーニングに採血・採尿・腎エコーを全例で行い、他の画像検査は必要例で追加した。【結果】8例の内訳は男性7例, 女性1例で、平均年齢71.8±7.4 [62-83]歳であった。紹介時のCr 2.29±0.63 mg/dl (Cr-eGFR 23.9±8.09 ml/min/1.73 m²) であり、CysC-GFRとの解離も目立たず、stageはG3が2例, G4が6例, G5が1例であった。悪性腫瘍は腎細胞癌1例, 腎盂癌2例, 膀胱癌1例, 消化器癌3例, 肺癌1例で、stageは1が2例, 2が1例, 3が1例, 4が4例であった。また、悪性腫瘍による有症例は3例であった。初診前3か月でのCr-eGFRの変化率は-4.27±1.49 ml/min/1.73 m² (-17.0±5.95 ml/min/1.73 m²/年) であり1年前のeGFRとの変化率10.37±7.25 ml/min/1.73 m²/年と比べ悪化した。【考察・結語】残腎機能低下が進むCKD例には何かしらの増悪因子が関与する。残腎機能低下が早い例では悪性腫瘍が直接的または間接的に悪影響する可能性が含まれる可能性が示唆され、CKD自体の悪性腫瘍合併の可能性と併せて報告する。

P-123

血液透析 (HD) 患者におけるトルバプタン (Tol) の効果と安全性—第2相プラセボ対照ランダム化比較試験

1昭和大学横浜市北部病院内科腎臓, 2大塚製薬株式会社新薬開発本部, 3大塚製薬株式会社メディカル・アフェアーズ部, 4昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
緒方 浩顕¹, 下古谷 直子², 岡田 正², 長本 尚³, 秋澤 忠男⁴

【背景】水利尿薬トルバプタン (Tol) の血液透析 (HD) 患者における臨床効果と安全性を検討するために、日本人HD患者を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験を実施した。【方法】24時間尿量500 mL以上を保ち、週3回の外来HDを実施している患者を無作為にTol 15 mg/日投与群, Tol 30 mg/日投与群及びプラセボ群に割付け、各群24週間の治療を行った。主な評価項目は、治療開始前からの24時間尿量の変化量 (ΔUV), HDによる過剰な総除水量の変化量 (ΔWFR), 最大HD間隔後の体重増加変化量 (ΔIDWG), 及び治療関連有害事象 (TEAE) とした。【結果】治療終了時におけるΔUVは、プラセボ群に比してTol 15 mg/日投与群では429.1 mL (95%CI 231.0-627.2; P<0.0001), Tol 30 mg/日投与群では371.6 mL (同144.1-599.2; P=0.0017) 多く、有意差がみられた。ΔWFR及びΔIDWGはTol投与群とプラセボ群で有意差は認めなかった。TEAEはプラセボ群 (77.3%) に比してTol投与群 (92.3%) で高頻度にみられたが、試験期間中Tolの安全性, 忍容性に問題はみられなかった。【結論】日本人HD患者に対するTolの24週間に渡る臨床効果 (利尿効果) と安全性が示唆された。

P-124

CKD患者の腎予後と血清総ビリルビン値

1高知高須病院腎臓内科, 2高知高須病院内科, 3高知高須病院泌尿器科, 4高知高須病院糖尿病内科
池辺 弥夏¹, 水口 隆², 吉本 幸生², 大田 和道³, 松下 和弘³, 沼田 明³, 末廣 正⁴

【背景と目的】血清総ビリルビン (T-Bil) は生理的範囲の濃度では高いほど慢性腎臓病 (CKD) や心血管疾患の発症・進展を抑制することが報告されている。当院腎臓内科外来のCKD患者の腎予後とT-Bil値の関係を後ろ向き研究で検討した。【対象と方法】2014年に当院腎臓内科外来を受診したCKD患者のうちT-Bilが測定されていた360名, 2019年10月を観察終了とし、base lineのデータは観察開始時のものを用いた。エンドポイントは腎代替療法または血清Cr値の2倍化とした。【結果】Base lineのeGFRは32±24 mL/min/1.73 m², T-Bil値は0.60±0.23 mg/dLであり、腎生存 (117名), 腎代替/Cr倍化 (148名), 死亡 (15名), 転院/中断 (80名) の平均T-Bil値は、0.71, 0.51, 0.47, 0.63 mg/dLであった。また、CKD病期が進むほどT-Bilは低値を示し、T-BilはeGFRと相関 (R=+0.41, P<0.0001) した。Kaplan-Meier曲線でT-Bilが0.6未満とそれ以上の2群で腎予後を見ると高値群で有意 (Log-rank, P<0.0001) に予後が良かった。比例ハザード分析でもT-Bilは腎予後の有意な説明因子であった。【結論】CKD患者においてT-Bilの高・低値群で腎予後を見ると明らかに高値群で予後が良く、T-Bilが腎予後に独立に関与していることが示唆された。

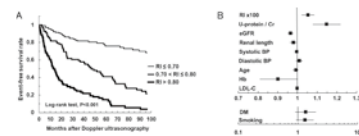
P-125

Resistive index はCKDにおける腎8年生存率を予測する

大手前病院腎臓内科

杉浦 寿央, 岡本 和太, 上床 隆太, 赤垣 冬子, 山口 嘉土, 中森 綾

【目的】我々は腎超音波ドプラ検査におけるresistive index (RI) 高値がCKD進行の危険因子であることを報告した (NDT2009, CEN2011)。今回、RI高値が長期の腎予後に与える影響を検討した。【方法】CKD 303例 (64±14歳, eGFR 36±31 mL/min/1.73 m²) を対象に、腎複合エンドポイント (腎代替療法開始, 血清Cr2倍化, 末期腎不全または心血管疾患による死亡) を設定し8年間観察した。【結果】RI≤0.70, 0.70<RI≤0.80, RI>0.80の3群に分けると、8年後の腎生存率は各々0.68, 0.22, 0.04であり有意差を認めた (図A)。RI, 尿蛋白, eGFR, 腎長径, 血圧, 年齢, Hb, LDL-C, 糖尿病合併, 喫煙歴を変数としてCox比例ハザードモデルで検討すると、単変量解析ではすべての変数が有意であったが、多変量解析ではRI, 尿蛋白, eGFR, 腎長径のみが有意な変数として残った (図B)。【結論】RI上昇はCKDの8年後腎生存率悪化の独立した危険因子である。



P-126

尿蛋白の少ない慢性腎臓病患者では尿カリウム排泄量は優れた腎予後マーカーとなりうる

大阪労災病院腎臓内科

森 大輔, 河合 秀亮, 立川 理絵, 今井 淳裕, 岩倉 主, 島田 直幸, 藁田 明希, 芳賀 亮太, 長門谷 克之, 山内 淳

【目的】尿蛋白の乏しいCKD患者の腎予後予測因子に関する研究は少ない。そこで尿蛋白が少ないCKD患者における尿カリウム排泄量 (UK) に着目し、腎予後との関係を検討した。【方法】単施設コホート研究。過去8年間に当院で保存期CKDコントロール入院された1118例中、入院時尿蛋白が1 g/gCr未満であった254例を対象とし、その後の腎イベント (血清Crの30%増加/透析導入) 発症との関連をCox回帰で調べた。【結果】観察期間 (中央値2.2年) に112人が腎イベント発症し、単変量Cox回帰で入院時UK低値 (Cr補正) はその後の腎イベント発症と有意に関連し、年齢, 性, CVD歴, 糖尿病歴, RAS阻害薬内服, 血圧, eGFR, 尿蛋白で補正後も有意であった。UKを四分位で分けると腎イベントのHR (95%CI) は第一四分位群 (Q1) と比較してQ2 0.44 (0.26-0.74), Q3 0.24 (0.12-0.47), Q4 0.15 (0.07-0.31) であった。 (P for trend: <0.001) さらに入院後1年以内の腎イベント発症に関してROC解析を行ったところ、上記補正因子にUKを追加することで腎イベント発症の予測精度が上昇した。 (AUC 0.69→0.77, P<0.05) 【結論】尿蛋白の少ないCKD患者ではUK低値は腎予後不良を予測する。

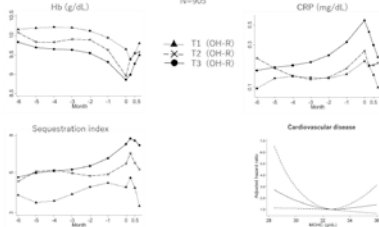
P-127

透析導入時の体液過剰と貧血および鉄動態

¹大阪大学腎臓内科学, ²名古屋市立大学腎臓内科学, ³JCHO 大阪病院内科

山口 慧¹, 濱野 高行², 土井 洋平¹, 岡 樹史¹, 鈴木 朗³, 猪阪 善隆¹

【目的】透析導入時の体液過剰が貧血と鉄動態に与える影響を調べた。【方法】多施設コホート研究。体液過剰の指標として、Overhydration rate (OHR): (透析導入直前の体重-ドライウェイト)/ドライウェイト×100 (%), 鉄の囲い込みの指標として、Iron sequestration index (ISI): フェリチン/TSAT を定義した。OHRの三分位別に透析導入前後のヘモグロビン濃度(Hb), CRP, ISIの推移を混合効果モデルで調べた。導入直前のHb, OHR, TSAT, フェリチン, 赤血球恒数が導入後の心血管病発症を予測するかをCox回帰で調べた。【結果】OHRが高いほど導入時のHbは低く、CRP, ISIは高かった(図)。MCHC低値のみが心血管病発症の有意なリスク因子だった(図)。【結論】体液過剰は希釈によりHbを低下させ、炎症反応を惹起し鉄の囲い込みを起すことが示唆された。



P-128

保存期慢性腎臓病患者における甲状腺機能の検討

春日井市民病院腎臓内科

松本 惇, 小野木 智加朗, 横井 順平, 加藤 彰寿, 丹羽 俊輔, 三村 哲史, 坂 洋祐, 成瀬 友彦, 渡邊 有三

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者では、甲状腺機能低下症の罹患率が高く、TSHが高値であると死亡リスクが高いと報告されている。腎機能と甲状腺機能について検討した。【対象と方法】2017年4月から2018年3月の期間に当院腎臓内科にて甲状腺機能を測定された、甲状腺疾患の既往のないeGFR 60未満の保存期CKD患者100例を対象に、後ろ向きに検討した。また、TSH 5.0 IU/ml以上を甲状腺機能低下症と定義した。【結果】対象患者は年齢73 (64-79) 歳、男/女66/34であり、検査所見は、Cre 1.34 (1.07-2.52) mg/dl, eGFR 37.2 (20.3-50.5) ml/min/1.73 m², F-T3 2.25 (2.02-2.51) pg/ml, F-T4 0.97 (0.90-1.08) ng/dl, TSH 1.80 (1.20-3.20) IU/mlであった。eGFRはF-T3と正の相関を認めたが (r=0.43), F-T4, TSHとは相関を認めなかった。甲状腺機能低下症を12例 (12%) に認めた。正常群と甲状腺機能低下症群を比較すると、甲状腺機能低下症群で年齢が高く、腎機能が低い傾向にあったが有意ではなかった。F-T4は甲状腺機能低下群で有意に低値であった (0.99 vs 0.87, P<0.01)。【結論】CKD患者の12%に甲状腺機能低下症を認めた。eGFRとF-T3は正の相関を示した。腎機能低下に伴う慢性炎症によるlow T3症候群の関連が示唆された。

P-129

保存期慢性腎臓病 (NDD-CKD) に伴う貧血患者におけるバダデュスタットの有効性及び安全性 (国内第III相試験)

¹東京大学大学院医学系研究科, ²田辺三菱製薬株式会社, ³群馬大学大学院医学系研究科

南学 正臣¹, 近藤 和興², 小門 善正², 植田 喜一郎², 金子 玄樹², 丹代 翼², 河口 裕², 小松 康宏³

【目的】日本人のNDD-CKDに伴う貧血患者 (ESA使用患者および非使用患者) を対象に、HIF-PH阻害薬バダデュスタットの有効性及び安全性について、ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) を対照薬として評価した。【方法】第III相、無作為化、オープンラベル、実薬対照比較試験【結果】304名のNDD-CKD患者を本剤群または対照薬群に割付け、用量調節アルゴリズムに従い52週間投与した。主要評価項目である20週及び24週の平均Hb値は、本剤群11.66 g/dL (95%信頼区間11.49, 11.84), 対照薬群11.93 g/dL (11.76, 12.10) で、いずれも目標範囲内 (11.0-13.0 g/dL) であった。両群の平均Hb値の差は-0.26 g/dL (-0.50, -0.02) で、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである-0.75 g/dL以上であったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。また、本剤群の平均Hb値は8週以降52週まで目標範囲内に維持された。更に、鉄関連指標の変動から、本剤投与による鉄利用能の改善が示唆された。52週間の治療期間を通じて、本剤投与による大きな安全性の懸念は認められなかった。【結論】日本人のNDD-CKDに伴う貧血患者に対する本剤の有効性及び安全性が示された。

P-130

CKD患者における腹部CT腸腰筋指数の変化

¹名大CKD・腎内, ²名大病院・栄養管理部, ³市立半田病院・循環器

柴田 典子¹, 安田 宜成¹, 後藤 千慶¹, 清水 佑香², 田中 文彦², 鈴木 進³, 加藤 佐和子¹, 丸山 彰一¹

【背景・目的】我々は2018年の日本腎臓学会学術総会で、筋肉量の指標となる腹部CT腸腰筋指数 (PMI) が24時間蓄尿Cr排泄量と関連し、蓄尿検査が筋肉量の評価に有用であることを報告した。今回、CKD患者の5年後のPMI値を評価し変化率を解析する。【方法】名大病院腎臓内科にて腹部CT検査前後1年以内に24時間蓄尿検査を行なった163名のうち、5年後に同様に行った48名のPMI値を求め変化率を解析した。【結果】PMI値5年後の変化率10%以上減少群8名 (74.3±5.7歳, BMI 23.2±1.3, eGFR 29.6±8.7), 不変群22名 (66.5±9.8歳, BMI 25.3±3.4, eGFR 41.4±9.5), 10%以上増加群18名 (63.7±9.7歳, BMI 24.3±2.1, eGFR 37.5±10.7)。減少群、不変群、増加群の3群間で、年齢、eGFR、たんぱく質摂取量 (g/kgIBW/日) で有意差を認めた。他の群と比較し減少群は高齢で、eGFRとたんぱく質摂取量が低値となった。減少群の平均たんぱく質摂取量は0.87 (g/kgIBW/日) と適正であった。【結論】高齢CKD患者では、適正なたんぱく質摂取を行っているにもかかわらず筋肉量が減少する可能性がある。サルコペニアの予防・改善には個々の状態を定期的に評価し、病態に合わせた栄養指導が必要である。

P-131

保存期慢性腎臓病患者におけるヘルスリテラシーに関する検討

¹聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院腎臓・高血圧内科

喜多 洋平¹, 町田 慎治¹, 松井 勝臣², 白井 小百合², 櫻田 勉¹, 柴垣 有吾¹

【背景・目的】透析患者の低いヘルスリテラシー (HL) と不良転帰が関連すると報告されているが、保存期CKD患者のHLは明らかとなっていない。本研究では保存期CKD患者のHLの実態を調査し、HLと関連する背景因子を明らかにする。【方法】対象は170名の保存期CKD (stage 3-5) 患者を無作為で抽出し、HLS-EU-Q47 (日本語版) によるHLの評価と、背景因子 (学歴、運動習慣、収入など) に関するアンケート調査を行なった。また、本邦の一般人口におけるHLの平均点25.3点をカットオフとし、HLに関連する社会背景を2項ロジスティックス回帰分析で解析した。【結果】対象患者の特性は年齢70±13歳、男性112名 (66%)、CKD stage 3: 85名 (50%), stage 4: 45名 (26%), stage 5: 40名 (24%)、HLS-EU-Q47の平均27.5±9.9点、学歴 (大卒): 85名 (50%)、年収 (200万以上): 121名 (71%)、社会活動あり: 98名 (58%)、独居: 25名 (15%)、運動習慣あり (1日1時間以上): 39名 (23%) であった。高いHLの集団には上記社会背景の中で運動習慣あり (OR: 2.54, 95%CI [1.13-5.74]), 社会活動あり (OR: 2.04, 95%CI [1.00-4.13]), 女性 (OR: 2.08, 95%CI [1.04-4.17]) が有意に関連した。【結論】運動習慣があり、社会活動を行っている女性保存期CKD患者はHLが高い。

P-132

保存期CKD症例における脳内酸素動態と食事療法の関連

¹自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科, ²自治医科大学附属さいたま医療センター栄養部

大河原 晋¹, 伊藤 聖学¹, 猪野瀬 渚², 宮原 摩耶子², 椎名 美智子², 村越 美穂², 湊 さおり¹, 北野 泰佑¹, 宮澤 晴久¹, 森下 義幸¹

【背景】食事療法のCKD症例の腎機能維持に重要である。近年、CKD症例の脳内局所酸素飽和度 (CrSO₂) はeGFRと認知機能と関連することが明らかとなったが、食事摂取状況との関係は検討されていない。【方法】対象は保存期CKD症例67例。CrSO₂はINVOS5100cを用いて観察し、食事記録よりエネルギー摂取量を算出した。タンパク質および食塩摂取量は24時間蓄尿から算出した。【結果】多変量解析の結果、CrSO₂はエネルギー摂取量 (standardized coefficient: 0.370), 血清アルブミン濃度 (同: 0.236) と有意な正の関連を示した。さらにエネルギー摂取量/タンパク質摂取量, エネルギー摂取量/食塩摂取量を使用したモデルでは、エネルギー摂取量/食塩摂取量 (同: 0.343), Hb濃度 (同: 0.284) と有意な正の関連を示した。【結論】CrSO₂はエネルギー摂取量, エネルギー摂取量/食塩摂取量, 血清アルブミン濃度, さらにHb濃度に影響を受けることが明らかとなった。十分なエネルギー摂取量と適切な塩分制限は保存期CKD症例の腎機能維持のみならず、脳内酸素動態の維持に重要である。

P-133

BMI 変化と CKD 発症リスクの関連についての検討

虎の門病院健康管理センター

戸田 晶子, 原 茂子, 辻 裕之

【目的】肥満は慢性腎臓病 (CKD) の危険因子であるが、体重減少が CKD 予防に有用であるかについては議論が分かれている。その理由の一つとしては、一部の患者にとっては体重変化が健康的に好ましくない結果であり、その場合には体重減少が CKD 発症のリスクとなり得るからである。そこで我々は、その大部分が健康と想定される人間ドックのデータを用いて、5年間の BMI 変化と CKD 発症の関連について検討を行った。【方法】当施設にて 2013 年と 2018 年の両年に受診した 6,959 人を対象とした。BMI 変化率を 5 つのカテゴリに分類し、5 年間の CKD 発症をアウトカムとした多変量ロジスティック解析を用いて検討を行った。更に肥満群と非肥満群に分類し、各群に置ける BMI 変化と CKD 発症の関連について検討した。【結果】BMI 不変群に比較して高度 BMI 減少群は有意な CKD 発症リスクの低下を認めた (オッズ比 (OR) 0.70, 95%信頼区間 (CI) 0.54-0.91, $p < 0.01$)。一方、高度 BMI 増加群では CKD 発症リスクの上昇を認めた (OR 1.40, 95%CI 1.08-1.81, $p = 0.01$)。肥満者では高度 BMI 増加群で CKD 発症リスクの有意な上昇を (OR 1.75, 95%CI 1.01-3.01, $p = 0.045$)、非肥満者では高度 BMI 減少群で有意な減少を認めた (OR 0.69, 95%CI 0.51-0.94, $p = 0.02$)。【結語】人間ドック受診者を対象とした検討で、CKD 発症リスクは BMI 減少により有意な低下を、BMI 増加により有意な上昇を認めた。

P-134

慢性腎臓病患者における血清 growth differentiation factor-15 に関する検討

富山大学第二内科

小林 詩織, 小池 勤, 藤岡 勇人, 掛下 幸太, 清水 英子, 清澤 泰午, 有澤 悠, 村井 沙耶佳, 山崎 秀憲, 絹川 弘一郎

【目的】Growth differentiation factor-15 (GDF-15) は、TGF- β スーパーファミリーに属するタンパク質で、低酸素や炎症、酸化ストレスと関連して産生されるストレス誘発性サイトカインである。慢性腎臓病 (CKD) 患者では、血清 GDF-15 濃度の上昇が腎障害進展の予測因子となるとの報告があるが、CKD 患者における血清 GDF-15 の詳細は明らかでない。【方法】eGFR 60 mL/min 未満の CKD 患者 69 例 (男性 49 例, 女性 20 例, 年齢 70 ± 12 歳) を対象に血清 GDF-15 濃度を測定し、血清 GDF-15 濃度の関連因子を調べた。【成績】血清 GDF-15 濃度は、性別や糖尿病合併の有無による差はなく、年齢や body mass index との関係もなかった。血清 GDF-15 濃度は、収縮期および拡張期血圧との間にそれぞれ負の相関を認めた ($r = -0.40, -0.40$, 各々 $p < 0.001$)。また、血清 GDF-15 濃度は、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度、eGFR との間にそれぞれ負の相関関係 ($r = -0.53, -0.46, -0.61$, 各々 $p < 0.001$) を認めた。血清 GDF-15 濃度を目的変数とした重回帰分析では、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度、eGFR が血清 GDF-15 濃度の独立した規定因子であった ($r^2 = 0.73, p < 0.001$)。【結論】慢性腎臓病患者において、血清 GDF-15 濃度は腎機能障害や貧血、低栄養の進行と関連があることが示唆された。

P-135

long term eGFR plot を利用した患者指導の実際と CKD チーム医療

近江八幡市立総合医療センター腎臓内科

八田 告, 梅原 皆斗, 砂原 康人, 奥野 奈津子, 亀崎 通嗣, 原 将之, 門 浩志

CKD 診療において eGFR の変化は大変重要である。我々は、電子カルテ上で eGFR の変化を数か月、時に 2、3 年眺めて、変化がなければ、患者さんに「腎機能は、落ち着いています、引き続き頑張って下さいね」と言う。しかし、最近導入した long term eGFR plot を使用すると、悪いながら安定していると思っても、長期で見ると確実に低下しており、あと 2 年足らずで透析準備になる症例に気づくことがある。Long term eGFR plot は、eGFR を自入力することなく、15 秒程度で、過去に測定した全ての eGFR 値を自動的にプロットし、eGFR 5 mL/min/1.73 m² になる日時まではじき出してくれる仕組みである。透析導入予測日が、「2200 年 5 月」と出て、喜んで帰宅される場合もあれば、あと一年で透析開始！と厳しい現実を突きつけられる場合もある。教育入院により透析導入を 5 年先送りにできたなど、現実的で正確なデータに患者さんは励みももらえる。また栄養や薬剤指導などのメディカルスタッフのメリットも大きい。指導効果の可視化は、患者のみならずメディカルスタッフとの共通言語として大変重要である。Long term eGFR plot の導入には、医療情報技術士の協力が必要である。当日は、症例も交えて Long term eGFR plot システムの有効性について情報共有したい。

P-136

腎動脈狭窄合併 DKD 患者に対する経皮的腎動脈形成術は腎機能保護に寄与する (long term eGFR plot で評価)

市立長浜病院腎臓代謝内科、市立長浜病院医事課医師支援グループ

森田 善方¹, 葛川 美世², 藤野 隆弘¹, 廣坂 雄介¹, 大町 将司¹, 上田 綾子¹, 上田 久巳¹, 潮 正輝¹

【背景】腎動脈狭窄 (RAS) は慢性腎臓病の原因としても重要である。動脈硬化病変である RAS も糖尿病性腎臓病 (DKD) の進展に関与すると考えられる。RAS に対する経皮的腎動脈形成術 (PTRA) の効果はその有効性に対する議論が続いている。【目的】DKD における RAS の頻度・PTRA の効果を検討する。【方法】2017 年 11 月から 2019 年 7 月 no 期間に DKD に対してエコーおよび MRA を用いて RAS の有無を検討。PTRA 施行 12 名について施行前後 1 年の eGFR の変化を検討した。【結果】計 79 名の患者をエコーおよび MRA でスクリーニング (PTRA 施行数/スクリーニングで狭窄を指摘した人数 = 腎動脈造影をした人数/スクリーニングした人数) は 1) エコー単独 (3/5/16) 2) MRA 単独 (4/9/28), 3) エコー + MRA (5/7/34) であった PTRA を行った 12 名は年齢 76.1 ± 4.7 歳、糖尿病歴 21.9 ± 9.1 年 eGFR 36.2 ± 10.9 mL/min/1.73 m², HbA1c $7.0 \pm 1.0\%$, 尿タンパク 0.6 ± 0.8 g/gCr。喫煙歴は 6 名。使用薬剤は SGLT2 阻害薬 4 名、RAS 阻害薬 5 名。PTR 行前 1 年の eGFR の変化 (mL/min/1.73 m²/年) は -4.1 から 2.02 と有意に改善を認めた ($P < 0.05$)。著明な改善をみた症例もあった。PTRA による合併症は特に認めなかった。【結果】RAS 合併 DKD に対する PTRA は腎機能保護に有効であった。

P-137

腎機能は人工肛門 (ストマ) 造設で低下し、閉鎖で回復する

国立病院機構大阪医療センター

茂木 孝友, 岩谷 博次, 矢島 綾子, 小泉 信太郎, 木村 良紀, 関本 貢嗣, 加藤 健志, 倭 成史

【背景】ストマ閉鎖術直後に腎機能が大きく回復した 1 例を経験し、ストマ造設や閉鎖の際に腎機能の推移を検討することを目的とした。【方法】2010 年以降に当院でストマ閉鎖術施行例のうち、造設術も当院で施行し、周術期採血結果も収集可能な 48 例を対象。腎機能やヘマトクリット (Ht)、総蛋白 (TP) などの周術期推移を後方視的に検討。【結果】患者は男/女 26/22、ストマ造設時、年齢平均 62 ± 12 才、eGFR 81 ± 27 mL/min/1.73 m²、病名 (大腸癌 38、直腸カルチノイド 2、その他 6)。ストマ造設後、中央値 230 (四分位範囲 189-332) 日後に閉鎖術を施行。術前に比べ造設 1 か月後の eGFR 変化量 (Δ eGFR 造) は -3.71 mL/min/1.73 m² と低下し、術前に比べ閉鎖 1 か月後の eGFR 変化量 (Δ eGFR 閉) は、4.56 mL/min/1.73 m² と上昇し、有意差を認めた ($p = 0.0123$)。Ht, TP はそれぞれ Δ Ht 閉 -2.8% ($p < 0.0001$)、 Δ TP 閉 -0.26 g/dL ($p = 0.0116$) と閉鎖 1 か月後に有意に低下し血液濃縮の解除が示唆された。小腸ストマでは Δ eGFR 造/ Δ eGFR 閉は -7.10/3.77 mL/min/1.73 m² と有意差を認めた ($p = 0.006$) が、大腸ストマでは認めなかった。【考察】ストマ造設で脱水のため低下した腎機能は、閉鎖にて改善する。水分排泄の多い小腸ストマで顕著である。【結論】腎機能は人工肛門造設で低下し、閉鎖で回復する。

P-138

甲状腺ホルモン代謝と腎機能障害

山梨大学医学部第三内科

大越 貴絵, 古屋 文彦, 花井 俊一朗, 山口 安乃, 諏訪 博史, 小西 真樹子, 高橋 和也

【背景】CKD 患者における甲状腺機能異常と腎予後の関連につきしばしば報告されるが、そのメカニズムについては明らかでない点も多い。プロホルモンである T4 は腎臓などに発現する脱ヨウ素酵素により、ホルモン活性を有する T3 もしくはホルモン活性がないリバース T3 (rT3) に代謝される。本研究では、血中 T3, rT3 値を測定し、腎生検施行症例における甲状腺ホルモン代謝の変化につき検討した。【方法】腎生検を施行した 27 名 (IgA 腎症 8 人、糖尿病性腎症 6 人、腎硬化症 3 人、顕微鏡的多発血管炎 3 人、微小変化群 2 人、膜性腎症 2 人、アミロイド腎症 2 人、移植腎 1 人) の保存血を用い血中 T3, rT3 値をクロマトグラフタンデム質量分析により測定し、腎機能・腎病理所見・その後の腎機能との関連につき検討した。【結果】正常コントロール群と比較して腎生検施行例では T3 低値、rT3 高値で、糖尿病性腎症と腎硬化症で rT3/T3 比の増加がみられた。T3 と eGFR は相関し、rT3 と eGFR は逆相関を示した。 Δ eGFR と rT3/T3 比に相関は見られなかった。【結語】腎機能障害患者では T3 が低下し rT3 が増加する傾向にあり、腎臓に発現する脱ヨウ素酵素は甲状腺ホルモン代謝や血中の甲状腺ホルモン値を調整している可能性がある。

P-139

睡眠脳波計を用いたCKD患者の睡眠解析

金沢大学大学院腎臓内科学

北島 信治, 宮川 太郎, 遠山 直志, 原 章規, 岩田 恭宜, 坂井 宣彦, 清水 美保, 和田 隆志

【背景】透析患者を含めた慢性腎臓病 (CKD) 患者において, 尿毒症性物質や血液透析による影響などによる不眠や中途覚醒などの睡眠障害を認めることが多い。しかし, 睡眠障害の種類や程度に関しての詳細に関しては不明な点が多い。【方法】CKD (eGFR 60 ml/min/1.73 m²未満) 9例, non-CKD (eGFR 60 ml/min/1.73 m²以上) 6例を対象とし, 終夜睡眠ポリソムノグラフィによる睡眠解析を行った。次いで, さらに詳細な解析を行うため, 6例 (eGFR 8~89; 平均 21 ml/min/1.73 m²) に対して睡眠脳波計 (スリープスコープ) による睡眠解析を行った。【結果】ポリソムノグラフィによる睡眠解析では, CKD 群において REM (rapid eye movement) 睡眠の増加傾向を認め, non-REM 睡眠の減少傾向を認めた。さらに, CKD 群においては non-REM 睡眠における浅い睡眠ステージの割合に増加傾向がみられた。睡眠脳波計による解析では, eGFR の低下に相関して全睡眠時間が減少し ($r=0.96$), 深い睡眠ステージの割合が減少した ($r=0.57$)。また, 熟睡度や眠りの深さの指標として活用されているデルタ波の解析において, non-REM 睡眠時における1分あたりのデルタパワーは eGFR の低下とともに減少した ($r=0.68$)。【結語】終夜睡眠ポリソムノグラフィおよび睡眠脳波計による解析により CKD と関連した睡眠障害の存在が示された。

P-140

慢性腎臓病患者の高ホモシステイン血症と蛋白摂取量との関連について

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

佐藤 陽隆, 町田 慎治, 柴垣 有吾, 櫻田 勉

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者において高ホモシステイン (Homocysteine; Hcy) 血症を認めることが多いが, 高 Hcy 血症と蛋白摂取量との関連についての報告はない。【方法】2011~2019年に当院でCKD教育入院を行い血中 Hcy 濃度測定と蓄尿検査を行った患者 336名を対象とした。患者を高 Hcy 血症群 ($\geq 15 \mu\text{mol/L}$) と正常群 ($< 15 \mu\text{mol/L}$) に分け, 両群の患者特性と蓄尿検査で算出した推定蛋白摂取量を比較した。【結果】平均年齢 70.3 ± 11.4 歳, 男性 246例 (73%)。高 Hcy 血症は全体, CKD stage G3, 4, 5においてそれぞれ 75% (253/336), 45% (39/87), 81% (125/154), 94% (89/95) の患者に認められた。全体において高 Hcy 群は正常群に比し eGFR は低く ($20.6 \pm 9.6 \text{ mL/min/BSA}$ vs $31.9 \pm 11.2 \text{ mL/min/BSA}$ vs, $p < 0.001$)。蛋白摂取量が少なかった ($0.66 \pm 0.15 \text{ g/kg}$ vs $0.73 \pm 0.15 \text{ g/kg}$, $p = 0.001$)。stage 別に解析を行うと, stage G3 においては, 高 Hcy 血症群の蛋白摂取量は正常群に比して有意に低かった ($0.75 \pm 0.16 \text{ g/kg}$ vs $0.68 \pm 0.15 \text{ g/kg}$, $p = 0.04$)。stage G4, G5 の患者では高 Hcy 血症と蛋白摂取量に相関は認めなかった。【考察】CKD stage G3 では蛋白摂取不足による葉酸あるいはビタミン B12 の低下が高 Hcy 血症の一因となっている可能性がある。

P-141

腎性貧血を伴う日本人保存期 (ND) 患者のダプロデュスタット実薬対照試験一患者背景による部分集団解析

1名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科学分野, 2東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科, 3昭和大学医学部内科学講座腎臓内科部門, 4滋慶医療科学大学院大学, 5グラクソ・スミスクライン株式会社, 6GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvania, USA

濱野 高行¹, 南学 正臣², 秋澤 忠男³, 椿原 美治⁴, 永井 玲子⁵, 奥田 伸彦⁵, 鞍田 京⁵, 永久保 太士⁵, 遠藤 之洋⁵, Cobitz Alexander R.⁶

【背景・目的】国内第 III 相試験として, 腎性貧血を伴う日本人 ND 患者 (ESA 使用の有無を問わない) 299 例を対象に, ダプロデュスタット (本剤) またはエポエチンペーパーベゴル (CERA) を無作為に割り付け, 非盲検下で 52 週間投与した。各患者のヘモグロビン (Hgb) 値が目標範囲内 ($11.0\text{--}13.0 \text{ g/dL}$) を達成・維持するように各薬剤の投与量を Hgb 値に応じて調節した結果, 本剤の CERA に対する非劣性 (投与 40~52 週の平均 Hgb 値) が示されている。今回, 患者背景が本剤の有効性及び副作用を検討した。【方法】患者背景に基づく部分集団に対して投与 40~52 週時における平均 Hgb 値を投与群間で比較した。【結果・結論】糖尿病の有無並びに試験開始前 ESA の種類・投与量等にかかわらず, 本剤は CERA と同様に Hgb 値を目標範囲内に達成・維持することが示された。

P-142

ESA 未治療の腎性貧血合併の保存期 CKD 患者に対するモリデュスタットの有効性及び安全性の検討: MIYABI ND-C

1東京慈恵会医科大学, 2バイエル薬品株式会社, 3昭和大学 山本 裕康¹, 田口 恵実², 野堀 潔², 松田 淑美², 家串 和真², 秋澤 忠男³

【目的】赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 未治療の日本人保存期 CKD 患者における新規腎性貧血治療薬モリデュスタット (MO) の有効性及び安全性を検証する。【方法】第 III 相, 非盲検, 多施設共同試験としてダレボエチンアルファ (DA) と比較した。【結果】82 例に MO (開始用量: 25 mg/日), 79 例に DA (開始用量: 30 $\mu\text{g}/2$ 週) を 36 週間投与した。MO 群における Hb 値は経時的に上昇し (投与 8 週までの上昇速度の平均値 (95%信頼区間 (CI)): 0.086 g/dL/週 ($0.047, 0.126$)), 平均値は投与 12 週に目標範囲 ($11.0\text{--}13.0 \text{ g/dL}$) の下限を上回った。投与 12 週以降も平均値は目標範囲内に維持され, 評価期間中 (投与 30~36 週) の平均 Hb 値の平均値 (95%CI) は 11.28 g/dL ($11.07, 11.50$) であった。ベースラインからの変化量 (平均値 (95%CI)) (ベースラインの平均 Hb 値) は, MO 群で 1.45 g/dL ($1.21, 1.68$) (9.84 g/dL), DA 群で 1.68 g/dL ($1.45, 1.91$) (10.00 g/dL), 群間差の点推定値 (95%CI) は, -0.36 g/dL ($-0.66, -0.07$) であり, MO の DA に対する非劣性が検証された (非劣性マージン: 1.0 g/dL)。投与 36 週までに有害事象が発現した被験者の割合は, MO 群で 84.1%, DA 群で 91.1% であり, 両群に安全性の懸念は認められなかった。【結論】MO は投与初期に急激な Hb 値の上昇を示すことなく貧血改善効果を示し, DA との非劣性が検証された。

P-143

ESA 既治療の腎性貧血合併の保存期 CKD 患者に対するモリデュスタットの有効性及び安全性の検討: MIYABI ND-M

1東京慈恵会医科大学, 2バイエル薬品株式会社, 3昭和大学 山本 裕康¹, 田口 恵実², 野堀 潔², 松田 淑美², 家串 和真², 秋澤 忠男³

【目的】ESA 既治療の日本人保存期 CKD 患者におけるモリデュスタット (MO) の有効性及び安全性を検証する。【方法】第 III 相, 非盲検, 多施設共同試験としてダレボエチンアルファ (DA) と比較した。【結果】82 例に MO (開始用量: 切り替え前の ESA 投与量が低用量/高用量に応じて 25 mg/50 mg) を, 82 例に DA (開始用量: 切り替え前の ESA 投与量に基づく) を 36 週間投与した。MO 群における Hb 値は ESA より切り替え後維持され (投与 8 週までの上昇速度の平均値 (95%信頼区間 (CI)): -0.001 g/dL/週 ($-0.033, 0.032$)), 0.5 g/dL/週 を超えた患者の割合は 0% であった。評価期間中 (投与 30~36 週) の平均 Hb 値の平均値 (95%CI) は 11.67 g/dL ($11.48, 11.85$) であり, 目標範囲 ($11.0\text{--}13.0 \text{ g/dL}$) に維持された。ベースラインからの変化量 (平均値 (95%CI)) (ベースライン時の Hb 値) は, MO 群で 0.35 g/dL ($0.12, 0.58$) (11.31 g/dL), DA 群で 0.26 g/dL ($0.04, 0.48$) (11.27 g/dL), 群間差の点推定値 (95%CI) は, 0.13 g/dL ($-0.15, 0.40$) であり, MO の DA に対する非劣性が検証された (非劣性マージン: 1.0 g/dL)。投与 36 週までに有害事象が発現した被験者の割合は, MO 群で 87.8%, DA 群で 89.0% であり, 両群に安全性の懸念は認められなかった。【結論】MO は切り替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく貧血維持効果を示し, DA との非劣性が検証された。

P-144

片側性胸水を認めた慢性腎臓病患者の臨床的検討

JCHO 東京新宿メディカルセンター腎臓内科

内田 梨沙, 権 紀映, 吉川 隆広, 野田 竜之介, 松永 典子, 大瀬 貴元

【背景・目的】CKD 患者の片側性胸水では悪性腫瘍, 結核, 肺炎などが原因として挙げられ, 特に透析導入前後では結核の頻度が高いとされているが, 最終診断を含め臨床的特徴についての報告は少ない。そこで当院において片側性胸水に対して胸水穿刺を施行した非透析 CKD 患者 6 症例について, その特徴を検討することとした。【方法】2017 年~2019 年に片側性胸水に対して胸水穿刺を施行した非透析 CKD 患者 6 名について臨床的特徴を解析した。【結果】平均年齢は 79 歳 (70 歳~88 歳), 胸水穿刺時の腎機能は eGFR $4.8\text{--}17.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。右胸水が 5 名, 左胸水が 1 名であった。胸水は Light の基準で滲出性 3 名, 漏出性 3 名。胸水培養と抗酸菌培養は全例陰性, 細胞診は class1 であった。いずれも胸腺生検などの確定診断は行っていないものの, 悪性腫瘍や結核, 肺炎は否定的であった。5 例で利尿剤が投与され, 3 例は利尿剤への反応に乏しく, 透析開始後に胸水が減少した。以上の経過からは, 尿毒症性胸膜炎による胸水の可能性が強く示唆された。【考察】慢性腎臓病患者での片側性胸水の原因は明らかでないものが多く, 今回の検討では結核も否定的であった。難治性の片側性胸水では尿毒症性胸膜炎を念頭に置く必要があり, 文献的考察を加えて報告する。

P-145

CD4 リンパ球減少は末期腎不全患者における大動脈弓石灰化に関連する

大阪南医療センター腎臓内科

飯尾 健一郎, 今井 洋輔, 畑中 雅喜, 大森 弘基, 安東 豊

【背景】末期腎不全患者では血管石灰化が進行しており、大動脈弓石灰化は、全死亡や心血管系合併症を予測するのに有用である。一方、血管石灰化部位にT細胞が浸潤するが、T細胞表現型と石灰化との関係は明らかでない。【方法】大阪南医療センターに通院または入院する105例の末期腎不全患者（慢性腎臓病ステージ5または5D）[年齢中央値70(64-77)才, 男性65/105(61.9%)、透析31/105(29.5%)]を本研究に組み入れた。胸部X線における大動脈弓の石灰化を4段階(0-3)で半定量評価した。末梢血単核細胞または末梢血中の免疫細胞表現型(CD3⁺細胞数, CD4⁺細胞数, CD8⁺細胞数, CD4/CD8比, CD28⁺CD4⁺細胞割合, CD28⁻CD8⁺細胞割合)をフローサイトメーターで測定し、大動脈弓石灰化をアウトカムとして順序ロジスティック回帰にて解析した。【結果】大動脈弓石灰化スコアは、0:36/105(34.3%), 1:20/105(19.1%), 2:26/105(24.8%), 3:23/105(21.9%)であった。多変量順序ロジスティック回帰を行ったところ、CD3⁺細胞数(coefficient: -0.0013, p=0.04), CD4⁺細胞数(coefficient: -0.0031, p=0.003), CD4/CD8比(coefficient: -0.27, p=0.04)が有意に大動脈弓石灰化に関連していた。【結論】末期腎不全患者では、CD4⁺細胞数の減少が大動脈弓石灰化に関与している可能性が考えられた。

P-146

漢方薬による慢性腎臓病 (CKD) 患者の腎機能低下抑制効果の検討

熊本赤十字病院腎臓内科, 熊本赤十字病院総合内科

濱之上 哲¹, 加島 雅之², 石塚 俊紀¹, 川端 知晶¹, 豊田 麻理子¹, 宮田 昭¹, 上木原 宗一¹, 早野 俊一¹

【背景】CKDは年々増加し、末期腎不全や心血管疾患のリスクとなる。そのため、CKD進行抑制としてガイドラインに沿った治療以外の方法はまだ少ない。近年漢方薬の中には体液調節や腎保護効果が報告されているものがあり、腎保護効果が期待される。【対象】2017~19年に当院にてCKDに対し外来管理した患者のうち、牛車腎気丸と防己黄耆湯を3か月以上内服し、前後3か月以上のデータを有する患者を介入群、通常加療した患者をコントロール群とした。【デザイン】前後比較試験、非ランダム化比較【結果】介入群28名、コントロール群69名を登録。漢方薬投与の前後比較で、eGFRの変化を回帰直線の傾きの平均を比較すると、前vs後=-3.89%±0.11 vs 2.32%±0.30 p<0.0001と介入後の腎機能改善を認めた。効果はステージ3の患者で顕著であったが、ステージ5では傾きは改善するも低下傾向であった(-1.1%)。介入群とコントロール群を透析導入までの期間で比較しても有意差を認めなかった(HR:0.19, 95%CI [0.07, 0.48], P<0.0001)。【考察】明確な機序は不明だが、体内水分バランス調節効果のある牛車腎気丸と防己黄耆湯を使用することで、腎機能の維持、改善の効果が期待できる。時系列・症例を追加報告する。

P-147

肝移植患者へのエベロリムス導入に伴う腎機能への影響

防衛医科大学病院輸血血液浄化療法部, 慶應義塾大学病院腎臓内分分泌代謝内科, 慶應義塾大学病院一般外科

水口 齊¹, 脇野 修², 蛭川 和也³, 篠田 昌宏³, 畔上 達彦², 長谷川 一宏², 神田 武志², 徳山 博文², 北川 雄光³, 伊藤 裕²

【背景】肝移植患者の免疫抑制剤として、エベロリムス(EVR)は本邦で2018年から使用が認められ、当施設でも導入を進めている。今回は、タクロリムス(FK)を減量しEVRを導入した患者における腎機能の推移を検討した。【対象と方法】当施設の肝移植術後にEVRを導入した症例を対象とした。導入時→導入後6ヶ月で以下の項目を検討した: FKの血中濃度, eGFR (ml/min), 尿中NAG (IU/g・Cr), 尿中β2MG (μg/g・Cr), 蛋白尿 (g/g・Cr), 高脂血症 (TG (mg/dl), LDL-C (mg/dl), 耐糖能異常 (HbA1c%)【結果】23例でEVRを導入した。移植後EVR導入までの期間は平均1043日であった。導入後に急性細胞性拒絶を1例認めた。FKの平均血中濃度はFK減量後5.07→2.56 ng/mlに減少した。また、尿蛋白0.41±0.09→2.39±0.98 g/g・Cr, 尿中NAG 14.8±0.03→13.7±0.06 IU/g・Cr, 尿中β2MG 6.4±4.0→4.4±1.9 mg/g・Cr, eGFR 36.7±1.95→41.4±2.79 ml/min, TG 188.7±24.9→204.2±31.6 mg/dl, LDL-C 100.5±12.6→125.4±12.8 mg/dl, HbA1c 5.85±0.34→5.93±0.20%であった。【結論】肝移植患者において、EVR導入により、短期的なeGFRは改善を認めるが、尿蛋白は増加する症例が多いことが分かった。EVR導入に伴う長期的な予後への影響は今後検討が必要である。

P-148

血清インドキシル硫酸 (IS) 値はタンパク質摂取量が多いと高値となる

1名大CKD・腎内, 2名古屋大学検査部

今井 順子¹, 安田 宜成¹, 丹羽 操¹, 柴田 典子¹, 西川 千寛¹, 菊地 良介², 丸山 彰一¹

【目的】インドキシル硫酸 (IS) は代表的な尿毒症物質でCKDとCVDの発症・進展に関わる。我々は第62回日腎学術総会酵素法ISがGFRに比して高値のCKD患者を明らかにした。ISはトリプトファン由来であるためISとタンパク摂取量の関連を解析した。【方法】対象は2009~14年に血清保存し24時間蓄尿検査を行ったCKD患者202名。IS (μmol/L)を酵素法(ニプロ)で測定し、24時間蓄尿の推定タンパク質摂取量との関連を解析した。【結果】患者背景は年齢68±18歳, 女性31%, eGFR 45±20 mL/分/1.73 m², 蛋白尿1.6±2.5 g/gCr, 高血圧81%, DM 36%。推定タンパク摂取量は1.02±0.30 g/KgIBW/日, 血清ISは10.4±8.1 (~G3a: 6.3±4.1, G3b: 9.9±5.5, G4: 15.9±8.0, G5: 33.9±8.0)でeGFRと強く相関した(r=0.627, p<0.0001)。血清ISとeGFRの相関式から算出した予測IS値に対し、実測値が<80%の低、80~120%の中、120%以上の高値の3群間で、単変量解析では年齢, Alb, Hb, 推定タンパク質摂取量が、多変量解析では年齢, Hb, タンパク質摂取量が有意な関連因子であった。【結論】酵素法ISは腎機能と強く相関し、タンパク質摂取量が増えると腎機能に比したIS値が高値になる可能性が示唆された。

P-149

保存期CKD患者の血漿キサンチン酸化還元酵素 (XOR) 活性に関連する因子の検討

大阪急性期・総合医療センター

岩田 幸真, 松村 克典, 高塚 泰輔, 芳村 大介, 奥嶋 拓樹, 川村 知央, 上田 仁康, 勝二 達也, 林 晃正

【緒言】一般集団においては血漿キサンチン酸化還元酵素 (XOR) 活性が肥満やインスリン抵抗性と関連すると報告されているが、保存期CKD患者における血漿XOR活性とその意義に関する報告は少ない。【目的】保存期CKD患者において血漿XOR活性に関連する因子を同定すること。【対象, 方法】2016年10月から2019年3月までに当科外来にてXOR活性を測定した421例のうち、尿酸降下薬を使用していない134例を対象とした。この134例をXOR活性により三分位に分け、患者背景因子, 血液検査結果, 血圧, 脈拍を横断的に比較検討し、重回帰分析にて血漿XOR活性と関連する因子の同定を行った。【結果】年齢72(62-79)歳, 男性92例(68.7%), eGFR 27.7(19.7-39.4) ml/min/1.73 m², 血漿XOR活性29.6(15.3-58.9) pmol/h/mL, 尿酸6.4(5.6-7.3) mg/dLであった。3群間で性別や年齢, 尿酸値に有意差は見られず, eGFR (ml/min/1.73 m²)はそれぞれ低位群22.7(14.0-30.5), 中位群31.6(23.1-42.8), 高位群29.0(20.3-41.6)と有意差が見られた(P=0.011)。重回帰分析の結果, 高齢(P=0.013)およびeGFR高値(P=0.002)が独立して血漿XOR活性高値と関連する因子であった。【結論】保存期CKD患者では高齢とeGFR高値が血漿XOR活性高値に関連する。

P-150

慢性腎臓病患者における心電図・心エコー異常の有無による背景と虚血スクリーニング陽性率の違い

神戸大学腎臓内科/腎・血液浄化センター

平林 顕, 河野 圭志, 藤井 秀毅, 後藤 俊介, 西 慎一

【背景/目的】慢性腎臓病(CKD)患者に対する虚血性疾患の評価として、心電図, 心エコーの異常を持つCKD患者における、背景および虚血性心疾患のスクリーニング陽性率の違いを調べた。【方法】当科に入院したCKD4-5患者(607名)の安静時心電図, 心エコー所見で、いずれにも異常がない群(A群), 心電図のみに異常がある群(B群), 心エコーのみに異常がある群(C群), どちらにも異常がある群(D群)の4群に分け、群間差を有する背景および虚血性心疾患のスクリーニング陽性率の違いを調べた。【結果】A群333名(55%), B群106名(17%), C群76名(13%), D群92名(15%)で、D群では他の群に比べて男性, 喫煙者, 虚血性心疾患の既往といった背景因子が多かった。虚血性心疾患のスクリーニングが施行された患者のうち陽性であった割合はA群10.0%, B群17.9%, C群25.0%, D群55.6%とD群がその他のグループに比して高率であった。【結論】CKD4-5患者の中で、心電図, 心エコー異常の両方を有する群は虚血性心疾患のリスクを有している割合が高く、虚血スクリーニング陽性率がより高いと考えられた。

P-151

部分尿を用いた推定蛋白摂取量の進行期のCKD患者における有用性の検討

平塚共済病院腎臓内科

野田 翔平, 内田 木香, 大石 真理子, 平井 俊行, 西田 秀範, 藤井 徹郎

GFR 低下抑制, 蛋白尿減少の観点から, CKD 患者においてその病期に応じた蛋白質摂取制限が推奨されている。しかし指導を行う上で, 患者の実際の摂取量の評価は蓄尿や患者の食事内容の分析を要するなど, 煩雑である。2017年のCKD G3b-G5診療ガイドラインにおいて, 患者の蛋白摂取量の推定に有用として, 部分尿の尿素窒素濃度を用いた式1日の蛋白質摂取量 (g/日) = $13.9 + 0.907 \times \text{BMI} + 0.0305 \times \text{尿 UN (mg/dL)}$ を取り上げている。当院にて2017年以降, CKD 教育入院を行った患者39名(平均年齢69±11.1歳, 平均eGFR 34.6±16.4 ml/分/1.73 m², BMI 27.6±6.84)において, 蓄尿を用いた推定蛋白摂取量 (Maroniの式による計算), 上記の部分尿を用いた推定蛋白摂取量は, 48.6±12.1 g/日, 51.7±25.3 g/日 (いずれも n=65) であり, 実際の摂取蛋白量 (47.1±9.02 g/日) と, それぞれ有意に正の相関 (相関係数 0.342/P<0.01, 相関係数 0.339/P<0.01) を認めた。また2つの推定式の結果についても, 有意に正の相関 (相関係数 0.433/P<0.01) が認められた。上記式の作成にあたり, Kannoらは平均eGFR 52.7 ml/分/1.73 m²のCKD患者を対象としていたが, より進行したCKDステージの患者においても, 同式が有用であることが示唆された。

P-152

CKDにおけるAST-120の至適治療介入時期に関する検討

順天堂大学腎臓内科

鈴木 仁, 作間 宏子, 鈴木 祐介

【目的】AST-120 (クレメジン) は尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸を吸着し, CKDの進行抑制効果が示唆されている。しかし, 近年の大規模臨床試験ではCKDの進行抑制効果は否定的であった。本研究では, AST-120投与前後のeGFRの変化と至適投与開始病期について検討した。【方法】RAS阻害薬や食事療法などの標準療法に加えAST-120を投与開始したCKD患者157名を後ろ向きに検証した。BUNとeGFRの変化量を投与1年前から投与3年後までの4年間を分析し, AST-120による腎機能低下抑制効果と, 投与開始時の腎機能別に至適投与開始時期を検討した。【結果】AST-120投与前では1年間でeGFRは4.6 ml/min/1.73 m²減少したが, 投与開始後3年間では, 年平均2.1 ml/min/1.73 m²の減少にとどまった。BUNの増加率に関しても, 3年間の使用で投与前と比較し5.7から3.3 mg/dl/年と改善傾向がみられた。また, AST120の投与開始時のeGFRを ≥ 40 , >40 eGFR ≥ 30 , eGFR 30 ml/min/1.73 m²未満の3群に分けて解析したところ, eGFR ≥ 40 のグループで最もeGFRの低下抑制効果が示された。【結語】本研究では, AST-120投与によりeGFRの低下を緩徐化できることが示された。さらに, 腎機能低下が比較的早期の病期 (eGFR ≥ 40) から投与することが有用であると考えられた。

P-153

慢性腎臓病教育入院における腎機能進行抑制効果に影響を与える要因の解析

聖マリアンナ医科大学病院腎臓高血圧内科

大迫 希代美, 町田 慎治, 柴垣 有吾, 櫻田 勉

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者に対する教育入院の有効性は報告されているが, その有効性に影響を与える要因は十分に明らかとなっていない。【方法】2011年1月から2018年12月までにCKD教育入院を行った患者で1年後データ抽出が可能であった367名(年齢74歳, 男性252名, 糖尿病40%, BMI 24.1 kg/m², eGFR 19.0 ml/min/1.73 m²)を対象とした。退院後1年間eGFRが維持されたresponder (89名) とeGFRが低下したnon-responder (278名) の治療介入をMcNemar検定で比較する過去起点コホート研究を実施した。【結果】non-responderと比較してresponderでは1年後のエリスロポエチン製剤 (ESA) の使用割合は減少し (32% vs 20%, p=0.013), 尿酸値6 mg/dL以下の患者割合が増加していた (30% vs 52%, p=0.001)。【結語】1年間腎機能が維持されていたCKD患者ではESAの使用割合が減少し, 尿酸値が低下していた。

P-154

関節リウマチ患者におけるeGFRcrとeGFRcysの測定意義

¹佐賀大学腎臓内科, ²虎の門病院分院腎センター膠原病内科, ³嬉野医療センター福田 誠¹, 力武 修一¹, 高島 毅³, 星野 純一², 澤 直樹², 宮園 素明¹, 池田 裕次¹, 乳原 善文²

【はじめに】適切に腎機能評価をすることは, MTXなどの治療薬を使用し, 腎機能障害を合併する可能性がある関節リウマチ患者の診療で重要である。腎機能評価にはCrおよびeGFRcrが用いられてきたが, Crは筋肉量を反映するため, 高齢者や女性の場合腎機能を過大評価する可能性が指摘されている。今回, 関節リウマチ症例においてCystatinCおよびeGFRcysを用いて腎機能評価を行うことの意義を検討することとした。【方法】関節リウマチ患者173例のCr, CystatinCおよび算出されるeGFR, その他の各種パラメータを比較検討した。【結果】ADLを独歩, 杖歩行, 車椅子の3群に分けてeGFRcr-eGFRcysの差を比較検討したところ, 有意差をもって (p<0.01) ADLが悪くなるほどeGFRcr-eGFRcysの差は大きくなることが明らかとなった。ADLの悪い関節リウマチ症例では, CystatinCを用いて腎機能評価することが重要であることが示唆された。その他の因子に関しても比較検討したため報告する。

P-155

Clinical retrospective analysis of Yishen Qingli Huoxue Xie-zhuo Recipe on delaying the progression of chronic kidney disease

Nephrology Division, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China

Wei Sun, Qing Li, Jin Yan

Yishen Qingli Huoxue Xie-zhuo Recipe (YQHXR), an effective empirical Chinese herbal medicinal compound of the famous old traditional Chinese medicine doctor in China, has since been widely applied to delay chronic kidney disease (CKD) progression in clinics. However, the comprehensive understanding is still lacking. Therefore, we designed the clinical retrospective analysis to observe the effects of YQHXR on renal function in patients with CKD. Clinical data of patients with CKD stage 3-5 in nephrology division of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from January 2018 to May 2018 was analyzed retrospectively. Patients were assigned to routine therapy group (control group, 52 cases) and routine therapy combined with YQHXR group (observation group, 56 cases) according to the therapeutic regime. Changes of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR), hemoglobin (HGB) and albumin (ALB) were determined. Kaplan-Meier survival curve was used to observe the time of entering renal endpoint event (CKD 5 stage). Compared with control group, the progression of CKD stage 3-4 and CKD stage 4-5 were delayed in the observation group (p<0.05), the survival time of CKD patients was also prolonged (p<0.05), the 5-, 10-year survival rates were increased in the observation group (p<0.01, p<0.05). In addition, there was no significant difference in Scr, BUN, eGFR, HGB and ALB between the two groups. On the whole, YQHXR could delay the loss of renal function in patients with CKD stage 3-4.

P-156

Relationship between Mortality and Peripheral Artery Disease at Time of Dialysis Initiation

¹Division of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ²Division of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan
Hikaru Morooka¹, Akihito Tanaka¹, Daijo Inaguma², Shoichi Maruyama¹

【Background】Patients with peripheral artery disease (PAD) are reported to have poorer prognosis than those without PAD. When patients with PAD develop end-stage kidney disease, clinicians must determine treatment with consideration of prognosis. Furthermore, PAD is sometimes found at time of dialysis initiation. However, prognosis of patients with PAD at time of dialysis initiation has not been investigated.【Method】A total of 1524 patients with chronic kidney disease who initiated dialysis at 17 centers participating in the Aichi Cohort Study of Prognosis in Patients Newly Initiated into Dialysis were included. Patients initiated dialysis between October 2011 and September 2013. We defined PAD with Fontaine stage II to IV as presence of PAD. Mortality rates were compared between patients with and without PAD.【Results】The study included 1030 men and 492 women with a mean age of 67.5±13.1 years. Of these, 71 had PAD and 1451 did not; 34.0% of the former group and 17.0% of the latter group died by September 2016 (P<0.001). Even after adjusting for various factors, presence of PAD remained an independent risk factor for mortality (P<0.01).【Conclusion】Patients with PAD at time of dialysis initiation had poor prognosis. Therefore, presence of PAD should be taken into consideration when patients initiate dialysis.

P-157

心肥大+慢性腎臓病モデルマウスにおける FGF23, RAS 関連因子についての検討

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター
岡本 光平, 藤井 秀毅, 後藤 俊介, 河野 圭志, 渡邊 健太郎, 能瀬 勇馬, 西 慎一

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者では血清 FGF23 が上昇し左室肥大 (LVH) との関係が報告されているが、その詳細は不明である。そこで LVH+CKD マウスモデルを開発し、LVH と FGF23, レニン-アンジオテンシン系 (RAS) との関連について解析した。【方法】C57BL/6J マウスを用い、control 群、CKD 群、LVH 群、LVH+CKD 群を作成した。各群の心重量、血清 FGF23 などの CKD-MBD パラメーター、心筋組織内 FGF23, RAS 関連因子の mRNA 発現量やそれらの関係について解析した。【結果】LVH+CKD 群、LVH 群、CKD 群、control 群の順に心重量は高値であった。血清 FGF23 や心筋組織内 FGF23 と RAS 関連因子の mRNA 発現量は LVH+CKD 群で最も上昇していた。血清 FGF23, 心筋組織内 FGF23, RAS 関連因子の mRNA 発現量と心重量、心筋組織内 FGF23 と RAS 関連因子の mRNA 発現量は有意な相関を認めた。【まとめ】CKD のみならず LVH の進展により血清、心筋組織内 FGF23 が増加することがわかった。RAS 亢進がこれらの変化に関連する可能性が推測された。

P-158

ニコチンアミドは炎症の抑制によりアデニン腎症発生を予防する。

¹東北大学腎・高血圧・内分泌学, ²東北大学臨床薬学
熊倉 慧¹, 佐藤 恵美子², 塚本 晃代², 大江 佑治¹, 宮崎 真理子¹, 高橋 信行²

【背景・目的】CKD では臓器内代謝変化が生じ、CKD の治療標的になり得る。そこで本研究は、代謝の過程で重要な役割を果たす NAD⁺ の前駆体であるニコチンアミド (Nam) の CKD 予防効果を検討した。【方法】C57BL/6 雄マウスに通常食 (対照群: Ctl), もしくは 0.2% アデニン含有食 (腎不全群: RF) を 6 週間与えた。餌の投与と同期間に水道水 (Tap) もしくは 1.2% Nam 含有水 (NAM) を自由飲水させた。6 週間後、マウスの尿・血漿、腎を含む臓器を採取し、組織学検診、血漿中尿素素の分析、腎臓のサイトカイン等遺伝子発現の検討から Nam の効果の評価した。【結果】RF+Tap 群でみられた著明な体重減少は RF+NAM 群で有意に抑制された。腎機能指標 (血漿クレアチニン・BUN) および血漿中尿素素は RF+Tap 群で上昇したが、RF+NAM 群では有意に抑制された。組織学的評価から RF+Tap 群で著明な尿細管萎縮と間質線維化がみられたが、RF+NAM 群で緩和された。RF+Tap 群では *I16*, *I11b* などの炎症サイトカインが上昇し、Nam を NAD⁺ に変換する酵素の一つのニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (*Nampt*) の発現が RF+NAM で低下したが、RF+NAM 群ではその低下は抑制された。【考察】アデニン腎症 CKD モデルにおいて Nam は炎症を抑制することで腎保護的に作用することが示唆された。

P-159

Urea transporter-A ノックアウトマウスでは尿毒性心筋症が抑制される

産業医科大学病院腎センター
久間 昭寛, 中園 和利, 中野 陽子, 宮本 哲

【背景】慢性腎臓病 (CKD) では水、Na, 尿素が体内に貯留し、尿毒性心筋症など心疾患の発症を招く。我々は、urea transporter (UT)-A 阻害による尿素依存性浸透圧利尿が尿毒性心筋症を抑制するか否かを検討した。【方法】C57BL/6 マウスの wild type (WT) と *UT-A1/A3*^{-/-} マウス (KO) に片腎摘出術 (Nx) を施行し、1% 食塩水を飲水させた。Nx 後 8 週で 24 時間蓄尿検査と心機能 (心臓超音波検査) を評価後に sacrificed し、心組織の mRNA を real-time PCR で解析した。【結果】Nx 後 8 週の BUN (mg/dL) は 29.2 (WT-sham 群), 52.3 (WT-Nx 群), 26.3 (KO-sham 群), 55.1 (KO-Nx 群) であった。尿浸透圧 (mOsm/kg・H₂O) は KO-Nx 群が KO-sham 群より有意に低く (636±11 vs 511±52, P=0.03), 尿量 (mL/BWG) は KO-Nx 群が KO-sham 群より有意に多かったが (0.44±0.06 vs 0.97±0.18, P=0.01), WT-sham 群と-Nx 群の間には有意差は無かった。WT-Nx 群の左室駆出率 (%) は WT-sham 群より有意に低く (57±5 vs 42±2, P=0.02), 前負荷の指標となる左室拡張末期容量 (μL) は、WT-Nx 群が WT-sham 群より高値であったが (54±3 vs 62±3, P=0.04), KO-sham 群と-Nx 群の間には有意差は無かった。心組織でのレニンとアンジオテンシン変換酵素の mRNA 発現は、WT-Nx 群が WT-sham 群の各々 3.0 倍と 1.3 倍高く (共に P<0.05), KO-sham 群と KO-Nx 群の間で有意差は無かった。【結論】*UT-A1/A3*^{-/-} マウスは CKD に伴う体液貯留や RAS 発現を抑えて尿毒性心筋症を抑制した。

P-160

アリスロキア酸腎症の加齢性変化についての検討

横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学
浦手 進吾, 浦井 広道, 山地 孝弘, 田中 翔平, 安部 えりこ, 金口 翔, 小林 竜, 戸谷 義幸, 田村 功一

【背景目的】近年、腎臓の老化過程は個体寿命に関与する「腎性老化」が提唱されている。腎性老化の克服により健康寿命が延伸する可能性がある。腎臓は加齢に伴い構造的、機能的な変化を起こす。この加齢腎は腎萎縮、糸球体濾過率低下、組織学的には糸球体硬化、尿細管萎縮、間質の線維化などで特徴づけられる。アリスロキア酸 (AA) は腎毒性を有する薬物であり、AA 投与による腎障害と加齢腎との関連を示した報告はない。今回我々はマウスを用いて AA 投与による加齢性変化について解析し、AA 腎症の加齢腎モデルとして有用性を検討した。【方法】C57BL/6 マウスに対して AA (3 mg/kg) を週 2 回 4 週間腹腔内投与し、投与終了 4 週後に腎機能と組織評価、老化関連因子などを解析した。【結果】AA 群では体重減少を認め、血圧の変化や心肥大は明らかでなかった。AA 群では腎萎縮、クレアチニンクリアランス低下を認め、組織学的に尿細管萎縮、間質の線維化を認めた。老化関連遺伝子として *klotho* 遺伝子や *ATRAP* 遺伝子などの mRNA 発現が腎において低下した。【考察】AA 群では加齢腎の所見を複数有するため、本プロトコルは加齢腎モデルとして有用である可能性がある。

P-161

Novel enteropeptidase inhibitor SCO-792 protected from CKD progression in focal segmental glomerulosclerosis model, SHC rats

株式会社スコヒアファーマ
片山 裕子, 須釜 淳, 森藤 雄亮, 渡部 正教

Enteropeptidase is a transmembrane serine protease localized on the duodenal brush border that regulates protein digestion. SCO-792, an orally available enteropeptidase inhibitor, was recently reported to show the therapeutic effect on obesity and diabetes in mice. In the present study, we report the therapeutic effect of SCO-792 on kidney parameters in spontaneously hypercholesterolemic (SHC) rat, a non-diabetic animal model with focal segmental glomerulosclerosis. To evaluate the effect, SCO-792 was dosed as food admixture (0.03 and 0.06% (w/w)) for 5 weeks. As expected, SCO-792 increased fecal protein content, indicating enteropeptidase inhibition in the gut. Before the first drug dosing, glomerular filtration rate (GFR) was already lower in SHC rats (6.17 mL/min/kg) compared to normal rats (7.34 mL/min/kg). Interestingly, the chronic dosing of SCO-792 effectively prevented GFR decline (4.43 and 5.53 mL/min/kg in 0.01% and 0.03% SCO-792) compared to vehicle alone (2.53 mL/min/kg). The pair-feeding treatment providing the same amount of food consumed by the 0.06% SCO-792 was less effective in protecting GFR decline compared to SCO-792 treatment (3.72 mL/min/kg). An additional study revealed that SCO-792 unaltered the renal plasma flow, suggesting the therapeutic effect of SCO-792 was mediated by the improved filtration fraction. Moreover, SCO-792 suppressed *Colla1* mRNA expression, total collagen content and interstitial fibrosis in the kidney. In conclusion, SCO-792 effectively protected GFR decline and improved renal pathology in SHC rats.

P-162

オートファジーは尿細管においてアルブミンの再吸収を制御する

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
内田 裕士, 鳥巢 久美子, 植木 研次, 中野 敏昭, 北園 孝成

【背景】オートファジーは細胞の恒常性維持に重要である。糸球体からは一部のアルブミンが濾過され、尿細管で再吸収されることが知られているが、尿細管でのアルブミンの再吸収におけるオートファジーの役割は不明である。今回、尿細管におけるアルブミンの再吸収および尿蛋白による細胞障害へのオートファジーの役割を検証した。【方法】HK-2 において *Atg7* siRNA によりオートファジーを阻害し、アルブミン (BSA) による細胞障害を KIM-1 ELISA 評価し、FITC-BSA を用いてトランスサイトーシスアッセイを行った。尿細管のアルブミン受容体の一つである胎児性 Fc 受容体 (FcRn) の発現・局在を western blot, 共焦点顕微鏡で観察し、エンドサイトーシスアッセイで FcRn の輸送を解析した。【結果】FcRn はオートファゴソームと共局在を示し、オートファジーを阻害すると FcRn のエンドサイトーシスの低下を認め、その結果、FITC-BSA のトランスサイトーシスが有意に抑制され、細胞内の FITC-BSA の蓄積が増加した。BSA を添加するとオートファジー阻害細胞からの KIM-1 放出が増加した。【結論】オートファジーを抑制すると FcRn の輸送障害により尿細管におけるアルブミンのトランスサイトーシスが抑制され、尿細管の細胞障害を引き起こすことが示唆された。

P-163

-0.75 mL/min/1.73 m²/year を cut-off 値とした eGFR slope と腎イベントの関連性

¹奈良県総合医療センター腎臓内科, ²奈良県立医科大学腎臓内科学
園分 麻依子¹, 上村 貴之¹, 松井 勝¹, 鶴屋 和彦²

近年のメタ解析から, eGFR slope は ESRD の新たな surrogate end point であり, その cut off 値として -0.75 mL/min/1.73 m²/yr が提唱された。しかし, この値は欧米の研究結果から算出されたため, わが国に適用できるか不明である。われわれは当科の CKD 症例を対象に -0.75 mL/min/1.73 m²/yr を cut-off 値とした eGFR slope と腎イベントの関連性を検討した。【対象・方法】2013~2017 年の期間内において, 2 点の eGFR 値から eGFR slope を算出でき, かつ, その後, 少なくとも 1 年間以上追跡できた CKD 患者 255 名を対象とした。eGFR slope を -0.75 mL/min/1.73 m²/yr で 2 群 (slow decliner : SD, fast decliner : FD) に分け, 複合腎イベント (末期腎不全と eGFR30% 低下) を追跡した。【結果】SD 群は 103 名 (40%), FD 群は 152 名 (60%) であり, FD 群で有意に高血圧症が多く, eGFR は低値 (30 vs 37 mL/min/1.73 m²) であった。SD 群の 2 年, 5 年腎生存率はそれぞれ 97%, 81% と極めて腎イベントが少なく, FD 群に対する調整ハザード比 (95% CI) は 0.15 (0.08-0.25) であった。層別解析において, 様々な背景因子の有無に関わらず, eGFR slope は有意な腎予後の予測因子となったが, 喫煙者でのみ予測因子とならなかった (p for interaction < 0.01)。【結論】eGFR slope \geq -0.75 mL/min/1.73 m² の CKD 患者群の腎死リスクは極めて少ないが, 喫煙者での適用には注意を要する可能性が示唆された。

P-164

インドキシル硫酸は FGFR4 を介して心筋細胞の肥大を促進する

¹九州大学病態機能内科学, ²福岡歯科大学総合医学, ³福岡腎臓内科学クリニック
岸本 啓志¹, 中野 敏昭¹, 鳥巢 久美子¹, 山田 俊輔¹, 徳本 正憲², 谷口 正智³, 北園 孝成¹

【背景】近年 FGF23 が FGFR4 を介して左室肥大や心筋の線維化を促進することが, 一方, インドキシル硫酸 (IS) が炎症や酸化ストレスを介して左室肥大を誘導することが報告されている。IS の心筋への作用における FGF23 の関与について検討した。【方法】ラット培養心筋細胞株 (H9c2, 2-1) を用いて, IS 刺激による FGF23 の発現および FGFR4 のリン酸化, 心筋肥大マーカー β MHC の発現の変化を検討した。【結果】H9c2 細胞において IS 刺激により FGFR4 のリン酸化は有意に亢進した。Intact FGF23 の蛋白量は細胞内で変化がみられなかったが, FGF23 のエビキチン化は抑制されていた。IS により心筋細胞における β MHC mRNA の発現も増加した。【結論】IS は FGFR4 を介して心肥大を促進する可能性がある。

P-165

慢性腎臓病においてインドキシル硫酸はミネラルコルチコイド受容体活性化をきたす

大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
工藤 明子, 福田 顕弘, 鈴木 美穂, 青木 宏平, 福長 直也, 後藤 孔郎, 柴田 洋孝

【背景】インドキシル硫酸 (IS) は慢性腎臓病 (CKD) の進行に関連する尿毒素であり, ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の過剰な活性化も CKD 進行に重要な役割を果たしているが, 両者の関連性は不明である。【方法】9 週齢の CKD モデルラット (5/6 腎摘) を作成し, sham 群, CKD 群, CKD + AST-120 投与群に分け, 13 週齢における血液, 尿, 腎組織を評価した。また, COS-7 細胞に MR および MR 応答性レポータープラスミドをトランスフェクションし, 各種条件下での MR 活性化をルシフェラーゼアッセイおよび Western blot で検討した。【結果】CKD 群で IS, 尿蛋白が有意に増加し, CKD + AST-120 群にて IS は有意に減少した。腎組織における MR 標的遺伝子の SGK-1 mRNA および蛋白レベルは, CKD 群で有意に増加し, CKD + AST-120 群で抑制された。次に, COS-7 細胞において IS (500 μ M) 添加により MR 転写活性は aldo 存在化で 1.6 倍, 非存在化で 2 倍に増強され, MR 蛋白レベルも 1.4 倍に増加した (p < 0.05)。これらの MR 転写活性化および MR 蛋白レベル上昇は抗酸化薬である α リポ酸の共処置により有意に抑制された。【結論】CKD における MR 活性化の一部は IS を介して惹き起こされ, その機序として酸化ストレスの関与が示唆された。

P-166

硫酸転移酵素 Sult1a1 欠損マウスを用いた腎虚血再灌流後線維化形成におけるインドキシル硫酸の寄与解明

¹熊本大学臨床薬物動態学分野, ²熊本大学病院薬剤部
西垣 愛奈¹, 松下 馨介¹, 林 祐也², 郡田 菜緒¹, 成田 勇樹², 城野 博史², 齋藤 秀之²

【目的】慢性腎臓病 (CKD) の原因病態および病態進展の一要因として急性腎障害 (AKI) が関与する。腎機能低下に伴い体内蓄積するインドキシル硫酸 (IS) は, 酸化ストレス誘因を介する臓器障害性が報告されている。本研究では IS 産生責任酵素である Sult1a1 遺伝子欠損マウス (Sult1a1^{-/-}) を用い, AKI から CKD への病態進展に及ぼす IS の寄与を精査した。【方法】9 週齢の C57BL/6J マウス (WT) と Sult1a1^{-/-} マウスを用いて, 30 分の両腎虚血再灌流 (IR) 後, 2 日, 7 日, 14 日, 28 日目に血液および臓器サンプルを回収し, IS 蓄積, 腎機能および酸化ストレスマーカーを比較した。【結果】Sult1a1^{-/-} では WT で観察された血中, 腎組織中における IS の持続的な蓄積は見られず, IR 後 2 日目において顕著に BUN が上昇し AKI を確認したが, 14 日, 28 日目においては上昇が見られなかった。同様に, 線維化関連因子およびその進展因子である酸化ストレスも Sult1a1^{-/-} では上昇が見られなかった。【考察】IS は腎組織に蓄積して持続的に酸化ストレスを産生し, 線維化形成を促進することが示唆された。【結論】IS は線維化形成を亢進する腎不全進展因子であり, IS 産生抑制を企図した治療により AKI から CKD への病態遷移を抑制し得る可能性がある。

P-167

内皮機能障害は inflammasome 活性化を介して老化関連腎障害を促進させる

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
長洲 一, 和田 佳久, 近藤 恵, 徳山 敦之, 角谷 裕之, 城所 研吾, 佐々木 環, 柏原 直樹

【緒言】高齢化社会において老化関連臓器障害の重要性が増している。透折導入原疾患のうち腎硬化症の割合が増加しており, 原因として加齢腎が想定される。加齢と慢性炎症の連関が Inflammaging と呼称され, 臓器障害の進行機序の一端であること示されてきた。しかし, その本態および制御機構は不明であり, 加齢に伴う内皮機能障害との関連に着目し検討を行った。「内皮機能障害が inflammasome 活性化を助長し加齢腎を促進させる」と仮説を立て eNOS 遺伝子欠損マウス (eNOSKO) および ASC 遺伝子との二重欠損マウス (eNOS-ASC-DKO) を用い検証した。【方法】WT, eNOSKO, eNOS-ASC-DKO を比較した。WT-3M と WT-24M から単離糸球体を行い, qPCR で inflammasome 関連遺伝子を検討したところ, WT-24M で有意に上昇していた。3 群を 6 ヶ月齢 (6M) および 15 ヶ月齢 (15M) 時点で屠殺した。eNOSKO-15M では糸球体病変は進行しており, 血清 CRN 上昇を認めた。これらの変化は eNOS-ASC-DKO-15M で抑制された。WT より単離した糸球体上皮細胞に LPS-ATP 刺激を行い inflammasome 活性化の検討を行った。LPS-ATP 刺激で IL1 β の放出が起こるが, Nitric Oxide により IL1 β 濃度は抑制された。【結論】加齢腎の促進因子として eNOS/NO 経路の破綻の関与が示された。その病因形成には inflammasome 活性化が重要な働きを担う。

P-168

血清リン濃度の上昇はリンを門脈に投与した時と下大静脈に投与した時で異なる

大阪大学腎臓内科学
安田 聖一, 井上 和則, 勝間 勇介, 島田 果林, 松本 あゆみ, 橋本 展洋, 松井 功, 猪阪 善隆

【背景】リンを静脈内投与すると速やかに血中リン濃度が上昇し, その後低下する。しかし, この現象がリンを投与する血管により異なるか否かについては明らかではない。【方法】6 週齢雄性 Wistar ラットを無作為に 3 群に分け, リン酸 2 水素ナトリウム水溶液を下大静脈 (IVC-P 群) または門脈 (PV-P 群) より投与, 塩化ナトリウム水溶液を門脈 (PV-NS 群) より投与し, 血清リン濃度の推移と尿中リン排泄を測定した。【結果】投与 5 分後の IVC-P 群の血清リン濃度は, PV-P 群および PV-NS 群に比べ有意に高かったが (IVC-P 群: 13.21 \pm 1.78 (mean \pm SD), PV-P 群: 8.11 \pm 0.93, PV-NS 群: 6.53 \pm 0.92 mg/dl), 投与 5 分後の尿中リン排泄率は全群で有意差を認めなかった。また, 両側腎摘出後に同様の実験を行っても, IVC-P 群の血清リン濃度は PV-P 群および PV-NS 群に比べ有意に高く, PV-P 群と PV-NS 群に群間差を認めなかった。【結論】経門脈的に投与されたリンは急激な血清リン濃度上昇を引き起こさない。門脈内リンに対しては, 腎臓とは異なるリン緩衝機構が作用する考えられる。

P-169

アデニン誘発腎不全マウスにおけるエロピキシバットの効果
東北大学

秋山 由雅子, 前川 正充, 金光 祥臣, 菊地 晃一, 何 欣
蓉, 三島 英換, 鈴木 健弘, 一條 真梨子, 鈴木 千登世,
眞野 成康, 富岡 佳久, 阿部 高明

【目的】腎不全時の尿毒症物質蓄積は貧血や心不全等を引き起こし、腸内細菌由来の尿毒症物質の関与が知られるが胆汁酸動態の関連は不明であった。今回アデニン腎不全モデルを用い腎不全時の各種胆汁酸濃度を解析し、胆汁酸トランスポーター阻害薬エロピキシバット投与時の血液、肝、便中の胆汁酸変化を検討した。【方法】アデニン腎症マウスにエロピキシバット 30 mg/kg を投与し腎機能並びに血液、肝、便中胆汁酸を LC-MS/MS で測定した。【結果】血中の一次非抱合型 (β MCA, CA, HCA, CDCA, UDCA), 一次抱合型 (T α MCA, T β MCA, THCA, TCDCa, TUDCA), 二次非抱合型 (ω MCA, HDCA), 二次抱合型 (T ω MCA, THDCA) 胆汁酸が腎不全モデルで上昇し、エロピキシバット投与でその輸送基質 CA は血中で低下し、便中でその変換体 DCA が上昇した。また腸内細菌叢の変化と腎機能の改善が認められた。TGR5 発現 HEK293 細胞の検討から DCA, CDCA は細胞内 Ca 濃度を上昇させることが明らかになった。【考察】腎不全モデルでは血中各種胆汁酸濃度が上昇しておりエロピキシバットはその上昇を低下させた。エロピキシバットの腎保護作用には腸内細菌叢変化に加え血中リガンド上昇による TGR5 刺激も一部関係する可能性が示唆された。

P-170

短鎖脂肪酸は FFAR2/3 受容体を介してアデニン誘導性慢性腎臓病を軽減する

福井大学医学部附属病院腎臓内科

小林 麻美子, 三上 大輔, 上山 和子, 西川 雄大, 横井 靖
二, 高橋 直生, 糟野 健司, 岩野 正之

【背景】近年、「腸腎連関」が明らかになりつつある。我々は腸内細菌由来の短鎖脂肪酸 (SCFA) と、その受容体である Free fatty acid receptor 2/3 (FFAR2/3) に着目した。先行研究で、ヒト腎尿細管培養細胞を用いた *in vitro* の実験で、SCFA が FFAR2/3 を介して TNF- α 誘導性 JNK/p38 リン酸化を抑制し抗炎症作用を発揮する分子機序を報告した (BBRC 2017)。【方法】C57BL/6 マウスにアデニン負荷食による慢性腎不全 (CKD) モデルを作製した。アデニン負荷食に、SCFA であるプロピオン酸添加水を与える SCFA 投与群と無添加水を与える群、普通食に無添加水を与えるコントロール群に分け 6 週間後の腎病理組織の変化、血清 Cr, BUN の変化、各種サイトカインの mRNA 発現を検討した。また FFAR2 $^{-/-}$, FFAR3 $^{-/-}$ マウスでも同様に検討した。【結果】プロピオン酸投与により、間質の線維化は軽減し、血清 Cr, BUN 値、炎症・線維化に関わるサイトカインの発現は有意に減少した。これらの変化は、FFAR2 $^{-/-}$, FFAR3 $^{-/-}$ マウスで有意に減弱した。【考察】CKD モデルにおいてプロピオン酸投与により腎障害は軽減し、その作用は FFAR2/3 を介する。SCFA と FFAR2/3 の相互作用が「腸腎連関」の一端を担い、さらに CKD の進行抑制の新規治療ターゲットとなる可能性を *in vivo* で提示した。

P-171

febuxostat は高尿酸血症合併 CKD モデルにおいて酸化ストレス負荷を軽減し、腎障害および心肥大を抑制する

帝京大学医学部内科学講座腎臓内科

大溝 啓揮, 田村 好古, 森本 幾之, 浅川 信一郎, 上野 雅
樹, 早間 悠人, 内田 俊也, 藤垣 嘉秀, 柴田 茂

【背景】febuxostat は腎障害の進展抑制効果が報告されている一方で、心血管系へのリスクも指摘されている。本研究では、高尿酸血症合併 CKD において febuxostat が心・腎障害に及ぼす影響を評価するため、動物疾患モデルを用いて検討した。【方法】雄性 SD ラットに対し 5/6 腎摘出、オキシニン酸の混餌投与 (2%) により高尿酸血症合併 CKD モデル (RK+HUA) を作成。febuxostat を飲水投与し (RK+HUA+Feb), 8 週後に心・腎組織所見を control 群・RK+HUA 群と比較した。【結果】control と比較し、RK+HUA において有意な尿蛋白の増加が認められたが、RK+HUA+Feb では有意に抑制されていた。PAS 染色および各種免疫組織学的検討から、RK+HUA で認められた糸球体障害、尿細管間質障害、細動脈障害が febuxostat により軽減された。心組織では WGA 染色で心筋細胞肥大化、Sirius red 染色で心筋線維化の軽減が確認され、心筋細胞の肥大は蛋白尿の程度と高度に相関していた (R 2 =0.666; p<0.001)。組織酸化ストレス負荷の指標として Keap1/Nrf2 系を評価したところ、RK+HUA の腎心両方に Nrf2 および下流分子である HO-1 の発現増加が認められ、これらの変化は febuxostat にて軽減されていた。

P-172

アリストロキア酸腎障害モデルに対するトピロキソスタットの有効性の検討

¹横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科, ²株式会社三和化学研究所, ³湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター
熊谷 知博¹, 石井 健夫¹, 中村 敬志², 浦手 進吾¹, 山地 孝
弘¹, 浦井 広道¹, 小林 修三³, 田村 功一¹

【背景】キサンチン酸化還元酵素 (XOR) は尿酸産生を触媒する酵素だが、虚血等の状況下で XOR は組織障害を促進させることが示唆されている。今回アリストロキア酸 (AA) 腎障害モデルマウスを用いて、XOR 阻害剤であるトピロキソスタット (TOP) の腎障害抑制効果を検討した。【方法】実験 1: 12 週齢 C57BL マウスに対し AA 2.5 mg/kg を週 1 回 4 週間腹腔内投与し、投与終了直後、2 週間後、4 週間後に屠殺し腎機能、腎組織線維化、XOR 活性を評価した。実験 2: 12 週齢 C57BL マウスを通常食+Vehicle 群、通常食+AA 群 (2.5 mg/kg 週 1 回 4 週間投与+観察期間 4 週間)、TOP 食+Vehicle 群、TOP 食+AA 群に分け飼育し、8 週間後に屠殺して腎機能、腎組織線維化、XOR 活性を評価した。【結果】実験 1: AA 投与直後から 4 週後まで持続的に腎機能低下を認め、腎組織においても尿管間質線維化は増強し、腎組織 XOR 活性も増加した。実験 2: 通常食+AA 群で認めた XOR 活性増加は TOP 投与群では抑制された (p<0.05)。しかし腎機能低下に関しては TOP 投与群でも変わらず、尿管間質線維化も変化はなかった。【結論】AA 腎障害モデルにおいて、TOP は XOR 活性増加を抑制したが、腎組織線維化は抑制しなかった。

P-173

慢性腎臓病モデルラットにおけるオウギの腎保護効果

神戸大学医学部医学研究科腎臓内科腎血液浄化センター

山田 望美, 藤井 秀毅, 西 慎一

【背景】漢方薬であるオウギは腎保護効果をもつことが、臨床研究、動物実験で報告されているが、そのメカニズムについては不明な点が多い。今回我々は慢性腎臓病 (CKD) モデルを用いて、オウギの腎保護作用の詳細について検討した。【方法】7 週齢の雄性 SD ラットに左 2/3 腎摘、8 週齢で右腎全摘を行い、CKD モデルラットを作成した。Sham, CKD, オウギ 400 mg/kg/day 投与、オウギ 800 mg/kg/day 投与の 4 群に分け、10 週齢から 4 週にわたり薬剤の経口投与を行い、血圧、腎機能を含めた尿・血液データの解析、腎組織の評価および PCR を行った。【結果】サクリフェイス時の腎機能は、sham 3.8 mL/min, CKD 1.5 mL/min, オウギ 400 mg/kg/day 2.5 mL/min, オウギ 800 mg/kg/day 2.7 mL/min と、オウギ投与により腎機能低下の抑制を認めた。血圧、蛋白尿もオウギ投与により減少していた。酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG 排泄量がオウギ投与群で減少しており、免疫染色で評価した腎内の酸化ストレスも減少していた。また腎組織での NADPH オキシダーゼの発現も低下していた。【考察】オウギによる酸化ストレス抑制が腎保護効果に寄与している可能性が考えられた。

P-174

Huangkui capsule remodels gut microbiota and inhibits intestinal metabolites-derived microinflammation in the renal failure model rats via targeting autophagy-mediated macrophage polarization

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China, ²Department of Social Work, Meiji Gakuin University, Tokyo, Japan
Yigang Wan¹, Wei Wu¹, Yinglu Liu¹, Qijun Fang¹, Ziyue Wan²

Recently, chronic kidney disease (CKD) progression has been proved to be closely associated with the gut microbial dysbiosis and intestinal metabolites-derived microinflammation. Huangkui capsule (HKC), an anti-inflammatory Chinese modern patent medicine, has since been widely applied to delay CKD progression in clinics in China. However, the overall therapeutic mechanisms are still unclear. Thus, we designed animal experiments to explore renoprotective effects of HKC in CKD progression and its underlying mechanisms *in vivo*. All rats were randomly divided into 4 groups: the Normal group, the Model group, the HKC group and the Febuxostat (FEB) group. The renal failure (RF) rat models were induced by uninephrectomy, potassium oxonate and proinflammatory diet, and administered with either HKC suspension or FEB or vehicle after modeling for 28 days. Changes in parameters about renal injury, the gut microbiota dysbiosis, the gut-derived metabolites, microinflammation and the macrophage polarization were analyzed, respectively. In addition, the kidneys were isolated for histomorphometry, immunohistochemistry, immunofluorescence and Western blot at sacrifice. For the modified RF model rats, HKC and FEB improved renal injury; remodeled the gut microbiota dysbiosis; regulated the gut-derived metabolites; inhibited microinflammation; and modulated the macrophage polarization. More importantly, HKC and FEB reversed Beclin1 and phosphorylation of p62 protein expressions and light chain 3 conversion in the kidneys through activating AMPK-Sirt1 signaling instead of mTOR signaling. Overall, we demonstrated that HKC, similar to FEB, a new serum uric-acid-lowering drug, exerts its renoprotective effects by therapeutically remodeling the gut microbiota dysbiosis and inhibiting the intestinal metabolites-derived microinflammation via adjusting autophagy-mediated macrophage polarization through AMPK-Sirt1 signaling instead of mTOR signaling. The findings provide more accurate information *in vivo* about a clinical value of HKC in the delay of CKD progression.

P-175

Crescents, but not primary podocyte loss, is a pathogenesis of a model mouse of human X-linked Alport syndrome

¹Kidney and Vascular Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan, ²Pharmaceutical Research Division, Takeda Pharmaceutical Company, Fujisawa, Kanagawa, Japan
Jiang Yingsong¹, Kunio Kawanishi¹, Nobuyuki Saga¹, Kentarou Hashikami², Michiyasu Takeyama², Michio Nagata¹

Alport syndrome (AS) is one of the well-known inherited diseases caused by mutation in COL4A5 gene. Male with X-linked trait show progressive kidney disease and exclusively undergo chronic renal failure. Although glomerular basement membrane (GBM) lamination is characteristic pathology of AS, how GBM lamination link to glomerular sclerosis is unknown. The present study investigated pathological sequences of glomerulosclerosis in recently generated AS model mice harboring a nonsense mutation (R471X) associated with human X-linked AS using CRISPR/CRISPR-associated system (Col4a5R471X). At 6-weeks of age, the mutant mice did not show any significant changes by light microscopy, but minor GBM lamination was detected in transmission electron microscopy (TEM). Abnormality of GBM in mutant glomeruli was confirmed by low-vacuum Scanning Electron Microscope (LVSEM) as irregular pin holes in GBM. At 14-weeks of age, global glomerulosclerosis was increased by 20% and then elevated by 60% at 30 weeks of age compared to WT mice. Glomerulosclerosis in mutant mice was based on the GBM disruption, fibrin deposition and cellular crescents. Glomerular tuft diameter and planer area in mutant were significantly increased compared to WT, however, podocyte density as revealed by p57+ cell/glomerular area in non-sclerotic glomeruli showed no difference between mutant and WT at 6, 14, and 22 weeks. Podocyte showed focal foot process effacement without detachment. We concluded that the cause of glomerular sclerosis in X-linked AS mice model were characterized by GBM break and crescents probably caused by vulnerability of GBM, but not on primary podocyte detachment.

P-176

Effects of Chronic Exercise in polycystic kidney and liver disease

¹Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan, ²Division of General Medicine and Rehabilitation, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Faculty of Medicine, Sendai, Japan
Jiahe Qiu¹, Yoichi Sato¹, Takahiro Miura¹, Lusi Xu¹, Masahiro Kohzaki¹, Osamu Ito²

Chronic exercise is known to have beneficial effects in several kidney and liver disease models. To determine how exercise ameliorates disease progression in the polycystic disease of the kidney and liver, the present study investigated the beneficial effects of exercise on the progression of the polycystic kidney and liver disease model. Five-week-old, male polycystic kidney (PCK) rats were divided into the sedentary (Sed, n=10) group and chronic exercise (Ex, n=10) group which underwent treadmill running (28 m/min, 60 min/day, 5 days/week). After 12 weeks, kidney and liver histology and function were examined, and protein expressions were analyzed by western blot and immunohistochemistry. Compared with the Sed group, exercise significantly decreased the organ weight, cyst formation, urinary protein and L-FABP excretion, plasma urea nitrogen and creatinine with increasing plasma irisin. Immunohistochemical analysis showed that exercise significantly decreased Ki-67 positive cells and phosphorylated mTOR and ERK expressions in both kidney and liver. Exercise increased the phosphorylation of AMPK and decreased the phosphorylation of mTOR and ERK in both kidney and liver. Chronic exercise suppressed the cyst formation of kidney and liver in PCK rats through the inhibition of signaling pathways responsible for cellular proliferation. These findings suggest that exercise may be an effective therapy in polycystic kidney and liver disease.

P-177

酸化ストレス抑制による eGFR 上昇と BNP 上昇の関連

¹東北大学病院腎・高血圧・内分泌科, ²東北大学大学院農学研究科栄養学分野, ³日本トリム, ⁴公立刈田総合病院
小川 晋¹, 清水 麻那美¹, 大崎 雄介², 樺山 繁³, 伊藤 貞嘉⁴

【背景】Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) 誘導による oxidative stress (OS) 抑制作用を有する bardoxolone methyl は diabetic kidney disease (DKD) 例の eGFR を上昇させるが、そのメカニズムは不詳。我々は昨年の本会において、Nrf2 を介さずに OS を抑制する電解水素水 (EHW) でも DKD 例の eGFR が上昇することを報告した。しかしこのメカニズムも不詳である。そこで我々は EHW による eGFR の上昇と関連する因子を検討した。【目的】EHW の OS 消去による eGFR の上昇と関連のある因子を明らかにする。【方法】EHW 飲用試験から DKD 例を抽出し eGFR の変化を検討、eGFR 変化との関連因子を解析した。【結果】EHW により、OS (尿 8-OHdG) が抑制され (0.0±2.6 vs -5.1±2.2, p=0.039)、血中乳酸濃度が低下 (0.0±3.6 vs -3.5±3.0, p=0.047)、尿 pH が上昇 (-0.3±0.4 vs 0.6±1.0, p=0.041)、eGFR (mL/min/1.73 m²) が上昇 (62±17 から 61±23, NS, vs 50±17 から 55±21, p=0.039) した。(Control vs EHW) EHW 群の eGFR 変化は、血中 BNP の変化と正の相関 (r=0.76, p=0.028) を示した。【考察】EHW により乳酸が低下、尿 pH が上昇したことから Nrf2 は抑制されたと考えられた。EHW の OS 抑制により (Nrf2 を介さずに) 血中 BNP が増大し BNP の腎糸球体輸入細動脈拡張作用により糸球体濾過が増大、eGFR が上昇したと思われる。

P-178

糖尿病性腎臓病における SGLT2 阻害薬 Canagliflozin の糸球体内皮機能改善効果の検討

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

近藤 恵, 城所 研吾, 和田 佳久, 徳山 敦之, 長洲 一, 佐々木 環, 柏原 直樹

【背景・目的】糖尿病合併症としての細小血管症の発症・進展には血管内皮障害が基盤病態を形成している。以前我々は、eNOS 補酵素である BH4 減少による eNOS uncoupling が糖尿病性腎症の糸球体で生じていることを報告した。SGLT2 阻害薬 (SGLT2i) による内皮機能改善効果を検討した。【方法】6 週齢雄性の db/db マウスを用いた。Canagliflozin (10 mg/kg) の投薬を行い、single nephron GFR, 血漿・腎内 BH4, 糸球体内 ROS/NO 産生、Lectin 染色にて Endothelial surface layer を評価した。ヒト糸球体内皮細胞 (hGEC) を用いた SGLT2i の直接作用も検討した。【結果】db/db+vehicle 群は糸球体過剰濾過を呈していたが、SGLT2i により軽減された。SGLT2i は血清・腎内 BH4 濃度を維持し、糸球体内 ROS/NO 不均衡を改善させ、Endothelial surface layer を保持し、糸球体アルブミン漏出を軽減した。高血糖負荷した hGEC の細胞内 BH4 レベルは低下しており、SGLT2i による影響は認めなかった。【結語】SGLT2i は糸球体循環動態 (過剰濾過) を改善し、糸球体酸化ストレスを軽減し、内皮機能障害軽減を介して、腎障害進展抑制に寄与することが示唆された。

P-179

2 型糖尿病モデル動物における SGLT2 阻害薬による糸球体血行動態変化とその機序解明

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

和田 佳久, 城所 研吾, 佐々木 環, 柏原 直樹

【背景】In vivo imaging によるマウスの single nephron GFR (SNGFR) の測定手法を確立し、1 型糖尿病マウスを用いた検討で adenosine/adenosine A1 受容体 (A1aR) 経路が、尿細管糸球体フィードバック (TGF) を介して糖尿病性腎臓病の糸球体過剰濾過に関与することを見出した (Kidokoro K. et al. Circulation 2019)。1 型と 2 型糖尿病での糸球体過剰濾過の成因、SGLT2i による抑制効果は異なることが示唆されているが詳細は不明である。2 型糖尿病動物を用い SGLT2i による糸球体血行動態への影響を解明した。【方法】2 型糖尿病モデルである Zucker Diabetic Fatty rat (ZDF) と Zucker Lean rat (ZL) を使用した。SNGFR と糸球体輸入細動脈 (AA)・輸出性細動脈 (EA) 径を測定した。SGLT2i (luseogliflozin) 群、SGLT2i+A1aR 拮抗薬群、Insulin 群を作成し、投与後 120 分間までの血管径、SNGFR、血糖、尿中 Na 排泄の変化を観察した。【結果】ZDF は糸球体過剰濾過を呈し、AA 径および EA 径の有意な拡大を認めた。SGLT2i 投与後、ZDF では過剰濾過の抑制、AA 過拡張の是正が認められた。EA 径に有意な変化はなかった。SGLT2i+A1aR 拮抗薬群では、SNGFR の変化は認めなかった。尿中 Na 排泄は、SGLT2i を使用した両群で同等であった。【考察】2 型糖尿病における糸球体過剰濾過において、adenosine/A1aR 経路を介した TGF が関与し、SGLT2 阻害による糸球体過剰濾過抑制に関与している。

P-180

終末糖化産物受容体を標的とした糖尿病性腎症に対する新規治療戦略の開発

慶應義塾大学保健管理センター, ²慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

畔上 達彦¹, 林 香², 菱川 彰人², 吉本 憲史², 中山 克振², 伊藤 裕²

【目的】アンメットメディカルニーズの高い糖尿病性腎症に対する新規治療戦略として、終末糖化産物受容体 (RAGE) を標的とする治療ワクチンを開発し、その効果を検討した。【方法】DBA/2J マウスに対し、4, 6, 8 週齢時に RAGE ワクチンを接種した。10 週齢時にストレプトゾチン投与により糖尿病を誘発し、18 週齢時に尿アルブミン/クレアチニン比 (UACR) 測定、22 週齢時に腎組織学的解析を行った。また、db/db マウスに対しては 10, 12, 14 週齢時に RAGE ワクチンを接種し、28 週齢時に UACR 測定と腎組織学的解析を行った。【結果】1 型糖尿病モデルのストレプトゾチン投与とマウスでは、ワクチン接種により UACR が軽減し (333.6±104.7 vs 非免疫群 850.6±208.6 μg/mg, p<0.05)、糸球体肥大とメサンギウム基質拡大が抑制された。電子顕微鏡解析では、免疫群で糸球体基底膜の肥厚は軽減していた。2 型糖尿病モデルの db/db マウスにおいても、ワクチン接種により UACR が軽減し (367.0±88.2 vs 非免疫群 737.7±116.4 μg/mg, p<0.05)、糸球体肥大・メサンギウム基質拡大が抑制された。【結論】RAGE ワクチンは、1 型および 2 型糖尿病モデルマウスの腎症を軽減することに成功し、糖尿病性腎症に対する新たな治療戦略の候補となる可能性が示された。

P-181

糖尿病性腎症に対する新規バイオ医薬 USF1 PI ポリアミドの効果

東京都

岡村 真喜登, 福田 昇, 堀越 周, 常見 明子, 深澤 みゆき, 阿部 雅紀

【目的】糖尿病で転写因子 USF1 が TGF- β 1 発現を特異的に上昇させ、糖尿病性腎症の進展に関わっていると考えられる。PI ポリアミドは中分子ペプチド化合物で 2 本鎖 DNA に塩基配列特異的に結合し転写を抑制する。今回、USF1 PI ポリアミドの TGF- β 1 プロモーター活性、TGF- β 1 mRNA の発現、糖尿病ラットの腎障害に対する効果を検討した。【方法】USF1 結合 E-box に対する PI ポリアミドを設計・合成しゲルシフトアッセイを行った。高糖条件下 HEK293 細胞に TGF- β 1 プロモーター活性、メサンギウム細胞での TGF- β 1 mRNA 発現と蛋白発現に対する PI ポリアミドの効果を検討した。ストレプトゾトシンで糖尿病ラットを作製し、USF1 PI ポリアミドを腹腔内投与し尿中 Alb 量と腎臓での TGF- β 1 発現において PI ポリアミドの効果を検討した。【成績】USF1 PI ポリアミドはメサンギウム細胞において高糖条件下で上昇した TGF- β 1 ルシフェラーゼ活性、mRNA および蛋白発現を抑制した。糖尿病ラットでは USF1 PI ポリアミドは尿中 Alb 量を減少させ、腎臓で TGF- β 1 の発現を抑制し、糸球体病変及び間質病変を改善した。【結論】USF1 に対する PI ポリアミドは糖尿病性腎症の治療薬として効果があると考えられた。

P-182

糖尿病性腎臓病における DNA メチル化の病態学的意義の探索

¹朝日大学内科, ²岐阜大学循環病態学, ³朝日大学病院腎臓内科,⁴岐阜県総合医療センター腎臓内科宮崎 渚¹, 吉田 学郎², 内藤 順子², 大橋 宏重³, 大野 道也³, 操 佑樹³, 村田 一知朗⁴, 竹村 元三¹

【目的】エピジェネティック修飾の一つである DNA メチル化を、糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者の腎生検標本で検討し、腎機能・病理像・臨床経過等との関連を調べた。【方法】2011 年から 2017 年に岐阜大学病院および朝日大学病院で施行された腎生検症例のうち、DKD 18 例を対象疾患とし、一般病理学的評価に加え、メチル化 DNA を抗 5-methylcytosine (5-mC) 抗体を用いた免疫染色にて免疫組織化学的に同定し、陽性細胞の種類、分布、頻度を評価する。また、電子顕微鏡および免疫電顕にて、核その他の細胞小器官の評価と、メチル化 DNA の超微形態の局在を明らかにする。さらに、DNA メチル化と臨床パラメータ (糖尿病罹病期間、腎機能、尿蛋白量、血糖コントロール、腎機能予後等) あるいは組織学的所見との関連を解析する。対照群として、同時期に腎生検を施行された非薄基底膜病 (TBM) 8 例と比較検討する。【結果】DKD では対照群と比較して 5-mC の発現が多く ($p=0.02$)、部位別では遠位尿細管で発現率が高い傾向にあった。腎機能や尿蛋白量などと 5-mC 発現率に関連は無かったが、腎生検後 3 年後まで腎機能が保持される群では、遠位尿細管における 5-mC 発現率が高い傾向にあった ($p=0.03$)。

P-183

GLP-1 受容体作動薬による糖尿病性腎臓病の腎保護効果とサルコペニア抑制効果の検討

¹聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学生理学, ³聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科, ⁴聖マリアンナ医科大学解剖学, ⁵JCHO 東京高輪病院山田 将平¹, 田邊 淳¹, 小倉 裕司², 菅谷 健¹, 大畑 敬一¹, 永井 義夫³, 市川 大介¹, 星野 誠子⁴, 木村 健二郎⁵, 柴垣 有吾¹, 池森 敦子⁴

2 型糖尿病は、糖尿病性腎臓病 (DKD) に加え、サルコペニアを高率に合併する。本研究では、GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) の DKD およびサルコペニアに対する進行抑制効果を検証した。【方法】2 型糖尿病モデルラット (SDT fatty rat) を用い、GLP-1RA を 8~16 週齢の期間投与し、16 週齢で尿、血清、腎臓、下肢骨格筋 (ヒラメ筋、長趾伸筋) を採取した。【結果】GLP-1RA 投与群では、非投与群と比較し、体重は同程度であったが、有意な餌摂取量低下、血圧低下、血糖低下、血清インスリン増加、尿中マーカー (アルブミン、L-FABP、KIM-1) の低下を認めた。腎組織では、GLP-1RA 投与により、糸球体硬化 (PAS 染色、type IV コラーゲン)、間質線維化 (type I コラーゲン) が有意に軽減され、eNOS リン酸化の低下が有意に抑制された。サルコペニアに関しては、筋重量や筋横断線維面積 (type 1, type 2b ミオシン) は同程度であったが、筋力は GLP-1RA 投与により、有意に高値であった。【結論】2 型糖尿病において、GLP-1RA は、DKD およびサルコペニアの進行を抑制する可能性がある。

P-184

An enteropeptidase inhibitor SCO-792 ameliorates disease status of diabetic kidney disease in rats

株式会社スコヒアファーマ

須釜 淳, 片山 裕子, 森藤 雄亮, 渡部 正教

Enteropeptidase is a transmembrane serine protease localized on the duodenal brush border that regulates protein digestion. An orally available enteropeptidase inhibitor SCO-792 was recently reported to show the therapeutic effect on obesity and diabetes in mice. Here, we report the therapeutic effect of SCO-792 on kidney parameters in Wistar fatty rats, an animal model with diabetic kidney disease. Administration of SCO-792 for 15 days increased fecal protein, which indicated gut enteropeptidase inhibition, decreased body weight and improved metabolic control as expected. Notably, SCO-792 decreased urine albumin-to-creatinine ratio as early as at day 3 and this effect was maintained during the study. SCO-792 also decreased kidney mRNA levels of *Colla1* and *Ccl2*, and urinary KIM-1 levels, each of which is fibrosis, inflammation and kidney tubular injury markers, respectively. Administration of pioglitazone, an insulin sensitizer, unaltered these kidney parameters, suggesting that improved metabolic control is not a primary factor inducing the therapeutic effect on kidney in this model. Interestingly, dietary supplementation with essential amino acids attenuated the effect of SCO-792 on albuminuria reduction, suggesting a pivotal role of enteropeptidase in these therapeutic phenomena. Finally, combination of SCO-792 with irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, showed the additive effect in decreasing albuminuria. Collectively, SCO-792 was demonstrated to be effective in improving disease conditions in rat models with diabetic kidney disease.

P-185

マウス尿中メガリン測定用サンドイッチ ELISA の開発とその応用

¹新潟大学腎研究センター・機能分子医学講座, ²新潟大学腎研究センター・病態栄養学講座, ³新潟大学腎研究センター・腎・膠原病内科早福 莉那¹, 後藤 佐和子¹, 細島 康宏², 蒲澤 秀門², 悴田 亮平³, 成田 一衛³, 斎藤 亮彦¹

【背景・目的】近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンは CKD や AKI の発症・進展に関わる。メガリンは、それぞれアミノ末端側およびカルボキシル末端側の ELISA で検出される細胞外ドメイン切断型 (A-メガリン) および全長型 (C-メガリン) として尿中に逸脱する。尿中メガリンは新規バイオマーカーとして期待されるが、その意義を動物実験で検証するため、マウス尿中メガリン ELISA 構築を試みた。【方法】抗ヒトメガリンマウスモノクローナル抗体の中からマウスメガリンに反応する 2 種ずつを組み合わせてマウス A-および C-メガリン測定用サンドイッチ ELISA を構築した。腎特異的メガリンノックアウトマウス (KO) とその対照 (Ctl), さらに高脂肪食負荷野生型マウスに SGLT2 阻害薬を投与したモデルにおいて尿中メガリンを測定した。【結果・考察】Ctl では検量線の定量範囲内で安定して測定可能で、KO ではほとんどが定量下限未満であった。高脂肪食負荷モデルでは近位尿細管における代謝負荷を反映して尿中 C-メガリンが上昇し SGLT2 阻害薬によりそれは抑制された。【結論】本定量法によりマウスモデルで尿中メガリンの測定意義が検証可能である。

P-186

インターロイキン-18 欠損はストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルマウスの尿細管障害を抑制する

¹愛媛大学循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座, ²愛媛大学地域救急医療学講座牧田 愛祐¹, 長尾 知明¹, 近藤 史和¹, 七條 聖¹, 大蔵 隆文², 山口 修¹, 三好 賢一¹

【目的】インターロイキン-18 (IL-18) はインターフェロン γ を誘導するサイトカインであり、マクロファージの他、腎尿細管でも産生される。尿中 IL-18 は急性腎障害のマーカーとして注目されており、最近では慢性腎炎患者の尿細管でも発現増加を認めることが報告されている。本研究の目的は IL-18 欠損マウス (IL-18 KO) を用いて 1 型糖尿病 (DM) モデルを作成し、糖尿病性腎症における IL-18 の役割を解明することである。【方法】KO または C57/BL6J マウス (WT) を用いて、ストレプトゾトシンの腹腔内投与を行い、DM モデルを作成した。20 週後、各種解析を施行し比較した。【結果】DM モデルでは、WT 群において糸球体肥大と間質線維化を認め、免疫組織染色では尿細管での OPN 及び尿細管傷害のマーカーである Kim-1 の蛋白発現が有意に増加していた。一方 KO 群では、糸球体肥大・腎線維化に差は認められなかったが、免疫組織染色では、OPN 及び Kim-1 の蛋白発現が抑制されていた。【結論】糖尿病性腎症で誘導される尿細管障害は、IL-18 の発現を抑制することで改善した。糖尿病性腎症での尿細管障害のメカニズムとして IL-18 を介した OPN の誘導が一部関与している可能性が示唆された。

P-187

ACAAによるメサンギウム細胞でのCytochromeC (CytC) 遊離関連タンパク質 mRNA の発現

¹名城大学薬効解析学, ²藤田医科大学内分泌代謝内科学, ³名城大学臨床薬物治療学 1

永松 正¹, 越野 僚太¹, 杉本 真里¹, 鈴木 敦詞², 早川 伸樹³

AGE-Cholesterol-aggregated albumin (ACAA) 処置 24 時間後の MCs において, ミトコンドリアの CytC の発現と細胞質への遊離は増加した。ACAA 処置 6 時間後で, CytC 放出促進タンパク質の Bid, Bad, Noxa mRNA は増加し, CytC 放出抑制タンパク質の Bcl-2 mRNA 発現は低下した。ACAA 処置 24 時間後の MCs で, CytC 放出抑制タンパク質の Bcl-2 mRNA は低下し, CytC 放出経路タンパク質の Bax の mRNA 発現は増加した。

P-188

糖尿病性腎症マウスモデルにおける L-カルニチン投与による尿蛋白減少とミトコンドリア機能改善

¹防衛医科大学校腎臓内分泌内科, ²防衛医科大学校免疫微生物学

山形 瑛¹, 伊藤 誓悟¹, 中島 弘幸², 石切山 拓也², 中島 正裕², 今給黎 敏彦², 木下 学², 関 修司², 熊谷 裕生¹, 大島 直紀¹

【背景】糖尿病性腎症 (DN) は既存の治療法では不十分であることが臨床上の難題である。これまで我々は, DN において, 腎への骨髄 (BM) 由来 Mφ 浸潤と, Mφ の Toll-like Receptor 9 (TLR9) 発現・TNF-α 産生ならびに腎固有 (Res) Mφ の活性酸素 (ROS) 産生が増悪因子となる可能性を示してきた。また, DN においてはミトコンドリア (Mito) 機能異常が増悪因子であることが示唆されており, 我々の検討においても, DN マウスモデル (db/db) において, 腎実質細胞中の Mito 由来の ROS 産生亢進が観察されている。【目的】Mito 保護作用を持ち, 実臨床においても使用されている L-カルニチン (LC) の DN の新規治療薬としての有用性を検討する。【方法】DN マウス (db/db) に LC 25 mg/日を 8 週経口投与し, 腎症の改善効果, 腎 Mito の変化ならびに腎 Mφ のフェノタイプおよび機能変化を解析した。【結果】LC 投与により, 腎尿管細胞の Mito 形態の改善, Mito 由来 ROS の低下, 尿アルブミン排泄量低下, 腎腫大の改善を認めた (体重, 随時血糖値に有意変化なし)。同時に腎浸潤白血球, 腎 TNF-α の減少, BM-Mφ 及び Res-Mφ における TLR9 陽性率の低下, Res-Mφ の ROS 産生低下及び貪食能亢進を認めた。【結論】DN において LC が新規治療薬となる可能性がある。

P-189

SDT-fatty DKD モデルにおける脂肪酸代謝関連因子の動態解析と補充療法の有用性

¹久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門, ²久留米大学医学部 GC/MS 医学応用研究施設

太田 寛二¹, 伊藤 佐久耶¹, 児玉 豪¹, 横田 祐之介¹, 田代 恭子², 中山 陽介¹, 深水 圭¹

【背景】糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者において脂肪酸代謝異常によるエネルギー産生障害が示唆されている。DKD モデルにおける脂肪酸代謝関連因子の動態解析と補充療法の有用性を検討した。【方法・結果】DKD 患者において, 血中カルニチン (Cr) 濃度は低下し, 腎組織では腎機能低下に伴い lipid droplets の蓄積を認めた。OCTN2 機能欠損モデルマウスでは β-酸化障害とともに著明な心肥大と心・腎への lipid droplets 蓄積を認めた。6 週齢レプレン受容体変異 SDT-fatty rat (DN), DN+左半腎摘+0.3%生理食塩水群 (DKD) を作成し, 17 週齢時に脂肪酸代謝関連因子の動態と腎障害を解析した。DKD では DN と比較し腎不全進展に伴いカルニチン (Car) 欠乏, β-酸化障害, OCTN2 発現低下を呈し, 尿管細胞, 糸球体に著明な lipid droplets を認めた。L-Car 補充は尿中 Albumin・L-FABP 排泄, 腎機能低下, 酸化ストレス, 腎 lipid droplets, 糸球体硬化, 尿管間質線維化をいずれも有意に軽減し, 低下した CPT1a・CPT2・OCTN2, ミトコンドリア呼吸鎖・形態異常の改善を伴っていた。【結論】DKD における脂肪酸代謝関連因子の異常はミトコンドリアの機能低下・形態変化を介し腎障害進展に関与する可能性がある。

P-190

糖尿病性腎臓病において, FGF21 とオートファジーは相補的にホメオスタシスに作用する

¹大阪大学腎臓内科, ²東海大学小児科, ³東海大学総合医学研究所

酒井 晋介¹, 山本 毅士¹, 高島 義嗣¹, 南 聡¹, 高橋 篤史¹, 難波 倫子¹, 余西 洋明¹, 中村 隼¹, 新村 文男², 松阪 泰二³, 猪阪 善隆¹

線維芽細胞増殖因子 (FGF) 21 は生活習慣病改善機能を有するホルモンとして知られる。我々は, 以前に飢餓やオートファジー不全で近位尿管細胞より FGF21 が分泌されることを報告した。本研究で近位尿管細胞由来の FGF21 の役割を, 近位尿管特異的 FGF21 ノックアウト (KO) マウスを用いて検討した。高脂肪食負荷による糖尿病マウスを作成し, 糖尿病 KO マウスおよび糖尿病野生型マウスを比較した。尿管周囲の線維化や炎症の程度は同程度で, 脂肪酸 β 酸化や ATP に著明な低下はみられなかった一方で, KO マウスでは尿管内のリソソーム拡張や空胞変性の増加がみられた。そのため, オートファゴソーム可視化マウスを用い, FGF21 とオートファジーの両方を活性化する飢餓下のオートファジー活性を評価した所, KO マウスでオートファジー活性の亢進がみられた。オートファジー (Atg5)・FGF21KO (Double KO) 高脂肪食負荷マウスと, 高脂肪食負荷 Atg5 KO マウスの比較では, エネルギーホメオスタシスの破綻, 腎傷害の増悪がみられたことから, オートファジーと FGF21 は協動的にエネルギーホメオスタシスを維持し脂肪毒性に対抗していると考えられた。

P-191

ヒト iPS 細胞由来エリスロポエチン産生細胞に対して SGLT2 阻害薬はエリスロポエチンの産生を促進しない

¹香川大学医学部形態・機能医学講座薬理学, ²大阪市立総合医療センター腎臓高血圧内科, ³関西医科大学医学部 iPS・幹細胞再生医学講座, ⁴京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門
山崎 大輔¹, 森川 貴², 小西 啓夫², 人見 浩史³, 長船 健二⁴, 西山 成¹

【目的】2 型糖尿病患者において SGLT2 阻害薬がエリスロポエチン (EPO) を増加させる可能性があるが, メカニズムは明らかではない。今回, 我々はヒト iPS 細胞 (hiPSC) 由来 EPO 産生細胞を用いて, ルセオグリフोजン (luseo) が直接的に EPO 産生を増加させるか検討した。【方法】hiPSC 由来 EPO 産生細胞に対し, vehicle (2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 5% carboxymethyl cellulose, n=5), luseo (100 nM, n=4; 500 nM, n=4), PHD 阻害薬である FG-4592 (50 μM, n=3) を投与し, 40 時間後に培地の EPO 濃度を測定した。また異なるグルコース濃度 (25, 50 mM) 下で, 同様の実験を施行した。【結果】vehicle 群と比較して, luseo 投与群では EPO 産生量を増加させなかった。また vehicle 群において, 異なるグルコース濃度の培地間で, EPO 産生量に差は認めなかった。どちらのグルコース濃度でも luseo 投与後の EPO 産生量に差は認めなかった。【結論】hiPSC 由来 EPO 産生細胞に対して SGLT2 阻害薬を投与しても, 直接的に EPO 産生は増加しなかった。

P-192

肝細胞増殖因子 (HGF) は肥満抑制と共にインスリン抵抗性を改善する

¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²一般財団法人住友病院腎臓・高血圧内科, ³大阪大学医学部附属病院老年・総合内科学

村津 淳¹, 岩林 正明¹, 眞田 文博¹, 谷山 義明¹, 森島 淳之², 阪口 勝彦², 樂木 宏実³, 森下 竜一¹

【目的】肥満は脂肪組織のインスリン抵抗性による慢性炎症と関連し, 高血圧や動脈硬化とも深く関連する。近年, 下肢閉塞性動脈硬化症の治療薬としても知られる血中肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF) はこれまで, 肥満, 2 型糖尿病と関連する事が報告されている。しかし, 肥満やその周辺病態における詳細な役割については不明である。【方法】野生群 (WT) の比較対象とし, 心臓特異的にヒト HGF を血中 HGF の 4~5 倍高発現させたマウス (HGF-TG) を用いた。また, 14 週間普通食または高脂肪食を与え, 体重増加及びインスリン抵抗性について検討した。【結果】HGF-TG では, WT と比較し, 体重増加とインスリン抵抗性が抑制された。また, 脂肪組織におけるマクロファージの蓄積と炎症メディエーターの上昇が WT と比較して HGF-TG において著明に抑制されていた。また, 高脂肪食負荷した WT に対し, HGF 中和抗体 (200 μg, 400 μg/週) を投与すると, グルコース負荷試験に対する反応性が悪化した。【結論】高脂肪食負荷による HGF 上昇は肥満とインスリン抵抗性に対する代償機構であることが示された。

P-193

Nucleobindin-2 の尿管細管細胞に及ぼす抗酸化効果についての検討

近畿大学医学部腎臓内科

中谷 嘉寿, 市川 昌志, 大西 佐代子, 中野 志仁, 有馬 秀二

【目的】NUCB2: Nucleobindin-2 は高グルコース (HG) 培養下ではアポトーシス, ミトコンドリア障害や線維化に影響を及ぼしていることを報告している。今回我々はその際に起こる酸化ストレス変化について検討した。【方法・結果】人近位尿管細管細胞 (HK2 細胞) を NUCB2 で処理し, H2O2 負荷を正常・HG 濃度培養で実験を行った。HG 培養下では Ample Red 法により ROS は 20% 減少した。またミトコンドリア関連因子 Bax は低下し, Bcl2 は上昇し, 酸化ストレス負荷によるミトコンドリア数の減少を抑制した。アポトーシス (Cleaved caspase 3 発現) は約 40% 減少した。MAPK である pERK は HG 濃度+NUCB2 で亢進し, cRaf-ERK 経路を介してミトコンドリアに影響を与えたと考えられた。しかし酸化ストレス消去系である HO-1 発現はむしろ低下し, Nrf2 発現は核内, 細胞質ともに低下していた。【結語】NUCB2 は HG で pERK 経路を活性化し, ミトコンドリアを介した ROS に関与していると考えられた。また NUCB2 は Nrf2 発現調整に関与している可能性が考えられた。

P-194

TFA, a natural extract alleviates podocyte apoptosis in diabetic nephropathy via inhibiting PERK-eIF2 α -ATF4-mediated ER stress

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China, ²Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China
Meizi Wang¹, Yigang Wan²

TFA, total flavone of *abelmoschus manihot* has been applied extensively for treatment of proteinuria in the early diabetic nephropathy (DN) patients in China. However, its therapeutic mechanisms are fully unclear. In process of early DN, endoplasmic reticulum (ER) stress and the activation of PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway in the kidneys lead to podocyte apoptosis, which further results in proteinuria. This study thereby aimed to investigate effects and mechanisms *in vivo* of TFA on podocyte apoptosis, compared with rapamycin (RAP), by modulating ER stress and PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway activity. Rats were randomly divided into 4 groups, the Sham-operated group, the Vehicle-given group, the TFA-treated group and the RAP-treated group. TFA, RAP and saline were daily administered for 8 weeks after induction of DN by streptozotocin intraperitoneal injection with unilateral nephrectomy. Albuminuria, biochemical indicators, podocyte apoptotic markers, glomerular pathological changes, as well as the key protein expression levels of PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway and ER stress hallmarks in the kidneys were examined, respectively. Urinary albumin, glomerular sclerosis, significant renal TUNEL-positive cells, obvious propidium iodide staining, increased glomerular apoptotic rate and changed protein expression levels of caspase-12, Bcl-2, Bax, p-PERK, p-eIF2 α , ATF4, CHOP and GRP78 in the kidneys of the DN model rats were detected respectively, and were ameliorated in different extent in TFA and RAP-treated groups, especially in TFA-treated group. More notably, TFA synchronously down-regulated PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway activity and GRP78 protein expression level, whereas, RAP only decreased GRP78 protein expression level in the kidneys. TFA, as a natural regulator *in vivo*, alleviates podocyte apoptosis in the DN model rats by inhibiting PERK-eIF2 α -ATF4-mediated ER stress, which is different from RAP. This study may provide the first evidence *in vivo* that TFA directly contributes to the prevention of DN through an anti-ER stress action.

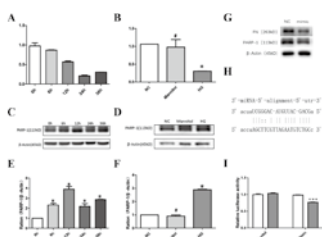
P-195

MiR-107 participates in high glucose-induced injury of human mesangial cells via directly targeting PARP1

Department of Nephrology, Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China

Yi Wei, Zongpei Jiang

Background PARP1 (Poly ADP-ribose polymerase 1) overexpression is regarded as a common pathogenesis in diabetic kidney disease (DKD), but the mechanism is not clear. Therefore, we focus on microRNA-mediated PARP1 dysregulation in human mesangial cells (HMCs). **Methods and Results** 30 mM glucose induced miR-107 downregulation and PARP1 upregulation in HMCs, while 30 mM mannitol had no effect. After transfecting miR-107 mimic, the protein levels of PARP1 and fibronectin went down. Dual luciferase reporter system confirmed that miR-107 could directly bind to the mRNA 3'UTR of PARP1. **Conclusions** MiR-107 directly targets PARP1 and mediates high glucose-induced injury of HMCs.



miR-107 participates in high glucose-induced injury of human mesangial cells via directly targeting PARP1. Expression of miR-107 (A) and PARP1 (C-E) in 30mM glucose-induced HMCs. Expression of miR-107 (G) and PARP1 (H-I) in 30mM mannitol-induced HMCs. Expression of miR-107 (K) in HMCs after transfecting miR-107 mimic. The predicted binding sites of miR-107 and PARP1 (J). miR-107 directly targets to the 3'UTR of PARP1 in luciferase reporter system.

P-196

CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) における腎障害 [第一報: 一抗 CD20 抗体投与前状態からの考察]

¹順天堂大学・医・浦安病院・病理診断科, ²順天堂大学・医・病理腫瘍, ³順天堂大学・医・浦安病院・腎・高血圧内科, ⁴順天堂大学・医・浦安病院・血液内科

富田 茂樹¹, 佐伯 春美², 鳥山 茜¹, 泉 浩¹, 明樂 麻依子³, 岩崎 雅子³, 本田 大介³, 高原 久嗣³, 林野 久紀³, 野口 雅章⁴

【目的】びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は, CD20 陽性の B 細胞悪性リンパ腫である。DLBCL 治療は抗 CD20 抗体の登場で予後が改善した。昨今, 抗 CD20 抗体は蛋白尿抑制作用から難治性ネフローゼ症候群の治療薬として保険収載された。DLBCL の腎機能障害の報告は乏しく, 抗 CD20 抗体治療下での腎保護作用の可能性を検討するために, 今回我々は同治療投与前 DLBCL 症例の腎障害について検討した。【対象・方法】抗 CD20 抗体治療前 DLBCL 症例 (初発症例 59 例, 発症部位: リンパ節: 32, リンパ節外: 27) を対象とし, 腎機能 (BUN, Cre, eGFR), 尿所見 (蛋白尿, 潜血反応) につき検討した。【結果・考察】平均年齢 66 歳 (36-91 歳), 男女比は 30:29 とほぼ同数であった。腎機能の平均値は BUN 16.76 mg/dl, Cre 0.73 mg/dl, eGFR 97.0 ml/min/1.73 m²) と腎機能はほぼ正常範囲で, 尿所見では蛋白尿 (-: 45/±: 7/+ : 3/2+ : 4), 潜血 (-: 31/±: 19/+ : 5/2+ : 2/3+ : 4) と血尿が若干目立っていた。今回結果からは治療前 DLBCL の腎機能障害は軽微で, 蛋白尿は低頻度であった。今回の結果につき文献的考察とともに総会で言及する。

P-197

機械学習をもちいた腎 MR 画像の診断

¹埼玉医科大学腎臓内科, ²埼玉医科大学放射線科, ³埼玉医科大学臨床工学科

井上 勉¹, 小澤 栄人², 石川 雅浩³, 杉山 圭¹, 天野 博明¹, 小野 淳¹, 渡辺 裕輔¹, 友利 浩司¹, 瀬戸 健¹, 小林 直樹³, 渡邊 裕輔¹, 岡田 浩一¹

【目的】画像検査における AI (artificial intelligence) の活用は, ヒトの見落としを防ぐ診断補助としてだけではなく, 網羅的で定性的な画像評価を実現する手法としても有用である。機械学習を利用して conventional MRI (magnetic resonance image) で腎機能低下例を診断する。【方法】当施設で腎 MRI を撮像し 1 年以上の臨床経過が明らかな CKD 症例を対象とした。MR 機器は 1.5T (Sonata, Siemens), T1-weighted in-phase MR image (冠状断) を評価し, 腎機能低下例 (CKD G3-5) と正常例を分類するために深層学習手法の convolutional neural network (CNN) を用いた。【結果】対象は 91 症例 (55.8±15.6 歳, 男性 51%, 糖尿病 38%, 平均 eGFR 49.2±28.9 ml/min/1.73 m²) であり, CKD G3-5 は 58 症例であった。左右の腎臓を冠状断の最大面で切り出し, 更に data argumentation を行い 728 枚の腎画像を作成した。モデルの最適化後, 全体の正解率 0.73, 適合率 0.74, 再現率 0.73, F 値 0.74, ROC では AUC 0.72 と良好な結果を得た。【結語】ヒトが経験的に判断していた腎形態異常について, 機械学習を用いて再現性のある診断法を構築できた。急性腎障害時の reversibility や, 病歴が不明の腎機能低下症例の評価等に応用可能である。

P-198

プレセプシン濃度は検体処理や腎機能障害により影響をうける

¹徳島大学病院腎臓内科, ²徳島大学病院検査部, ³愛媛県立中央病院腎臓内科, ⁴川崎医科大学病院総合診療科

柴田 恵理子¹, 三好 雅士², 中尾 隆之², 上田 紗代¹, 西村 賢二¹, 小野 広幸¹, 岸 史¹, 田壽 昌憲¹, 村上 太一³, 安部 秀齊¹, 岸 誠司⁴, 土井 俊夫¹, 長井 幸二郎¹

【目的】プレセプシン (P-SEP) は敗血症において早期に上昇し, 重症度を反映する指標といわれる。しかし, 検体の強い攪拌や腎機能障害患者でデータが高値となることが示唆されており, その詳細はあきらかではない。【方法】P-SEP の測定は, EDTA 全血を用い実施した。まず, 8 例の健常者について転倒混和回数やエアシューターの影響を検討した。次に, 健常者群 47 例 (30.8±10.5 才, 女性 55.3%) および, 透析歴, 感染徴候のない慢性腎臓病 (CKD) 外来通院患者 85 例 (56.3±15.8 才, 女性 32.9%, 糖尿病性腎症 35%) について測定した。なお, 採血時には 5 回の緩やかな転倒混和を厳守した。【結果】P-SEP 値は転倒混和回数の増加, エアシューターによる送付で, 有意な上昇を認めた。健常者群と比較して, 腎機能障害患者群において有意な高値を示した。CKD 患者群における P-SEP 値と eGFRcreat (r=0.837), eGFRcys (r=0.879) に, 強い相関が認められた。【結論】P-SEP 値は検体の転倒混和や衝撃により, 有意に上昇した。また, 腎機能障害にしたがって値が上昇するため, P-SEP 値の測定と結果の解釈には注意を要する。

P-199

保存期慢性腎臓病患者におけるエロビキシバットの有用性と安全性の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター

松山 桃子, 湊 さおり, 植田 裕一郎, 平井 啓之, 大河原 晋, 森下 義幸

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者は食物繊維摂取不足, 水分制限などの理由により便秘症の有病率が高いが, 使用できる便秘薬に限られている。エロビキシバットはCKD患者にも使用できる薬剤であるが, その有用性と安全性については十分に報告されていない。【方法】2018年4月から2020年1月までに自治医科大学附属さいたま医療センターでエロビキシバットを処方され,かつeGFR 60 ml/min/1.73 m²未満の腎機能障害を合併した保存期CKD患者21名 (G3:5名;G4:8名;G5:8名)を対象とした。エロビキシバット開始前後の排便回数, 電解質, 腎機能, 有害事象について後ろ向きに検討した。【結果】エロビキシバット投与後の1日あたりの平均排便回数は, 投与前と比較し有意に増加した (0.3±0.3 to 1.1±0.7回/日, p<0.001)。電解質, 腎機能は有意な変化を認めなかった。有害事象については, 嘔気, 下痢をそれぞれ1例ずつ認めるのみであった。【結論】エロビキシバットは保存期CKD患者の便秘を改善し, 安全に使用できることが示唆された。

P-200

慢性腎臓病患者におけるフェブキシスタットおよびトピロキソスタットによる治療効果の比較

獨協医科大学腎臓・高血圧内科

阿部 誠, 横山 翔平, 小野田 翔, 永瀬 秋彦, 大平 健弘, 村山 慶樹, 里中 弘志, 岩嶋 義雄, 藤乘 嗣泰, 石光 俊彦

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 患者では血清尿酸値が高いことが多く, 高尿酸血症 (HUA) は腎不全や脳心血管病の危険因子となる。腎不全では尿酸生成抑制薬としてアロプリノールは用い難いが, フェブキシスタット (Fbx) やトピロキソスタット (Tpx) などのキサンチンオキシダーゼ阻害薬が腎不全患者にも用いられるようになった。本研究では, Fbx, TpxがCKD患者の心血管系危険因子に及ぼす影響を比較した。【方法】HUAを呈するCKD患者40例にFbx 10, 20, 40 mgあるいはTpx 40, 80, 160 mgを4ヶ月ずつクロスオーバーで投与した。各治療期終了時に血液・尿検査を行い, 腎障害や心血管系危険因子を評価した。【結果】Fbx投与期とTpx投与期で血清尿酸値 (5.7 vs 5.9 mg/dL) は同等に下降し, 血圧 (123/76 vs 122/76 mmHg), eGFR (42 vs 42 mL/分/1.73 m²), 尿中アルブミン排泄 (589 vs 781 mg/gCr) にも差がなかった。糖・脂質代謝の指標に違いはなく, 血漿BNP (42 vs 40 pg/mL) や炎症, 酸化ストレスのマーカーにも有意差は認められなかった (高感度CRP 1141 vs 896 ng/mL, 酸化LDL 151 vs 152 U/L)。【結論】Fbx 10, 20, 40 mgとTpx 40, 80, 160 mgの血清尿酸低下効果は同等であり, 腎障害や心血管系危険因子に及ぼす影響にも違いはないと考えられる。

P-201

炎症性腸疾患における腸腎連関の検討

¹焼津市立総合病院総合診療内科, ²焼津市立総合病院消化器内科, ³焼津市立総合病院病理科, ⁴焼津市立総合病院腎臓内科
池谷 直樹¹, 植村 佑公¹, 大島 一憲¹, 佐野 宗孝², 久力 権³, 大浦 正晴⁴, 関 常司⁴, 菱田 明⁴

【目的】近年, 炎症性腸疾患 (IBD) は増加しており, 腸管外病変として重篤な腎病変も散見する。今回, 当院でのIBDの腎病変について検討した。【方法】当院で2017年から2020年まで診療された潰瘍性大腸炎 (UC) 136例, クロウン病 (CD) 37例を対象に, 横断的に推算GFR (eGFR), 尿蛋白, 尿潜血, 尿中白血球, 腎結石の有無について検討した。6例 (UC 5例, CD 1例) でステロイド導入前後の検尿所見を比較した。【結果】UC 136例において, eGFRによるCKDステージ分類では1:31%, 2:54%, 3A:13%, 3B:0%, 4:2%と60 ml/min/1.73 m²未満は16%であった。CDでは1:32%, 2:49%, 3A:13%, 3B:3%, 5:2%で60未満は20%であった。尿蛋白陽性はUC:13%, CD:15%, 潜血陽性はUC:7.9%, CD:14.8%, 白血球はUC:35%, CD:38%陽性であった。腎結石はUC:25%, CD:38%で認められた。次にステロイド治療前後で比較した6例では, すべて尿中白血球の陰性かもしくは減少を認めた。【考察】IBDでは検尿異常を多く認め, 白血球陽性が治療後に改善したことは疾患との関連も示唆された。検尿異常が疾患活動性の反映か, 薬剤性が評価のために, 縦断的な前向き検討が必要である。【結論】IBDにおける腸腎連関が示唆された。

P-202

腎機能保持の観点から利尿剤を如何に使用するか〜トルパブタンを中心に〜

日本大学内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野

丸山 高史, 高尾 信輝, 清水 論, 川本 峻輔, 阿部 雅紀

【目的】トルパブタンは常染色体優性嚢胞腎 (ADPKD) や鬱血性心不全の治療薬である。このトルパブタンを腎保護の観点から如何に使用すべきかを検討した。【方法】トルパブタンを投与したADPKD症例26例, 心不全症例8例についてeGFRの変化を投与前後でレトロスペクティブに検討した。【結果】ADPKDでトルパブタンを使用した場合CKDステージIIIa期以前の場合に投与した場合により腎機能が維持されていた。心不全で利尿剤を使用する場合, フロセミド単独使用の場合よりも早期からトルパブタンを併用した場合の方が予後は良好であった。【結論】トルパブタンはADPKDに投与する際は可能な限りCKDステージの早期から使用する, また心不全に投与する際はフロセミドを単独投与するよりも早期からトルパブタンを併用してフロセミドの投与量を出来る限り少量にすることが腎機能保持に有用であると考えられた。

P-203

Dialysis-requiring AKIにおける循環血漿量を意識したナトリウム補充

信州大学医学部附属病院腎臓内科

山口 晃典, 園田 光佑, 青村 大輝, 岩淵 良平, 原 悠太, 藤井 一聡, 山田 洋輔, 増田 知恵, 原田 真, 橋本 幸始, 上條 祐司

【背景】HDやCRRTが必要な急性腎障害 (dialysis-requiring AKI: AKI-D) では循環血漿量の低下した状況が多く認められる。一方, HDやCRRTでの除水はNaが140 mEq/L前後含まれるため, 多大なNa喪失と循環血漿量低下を起し, 臓器不全を助長する可能性がある。HDには高Na透析やNa静注により循環血漿量を調節する手法があるが, 当科ではこれを応用しNa補充併用下でのCRRTを施行している。この手法や成績を報告する。【方法】CRRT施行中のAKI-D患者において循環血漿量低下が考慮される場合に適応を検討する。血清Na 141-145 mEq/L程度を目安に, 通常の補液や栄養に2.5 mEq/mL NaCl補正液や経口食塩で100-200 mEq/日程度のNa補充を追加する。循環血漿量変化に伴う交感神経緊張の指標に心拍数, 末梢循環の指標に乳酸値・尿量・肝胆道系酵素を重要視し, Na補充量や除水量を調節する。この手法を積極導入した2019年と過去の治療成績を比較した。【結果】当院ICUにおけるCRRTが必要なAKI-D患者は, 2016-18年はRRT離脱29-39%, RRT中死亡52-59%であった。2019年は32症例中30例にNa補充を併用し, 32例中RRT離脱18例 (56%), RRT中死亡11例 (34%) まで成績が向上した。【結語】AKI-Dでは循環血漿量を考慮したNa補充が予後改善に有効な可能性がある。

P-204

SGLT-2i中止例の臨床的背景の検討

山口県済生会下関総合病院

新田 豊, 山岡 孝之, 岡崎 恵, 毛利 淳, 藤田 建次

【はじめに】近年, SGLT-2iは, 血糖降下作用のみでなく心血管イベントの抑制効果や腎アウトカムの改善効果が報告されている。今回, 我々は, SGLT-2i中止を要した症例の要因を検討した。【対象】対象は, 2017年1月から2019年12月までに当院腎臓内科を受診しSGLT-2i中止を要した27症例。【結果】中止理由は過食が13例と最も多く, AKI 4例, 脱力3例CKD増悪2例, 膀胱炎・外陰部皮疹, 脳梗塞, 腰部疼痛, 低血糖の順であった。過食例では, 血糖値とは関係せず体重増加や糸球体濾過増加, 尿タンパク増加等が見られた。AKI 4例のうち3例が利尿剤併用例で, うち1例は高Ca血症を生じた事が原因と考えられ発症機序に触れる。【まとめ】腎アウトカム改善を期待するSGLT-2iだが, 投与後は血糖値以外の因子の観察を行わない投与の継続を検討する必要がある。

P-205

ICU 領域における DST (Dialysis Support Team) による AKI・CKD・電解質異常に対する取り組み：2016 年度と 2018 年度の比較

京都医療センター腎臓内科

小泉 三輝, 上田 直子, 辻 誠士郎, 平井 大輔, 沈 載紀, 瀬田 公一, 八幡 兼成

【目的】2015 年 7 月より ICU 領域での AKI, CKD, 電解質異常等の予後の改善余地がないかを検討するため DST を立ち上げた。本活動が機能しているかを評価するために 2016 年度と 2018 年度の内容を比較した。【方法】チーム構成：医師 6~7 名, 薬剤師 2 名, 対象患者：救命救急センター (ICU 8 床, HCU 22 床), 集中治療室 (ICU 6 床)。方法：週 1 回全例のカルテ回診を行い, AKI, CKD, 電解質異常症例を抽出。その中で腎臓内科の専門的判断が必要と思われる症例を介入例とし主治医と治療方針を確認し適宜助言した。【結果】全抽出症例は 2016 年度, 2018 年度それぞれ 328 例, 300 例で介入例は 53 例, 24 例であった。介入例の内訳は AKI 32 例と 16 例, CKD 7 例と 4 例, 電解質異常 10 例 (高 Na 4 例, 低 Na 5 例, 高 K 1 例) と 3 例 (高 Na 2 例, 低 Na 0 例, 高 K 1 例) であった。ICU 症例を多く診療する救命科の抽出例に対する介入例の比率は 28.2% (20 例/71 例) から 7.0% (7 例/100 例) に減少した。逆に救命科からの DST 抽出前の診察依頼は 2 例から 10 例に増加した。【考察】介入例が減少したのは, AKI, 電解質異常に対して適切な対応がなされ, 事前に早いタイミングで当科診察依頼がなされたことによる可能性が挙げられる。本活動に一定の効果が得られている可能性がある。

P-206

入院後 3 日以内の院外発生 AKI の改善は生命予後及び腎予後と関連する

公立陶生病院

十河 祥基, 井上 昌俊, 澤田 知洋, 春原 啓佑, 大脇 明子, 森 佳子, 長屋 啓, 稲葉 慎一郎

【目的】入院時に急性腎障害 (AKI) を伴う症例の入院中の死亡および退院時の腎機能悪化に関連する要因について検討する。【対象と方法】2017 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日までに外来から救急集中治療室および集中治療室に直接入院した全症例で, 入院時に AKI を伴った 188 例を後ろ向きに検討した。AKI の定義は KDIGO の診断基準を参考にした。AKI の改善は, ベースラインまで改善した場合を完全寛解, AKI グレードが一つ以上下がる場合を不完全寛解と定義した。退院時に完全寛解に至らない場合を退院時の腎機能悪化と定義した。【結果】年齢は 76 ± 14 歳, 男性 110 例 (59%) であった。入院疾患は, 感染症 85 例 (45%), 心疾患 46 例 (24%) であった。ベースラインの eGFR が 60 未満の患者は 88 例 (47%) であった。入院中に死亡した患者は 37 例 (20%) であった。死亡した患者を除いた 151 例のうち退院時に腎機能が悪化した患者は 21 例 (11%) であった。入院中の死亡を予測する背景因子を多変量解析すると, 入院後 3 日以内の AKI の寛解が有意な項目であった。また, 退院時の腎機能悪化についても 3 日以内の AKI の寛解が有意に関連した。【結語】院外発生 AKI において, 入院後 3 日以内に腎機能が改善しない患者は, 生命予後及び腎予後の悪化の可能性が高いと考えられる。

P-207

糖尿病を有する癌患者に対する Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬のシスプラチン腎症軽減効果の検討

¹浜松医科大学第一内科腎臓内科, ²磐田市立総合病院岩倉 考政¹, 北村 敦², 石淵 網人², 深澤 洋敬², 古谷 隆一²

【背景】DPP-4 阻害薬は動物モデルにおいてシスプラチン腎症を軽減することが報告されているが, ヒトにおける効果は検証されていない。そこで, DPP-4 阻害薬の投与がヒトにおいてもシスプラチン腎症を軽減すると仮説を立てた。【方法】2011 年から 2019 年 10 月までに磐田市立病院にてシスプラチンを投与された癌患者を後ろ向きに全例集積し, 糖尿病を有し, かつシスプラチンの投与量が 50 mg/m² の患者を抽出した。シスプラチン投与後 2 週間以内の eGFR 変化率と AKI の発症率について DPP-4 阻害薬の有無で 2 群に分け解析を行った。【結果】全 455 名の患者がシスプラチンの投与を初めて行われ, 34 名の患者が解析対象であった (DPP-4 阻害薬投与群 20 名, 非投与群 14 名)。eGFR の低下率は DPP-4 阻害薬投与群で有意に少なかった ($P=0.001$)。また, AKI の発症率も DPP-4 阻害薬投与群で有意に少なかった (25% VS 64%; $P=0.026$)。【結論】糖尿病を有する癌患者に対する DPP-4 阻害薬投与はシスプラチンによる AKI のリスクを減らす可能性がある。

P-208

急性血液浄化サポートチーム回診による, CRRT 施行患者の予後への影響の検討

¹兵庫県立尼崎総合医療センター腎臓内科, ²兵庫県立尼崎総合医療センター呼吸器内科, ³兵庫県立尼崎総合医療センター救急集中治療科, 嶋田 博樹¹, 片岡 裕貴², 恒光 健史³, 岩成 祥夫¹, 竹岡 浩也¹

【背景】近年, CRRT (continuous renal replacement therapy) 専門チームの有用性が報告されているが, 本邦での報告はない。日本の市中病院で急性血液浄化サポートチームによる多職種回診が CRRT 施行患者の予後を改善するかを明らかにするため, 後方視的コホート研究を行った。【方法】2015 年 7 月から 2019 年 6 月に当院の重症病棟で CRRT を行った 20 歳以上の患者 (末期癌患者は除外) を対象とした。回診は 2017 年 1 月より週 1 回行い, 定式化された用紙を元に担当医にフィードバックを行った。介入の有無と院内死亡率, CRRT 施行期間, ICU 滞在日数との関連について, 単変量解析, 多変量解析を用いて評価した。【結果】対象は 540 例, うち介入群は 393 例であった。患者背景は両群でほぼ同等であった。院内死亡率 (比率差 3.2%, 95%CI [-5.7, 12.1]), CRRT 施行期間 (平均値差 0.74 日, 95%CI [-0.70, 2.19]), ICU 滞在日数 (平均値差 0.48 日, 95%CI [-1.82, 2.78]) といずれも介入群でやや悪化傾向を示したが有意差は認めず, 年齢・性別・慢性腎臓病の有無・SOFA スコアなどで調整した多変量解析でも有意差は認めなかった。【結論】回診の頻度や介入法など, 予後改善につながる方法のさらなる検討が必要である。

P-209

鉄に着目した, IgA 腎症患者の肉眼的血尿発作時における急性腎障害発症メカニズムに関する組織学的検討

¹高槻病院小児科, ²兵庫県立こども病院腎臓内科, ³独協医大越谷病院小児科, ⁴済生会富山病院小児科, ⁵新潟大学腎・膠原病内科, ⁶神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科, ⁷神戸大学小児科石森 真吾¹, 貝藤 裕史², 田中 百合子³, 松倉 裕喜⁴, 今井直史⁵, 原 重雄⁶, 野津 寛大⁷, 飯島 一誠⁷

【背景】IgA 腎症に合併する肉眼的血尿に伴った急性腎障害 (MH-AKI) の首座は尿細管間質病変である。IgA 腎症は急性, 慢性期共にマクロファージ (mφ) が浸潤し MH-AKI では mφ のうち Hb スカベンジャーである CD163 が有意に沈着すると報告された。今回, Hb 中に含まれる鉄と MH-AKI の関与を証明すべく組織学的検討を行った。【対象と方法】MH-AKI 合併 IgA 腎症 4 例 (小児 3, 成人 1) の, MH-AKI 発症時と非発症時腎組織にて CD163 及び鉄染色を行った。MH-AKI 非合併 IgA 腎症 10 例 (全て小児, 平均 11.4 歳) をコントロールとした。【結果】MH-AKI 発症, 非発症時共に尿細管上皮細胞における CD163 染色がびまん性に陽性であった。一方, AKI 非発症時は尿細管腔内の鉄陽性細胞は極一部であったが AKI 発症時は CD163 陽性尿細管上皮細胞及び間質の一部で鉄染色が強陽性であった。コントロール群は全例で尿細管病変をほぼ認めず, 3 例が尿細管腔内に極軽度鉄陽性像を認めた。【考察】MH-AKI 合併 IgA 腎症では Hb 中に含まれる鉄が尿細管障害を誘導している可能性が示唆された。

P-210

尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) と急性腎障害の重症度の関連について

¹長崎みなとメディカルセンター腎臓内科, ²長崎大学病院腎臓内科寺尾 美弥¹, 山下 裕¹, 澤瀬 篤志¹, 高木 博人¹, 橋口 麻夕子¹, 太田 祐樹², 浦松 正², 小畑 陽子², 西野 友哉²

【目的】尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白 (以下 L-FABP) は急性腎障害 (AKI) の早期診断において有用であるとの報告があるが, AKI の重症度予測についての報告は少なく, その有用性は不明である。今回我々は尿中 L-FABP が AKI 重症度と関連する可能性について検討を行った。【方法】急性腎障害を発症した 64 名を後ろ向きに, 透析を必要とした 16 名と, 必要としなかった 48 名の 2 群に分け, 臨床的背景やパラメータに加えて尿細管マーカーである尿中 L-FABP, 尿中 NAG, 尿中 β_2 ミクログロブリンを測定し検討を行った。【結果】尿細管マーカーのうち, 尿中 L-FABP は透析を必要とした群において有意な上昇を認めた。【結論】急性腎障害発症後の尿中 L-FABP は, AKI 重症度と関連する可能性が示唆された。

P-211

完全減量切除術 (CRS)+周術期腹腔内化学療法 (HIPEC) の術中肉眼的血尿による術後 AKI 発症リスクの検討

¹国立国際医療研究センター病院腎臓内科, ²国立国際医療研究センター病院外科, ³東京大学大学院医学研究科医療情報学
三谷 佑望¹, 新井 洋平¹, 合田 良政², 三谷 知広³, 日ノ下文彦¹

【背景】膜播種性転移は近年 CRS-HIPEC にて長期生存も期待できるが、高侵襲治療であり AKI を含む術後合併症の発生率が高い。CRS-HIPEC 後の AKI のリスクとして、シスプラチン、術中出血量、年齢等が報告されている。泌尿器・婦人科手術において尿管損傷が術後 AKI に寄与するという報告もあり、尿管損傷では肉眼的血尿を生じることから、CRS-HIPEC における術中肉眼的血尿による術後 AKI 発症リスクを当院症例で後方視的に検討した。【方法】対象は 2010 年 3 月から 2019 年 2 月に CRS と HIPEC を行った成人症例。術中の肉眼的血尿を術後 AKI 発症への因果効果を解析。多重代入法を行った上で、二重にロバストな推定により術前 eGFR、年齢、PCI score、シスプラチン、術中出血量を調整した平均因果効果 (絶対リスク差) を求めた。【結果】対象は 185 名。血尿あり群は 25 名 (AKI は 10 名)、血尿なし群は 160 名 (AKI は 28 名)。AKI 発症への平均因果効果は、0.19 (95%CI: 0.00-0.39)。【結語】術中肉眼的血尿は術後 AKI 発症のリスクであり、尿管損傷は術後 AKI を生じる可能性がある。

P-212

高齢者での血液透析を要した敗血症性急性腎不全の腎予後

¹倉敷中央病院腎臓内科, ²重井医学研究所附属病院内科
西川 真那¹, 島田 典明¹, 正吉 志帆¹, 川副 智宏¹, 澤木了¹, 生田 悠¹, 神崎 資子¹, 福岡 晃輔¹, 福島 正樹², 浅野 健一郎¹

【目的】急性腎不全 (AKI) での血液透析 (HD) が離脱できるかは、HD 開始の判断にも影響し特に高齢者において問題となりやすい。65 歳以上の高齢者での HD を要した敗血症性 AKI の腎予後について検討した。【方法】Sepsis-3 の診断基準から敗血症と診断でき HD を要した当院の成人 46 例を抽出した。高齢者での特徴や腎予後について解析し、若年者と比較した。【結果】高齢者は 28 例、若年者は 18 例であった。高齢者で最多であったのは起炎菌では MRSA で 29%、感染巣では肺炎で 36% であり、82% でショックバイタルを呈していた。高齢者での敗血症合併時の血清 Cr 値は 3.93 (0.55-8.72) mg/dL で、HD 開始理由は 64% で尿量低下であり、生存例での退院時の血清 Cr 値は 1.38 (0.53-5.18) mg/dL であった。HD 開始後の転帰としては死亡が 50%、離脱が 43%、維持 HD が 7% であり、若年者と比較し有意差は認めなかった。生存例は全例で感染制御ができていた。術後の敗血症例では高齢者と若年者ともに死亡率が高く、高齢者では全例が死亡するか維持 HD に移行していた。【結語】高齢者での HD を要した敗血症性 AKI では、死亡または HD 離脱が多く維持 HD に至る例は少ない。HD 開始時に維持 HD へ移行する可能性を懸念しすぎる必要はないと考えられた。

P-213

免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤併用の肺がん患者における腎機能障害の検討

¹日本医科大学付属病院腎臓内科, ²日本医科大学付属病院呼吸器内科, ³日本医科大学解析人体病理学
荒谷 紗絵¹, 菅野 哲平², 酒井 行直¹, 清水 章³, 清家 正博², 鶴岡 秀一¹

【背景】免疫チェックポイント阻害薬は抗がん剤との併用で、がん治療の中心的な役割が期待される一方で、immune-related Adverse Event: irAE などの臓器障害が副作用として懸念されている。これまで、腎機能障害の発症は少ないとされ十分な解析がなされていない。【目的】当院で、PD-1 阻害薬 (Pembrolizumab) を抗がん剤と併用した肺がん患者の腎機能障害を考察する。【方法】2017 年 2 月から 2019 年 10 月の期間に新規導入した患者を対象とし、臨床・病理学的に腎機能障害を解析した。腎機能障害の定義は American Society of Clinical Oncology (ASCO) に則り、血清 Cr 値 0.3 mg/dL 以上またはベース値から 1.5 倍以上の上昇とした。【結果と考察】Pembrolizumab を導入した 65 症例のうち抗がん剤併用は 22 例であった。抗がん剤の内訳は CDDP+PEM (12 例)、CBDCA+nabPTX (9 例)、CBDCA+PEM (1 例) であった。導入時の腎機能は血清 Cr 値中央値 0.76 (四分位: 0.66-0.87) mg/dL で、腎機能障害が 4 例認められた。そのうち 2 例 (腎機能障害 Grade 2, 3) で irAE を疑い、腎生検で確定診断となった。また 1 例で腎機能障害の ASCO 定義を満たさないものの irAE を疑う症例を認めた。病理所見や治療経過の知見を深める必要があり、ここに報告する。

P-214

D153-CD30 シグナルは三次リンパ組織形成を介して腎障害を促進する

京都大学腎臓内科学
佐藤 有紀, 小口 綾貴子, 好川 貴久, 小緑 翔太, 柳田 素子

【背景・目的】高齢障害腎では三次リンパ組織 (TLT) が誘導され炎症を遷延させるがその形成メカニズム・意義には不明な点が多い。【方法・結果】TLT は CD4+T 細胞依存性であることから、TLT を誘導した高齢障害腎の CD4+T 細胞解析を行い、IFN γ 産生の Th1 細胞が主体であること、中でも自己免疫疾患などの慢性炎症に寄与し細胞老化様形質を呈する老化関連 T 細胞 (Senescence-associated T cell: SAT) が TLT 内で蓄積することを見出した。SAT 表面分子である CD153 欠損高齢マウスに 2 つの腎障害モデルを惹起したところ、TLT 形成不全を呈し、腎機能ならびに炎症と線維化が改善した。リンパ球を欠損した Rag2 欠損マウスを用いた骨髄移植実験でも CD153 欠損マウス骨髄移植時に TLT 形成不全を認めた。bulkRNAseq 解析の結果、SAT は IL-21 を高発現しており、IL-21 により誘導される Age-associated B cell (ABC) (SLE などの自己免疫疾患の病態形成に重要) も TLT 内部に集積すること、CD153 欠損マウスでは ABC の誘導不全が起きることを見出した。scRNAseq 解析にて CD153 の受容体である CD30 は ABC で発現を認め、高齢 CD30 欠損マウスでも TLT 形成不全を呈した。【結論】TLT は病原性リンパ球である SAT・ABC が蓄積し、腎障害を促進させる病原性構造物と考えられる。TLT 形成を促進する CD153-CD30 シグナルには新規治療標的としての可能性がある。

P-215

持続的腎代替療法を導入した心腎症候群 1 型による急性腎障害の短期予後

¹埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部・腎臓内科, ²埼玉医科大学腎臓内科
渡辺 裕輔¹, 杉山 圭¹, 岡田 浩一²

【目的】急性心不全に伴う心腎症候群 1 型による急性腎障害 (AKI) に対して持続的腎代替療法 (CRRT) を導入した症例の予後を検討する。【対象と方法】当院において 2012 年 4 月から 2015 年 3 月までの期間に、非心臓手術後の急性心不全で AKI を合併し、循環動態が不安定なため CRRT を導入した 74 例の短期予後を評価した。入院前に既に CKDG5 であった症例、肺血栓塞栓症および原発性肺高血圧症の症例は除外した。【結果】平均年齢 70.6 ± 13.6 歳、男性 70.3%。過去の心不全入院歴有り 44.6%。心不全の原因は虚血性心疾患 54.1%、弁膜症 13.5%、その他 32.4% であった。CRRT 開始時の平均左室駆出率 33.9 ± 17.9%、収縮期血圧 98.6 ± 3.6 mmHg、血清 Cr 値 2.8 ± 1.0 mg/dL、昇圧剤投与有り 89.2%、挿管・人工呼吸器管理 48.6%、IABP 管理 28.4%、CRRT 施行期間は 10.4 ± 11.5 日間であった。在院死亡率は 77.0%、生存退院例での退院時透析依存率は 17.6% であった。多重ロジスティック回帰分析では、CRRT 開始時の低血圧や IVC 呼吸性変動の消失が短期生命予後と関連していた。【考察】CRRT を要する心腎症候群 1 型の短期生命予後は不良であり、予測される予後によっては CRRT の適応を慎重に判断する必要があると考えられた。

P-216

同種造血幹細胞移植後に発症した急性腎障害の検討

¹山形大学医学部内科学第一講座, ²山形大学医学部内科学第三講座, ³山形大学医学部公衆衛生学・衛生学講座
松木 絵理¹, 市川 一誠¹, 宮田 巨大¹, 東梅 友美², 石澤 賢一², 今田 恒夫³, 渡辺 昌文¹

【背景・目的】造血幹細胞移植 (HCT) 後の急性腎障害 (AKI) は高頻度に見られ、生命予後に影響を及ぼす。HCT 後 AKI の臨床的特徴に加えて危険因子の同定を目的とする。【方法】2014 年 1 月~2018 年 12 月に同種 HCT を施行した 72 例を対象に、AKI の発症率、危険因子及び死亡への関与に関して後方視的解析を行った。HCT 後 AKI は移植後 100 日までの血清 Cr 値の変化に基づき分類した。【結果】AKI を発症した症例は 31 例 (43%) であった。AKI に対するロジスティック回帰分析では単変量解析にてベースライン血清 Cr 低値 (OR 4.55, p < 0.01) と CyA 使用 (OR 2.98, p < 0.05) が有意で、多変量解析でも同様の結果となった。また、AKI 群では死亡率が高く (log-rank test: p < 0.05)、Cox 比例ハザード回帰分析にて grade 2 以上の AKI は死亡の独立因子であった。【結論】同種 HCT 後の AKI は死亡に関連し、危険因子として血清 Cr 低値と CyA 使用が関連したが、過去の報告では他の危険因子も報告されており、さらなる検討を要する。

P-217

当院の各科 CHDF 導入率と、救急科の CHDF 導入患者の内訳
東北大学病院
小島 慶恵, 吉田 舞, 藤倉 恵美, 宮崎 真理子

【対象】2016年～2018年の3年間に当院で持続血液濾過透析 (CHDF) を導入された365例。【方法】CHDFを導入した患者の診療科・死亡率、うち救急科でCHDF導入された患者の予後を後方視的に検討した。【結果】CHDF導入例365例の内、救急科145例、心臓血管外科85例、循環器科50例、総合外科45例、その他40例と救急科の導入数が最も多かった。全体の平均年齢は、60.4±17.5歳で、死亡率は33.4%であり、CHDFの施行回数の平均は12.5回であった。CHDFの施行回数14回以下の群は死亡率27.7%、施行回数14回以上の群は死亡率53.8%と明らかに予後不良であった。救急科にて導入された患者の平均年齢は61.2±17.1歳で、救急科の患者に限った死亡率は35.2%であり、平均施行回数は9回であった。維持透析患者を除く16名がCHDFから間欠透析へ移行し、3名はそのまま透析導入となり、13名の患者は透析を離脱し得た。また13例の患者はCHDFの再導入を要した。【考察】救急科でCHDFを導入した患者は全体と比較し、死亡率が高値であった。CHDFを導入する原疾患は感染症や熱傷など多岐にわたり、再導入を要する症例も少なくない。原疾患の治療のほか腎代替療法継続の判断や他の腎保護療法の選択について腎臓内科医が介入及び把握することで、より質の高い治療を提供できる可能性があると考え、報告する。

P-218

新規病態としての心機能低下を伴わない腎うっ血
独立行政法人地域医療機能推進機構東京新宿メディカルセンター
権 紀映, 吉川 隆広, 野田 竜之介, 松永 典子, 内田 梨沙, 大瀬 貴元

近年、急性腎障害の原因として腎うっ血という概念が提唱されている。腎うっ血は心不全による中心静脈圧の上昇により糸球体濾過量の低下を来す病態とされている。しかし我々は臨床的特徴から心機能の低下を伴わない腎うっ血単独の症例が存在することを新規に見出したため、これらの症例の臨床的特徴をまとめ報告する。症例はいずれも浮腫と腎機能障害のため当科に入院した高齢患者3症例である。平均年齢は83.3歳 (男性2例) であった。いずれも入院3日以内に溢水・肺水腫となりCre、BNPの上昇を認めた。FENa、FEUNは腎前性パターンであった。血圧上昇は認めなかった。EFは55～70%であり、左心駆出量は保たれていた。腎前性パターンであったがうっ血が強く疑われたため利尿剤を増量して体液量減量を図ったところ8.0～13.4 kg (9～28%) 体重が減少し、体液量減少にも関わらずCreは2例は大幅に改善、1例はほぼ横ばいであった。これらの症例を当科の心機能低下を伴う腎うっ血の症例と比較したところ、BNP高値、FENa、FEUNが腎前性パターン、などの所見は共通していたが心機能が保たれていた点が特徴的であった。こういった病態はこれまでに報告されておらず、新たな病態として「心機能低下を伴わない腎うっ血」をここに提唱したい。

P-219

Nivolumab 投与患者における急性腎障害 (AKI) の検討
¹京都大学腎臓内科, ²京都大学医療情報 AI システム学
高柳 俊亮¹, 谷垣 克哉¹, 武呂 幸治¹, 内野 詠一郎², 遠藤 修一郎¹, 松原 雄¹, 柳田 素子¹

【背景】がん患者のAKI発症頻度は高く、その遷延はがん治療方針の変更を余儀なくされるため対策は急務である。中でも、がん治療に革新をもたらした免疫チェックポイント阻害薬は、がん自体のAKIリスクに加え、immune-related Adverse Events (irAE) としてのAKIも注目されているが、その実態は不明である。【目的】Nivolumab投与中のAKIの実態を検討する。【方法】2006年1月～2018年12月に当院でNivolumab投与を受けた343例を対象とし、投与後のAKI発症例を抽出した。次に、3日以上遷延するAKI症例をSustained AKI群 (Harish et al. cJASN 2019) と定義し、残りをTransient AKI群として、両群の背景因子と転機を検討した。【結果】AKI発症は56例 (16.3%) で、Sustained AKI群35例 (10.2%)、Transient AKIは21例 (6.1%) であった。NivolumabによるirAEと診断し得たAKI3例 (0.87%) は全例Sustained AKI群に含まれた。両群の投与期間・他のirAE合併率に差はなかったが、年齢はSustained AKI群で有意に低かった (58.9歳 vs 68.5歳 p<0.05)。PPIやNSAIDの使用割合はSustained AKI群で高い傾向にあったが有意差を認めなかった。両群の生存期間にも差を認めなかった。【考察と結語】Nivolumab投与中のAKIの実態を報告した。本剤投与中のAKIの診断には、年齢や併用薬剤に留意する必要があると考えられた。

P-220

シスプラチン腎症とRAS阻害薬の関連についての検討
日本海総合病院
大山 みどり, 藤田 耕太郎, 奥山 あゆみ, 後藤 瑞恵, 中山 隆弘

【目的】シスプラチン (CDDP) は固形癌に使用される白金製剤の一つで、用量依存的に腎機能障害を引き起こすことが知られている。我々は、臨床的にCDDP投与可能と判断された症例にもかかわらずCDDPの初回投与でCDDP腎症 (Cisplatin induced AKI; CIA) を発症し透析導入された2例を報告している。その共通点はRAS阻害薬服用中だったことから、今回はCIAとRAS阻害薬の関連性を調査した。【方法】対象は2016年1月1日～2018年11月1日に当院でCDDPの初回投与を受け、解析が可能だった323例。CIAはCDDP投与後に発症したStage 1以上のAKI (KDIGO基準) と定義した。ロジスティック回帰分析を用いて既報のCIAリスク因子で補正しRAS阻害薬とCIAの関連性を解析した。【結果】対象の平均年齢は67.1歳、CDDPの平均投与量は62.9 mg/m²、平均CCrは80.7 ml/minだった。55例 (17.0%) でCIAを発症しており、その群は男性、CDDP投与量、RAS阻害薬投与が有意に多かった。ロジスティック回帰分析で高血圧や糖尿病の有無などを含め補正しても、RAS阻害薬の使用によりオッズ比3.31 [95%CI 1.46-7.51] とCIA発症のリスクが上昇することが示された。【結論】CDDP投与時のRAS阻害薬服用がCIAリスクを上昇させる可能性がある。

P-221

腎機能低下症例におけるピペラシリン・タゾバクタムとメロペネム使用中の急性腎障害頻度の検討
公立陶生病院
安田 和史, 井上 昌俊, 澤田 知洋, 春原 啓佑, 大脇 明子, 森 佳子, 長屋 啓, 稲葉 慎一郎

【目的】院内発症のAKIは独立した死亡リスクであることが知られている。PIPC/TAZおよびMEPM使用下でのAKI発症頻度について、腎機能低下症例における比較の報告は少ない。本検討では腎機能が低下した患者においてPIPC/TAZとMEPM使用時のAKI頻度を評価することを目的とした。【方法】2015年1月から2016年12月までの期間において、当院にてPIPC/TAZ、MEPMのいずれかのみを使用し、使用開始時のeGFRが15-60 ml/min/1.73 m²である患者437例を診療録から収集し、臨床情報、併存疾患、併用薬剤、genetic matchingを用いた傾向スコアマッチングで共変量を調整した。各群のAKI発症頻度を主要評価項目とした。【結果】平均年齢は78.1歳、男性は277 (63.4%) 例、治療前平均eGFRは41.8 ml/min/1.73 m²であった。AKIを発症した患者は58例 (13.3%) であった。マッチング後の人数はPIPC/TAZ群は293名、MEPM群は111名であり、PIPC/TAZ群はMEPM群と比較して (14.0% vs 7.2%, p<0.05) は有意にAKIの頻度が高かった。【結論】腎機能が低下した症例においてPIPC/TAZ使用時の腎障害の頻度はMEPMよりも高いことが示唆された。

P-222

溶血性尿毒症症候群における腎代替療法必要症例予測の検討
岩手医科大学医学部小児科
石川 健, 菅原 啓司, 西見 早映子, 小野寺 千夏, 佐々木 慎, 古川 ひろみ, 高田 彰, 小山 耕太郎

当科における下痢を伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS) の臨床像についてまとめ、腎代替療法 (RRT) 必要症例の予測因子の検討を行った。方法: 2000年1月から2019年12月までに、岩手医科大学小児科で管理を行ったHUS症例について、RRT施行群と非施行群の入院時データを後方視的に比較検討した。すべてのデータは中央値 (範囲) で示した。結果: 対象は26例 (男児11例、女児15例) で、RRT群 (n=12) の年齢3 (2-10) 歳と、非施行群 (n=14) の年齢3.5 (0-12) 歳に差はなく、腹部症状出現から当院入院までの期間は、RRT群で5 (1-9) 日、非施行群で7 (2-15) 日、RRT群で有意に短かった。RRT群と非施行群の血液検査において、それぞれ、Cre [2.6 (1-6.8) と0.85 (0.3-3.4) mg/dL], BUN [61.7 (17-151) と39.4 (8.5-86) mg/dL], TP [4.5 (3.5-5.7) と5.1 (4.3-6.0) g/dL], Na [131 (127-137) と136 (128-141) mEq/L], LDH [2943 (2041-3596) と1497 (326-3574) IU/L], AST [128 (59-265) と57 (18-112) IU/L] で、有意 (P<0.05) な差を認めた。結語: RRT群では、腹部症状出現から入院までの期間が短く、LDHやASTの有意な上昇がみられ、症状の進行が早く細胞障害の強いHUS症例ではRRTが必要となると考えられた。

P-223

当院の集中治療領域における腎代替療法の見合わせ

¹東北大学病院血液浄化療法部, ²東北大学大学院腎・高血圧・内分泌科

藤倉 恵美¹, 小島 慶恵¹, 吉田 舞², 宮崎 真理子²

【背景】当院では腎臓内科の関連部局である血液浄化療法部が病院内のすべての血液浄化療法を管理しており, 主治医と共同して治療に参画している。終末期においては腎代替療法終了の適否につき判断を問われることがある。

【対象】2016年から2018年までの3年間に当院救急科, 循環器科, 心臓血管外科を主治医科として持続血液ろ過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF) を施行した患者を対象とし, 当院での救急, 集中治療領域における死亡例を対象に腎代替療法の現状を調査した。【結果】2016年から2018年の3年間のCHDF導入例は, 救急科で154名, 循環器内科で65名, 心臓血管外科で120名の実績であった。CHDF施行中, もしくは施行後に死亡した患者数はそれぞれの診療科で35名, 12名, 26名であり, さらに死亡の前にCHDFを「見合わせた」患者数はそれぞれ14名, 4名, 6名であった。【考察】患者の疾患や病態は多岐にわたるため一定の傾向を見出すことは難しいが, 特に救急科では絶対的予後不良と判断された症例でガイドラインに沿って積極的な生命維持治療の継続は是非につき検討している印象がある。腎臓内科医が腎代替療法の適応や効果につき適切に介入することで終末期に至った患者の症状緩和や治療侵襲の軽減に寄与できる可能性がある。

P-224

Association between Post-operative Acute Kidney Injury and Anemia during Long-term Follow-up

¹Nara Medical University, ²Nagoya City University, ³Nara Prefecture General Medical Center

Masatoshi Nishimoto¹, Miho Murashima², Maiko Kokubu³, Masaru Matsui³, Masahiro Eriguchi¹, Ken-ichi Samejima¹, Yasuhiro Akai¹, Kazuhiko Tsuruya¹

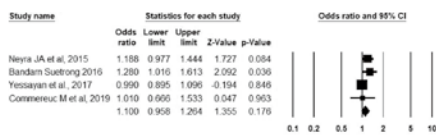
Background : The impact of acute kidney injury (AKI) on subsequent anemia has not been studied. Methods : In this retrospective cohort study, we enrolled subjects with non-cardiac surgery between 2007 and 2011 at Nara Medical University. Exposure of interest was post-operative AKI, defined by the KDIGO criteria, and outcome variables were hematocrit values during follow-up. Multivariable linear regression analyses were performed. Data were adjusted for various potential confounders including surgery for malignancy, baseline hematocrit, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and chemotherapy. Cox proportional hazard model was used to examine the association between post-operative hematocrit and all-cause mortality. Results : Among 3,542 subjects, 368 developed AKI. AKI was independently associated with lower hematocrit 3 months, 6 months, and 12 months postoperatively with coefficient [95% confidence interval] of -0.79 [-1.47 to -0.11], N=1,750, -1.46 [-2.22 to -0.71], N=1,558, and -0.95 [-1.63 to -0.27], N=2,463, respectively. Higher stages of AKI and longer duration of AKI were associated with severer anemia (p for trend<0.05, respectively). After additional adjustment for post-operative eGFR measured in each time point, AKI was still independently associated with post-operative hematocrit (-0.77 [-1.47 to -0.07], -1.49 [-2.27 to -0.71], and -0.91 [-1.61 to -0.21] 3, 6 and 12 months postoperatively, respectively). Hematocrit 3 months postoperatively was independently associated with all-cause mortality with hazard ratio [95% confidence interval] of 0.95 [0.93 to 0.97]. Conclusions : Post-operative AKI was independently associated with subsequent anemia. AKI might have caused permanent damage to interstitium and impaired erythropoietin production irrespective of recovery of renal function judged by serum creatinine.

P-225

The association between hyperchloremia and acute kidney injury in sepsis patients

Mount Sinai Beth Israel, New York, NY, USA
Takayuki Yamada, Yu Shindo

Introduction Acute kidney injury (AKI) frequently occurs in patients with sepsis. Several studies suggest that chloride rich solution infusion is associated with increased AKI. However, a relationship between hyperchloremia and outcomes remains unclear. Methods We assessed clinical studies that investigated the association between hyperchloremia and the risk of AKI in patients with sepsis up to September 2019. The primary outcome was the development of AKI. Results A total of four observational studies met the inclusion criteria with 3,638 patients. Hyperchloremia (cutoff 110 mEq/L) was not associated with greater risk for AKI in patients with sepsis (odds ratio, 1.10 : 95% confidence interval, 0.96 to 1.26 : 12=46.9%) (Figure). Conclusion Our study did not show a significant association between hyperchloremia and AKI in patients with sepsis.



P-226

Single cell profiling of acute kidney injury reveals conserved cellular responses to injury

¹Department of Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan, ²Division of Nephrology, Department of Medicine, Washington University in Saint Louis School of Medicine, USA

Yuhei Kirita¹, Haojia Wu², Kohei Uchimura², Benjamin D. Humphreys²

Background : After acute kidney injury (AKI), patients either recover or alternatively develop fibrosis and chronic kidney disease (CKD). To better define the cellular and molecular mechanisms of AKI and the AKI to CKD transition, we performed comprehensive single nucleus RNA-seq (snRNA-seq) on both mouse and human AKI. Methods : We generated 126,578 single-nucleus transcriptomes from mouse kidney after IRI : 4 hours, 12 hours, 2 days, 14 days, 6 weeks and sham (n=3 for each), and 38,189 nuclei from a healthy and AKI adult human kidney using the 10X platform and performed a comprehensive informatic analysis and gene expression validation. Results : We define transcriptional states that distinguish proximal tubule destined for successful vs. failed repair. Using receptor-ligand analysis, we identify and define pro-fibrotic and pro-inflammatory signals secreted by failed repair epithelia to fibroblasts, endothelial cells and leukocytes, driving the AKI to CKD transition. We show that a scattered cell population in human healthy kidney exists that recapitulates the epithelial repair signature and that likely represents the cell type that prior reports characterized as a fixed stem cell population. Conclusion : The first comprehensive snRNA-seq atlas of mouse and human AKI kidney reveals that a distinct failed repair proximal tubule cell state drives fibrosis after injury, describes dynamic intercellular communication networks and identifies conserved transcriptional pathways shared between murine models and human AKI. Our study provides a detailed overview of conserved immune and parenchymal cell states and interactions that determine whether kidney repair is successful or leads to chronic fibrosis.

P-227

敗血症性急性腎障害モデルマウスにおけるリコモジュリンの腎保護作用について

近畿大学病院血液・膠原病内科

野崎 祐史, 岡田 晃典, 芦田 千聖, 酒井 健史, 李 進海, 志賀 俊彦, 木下 浩二, 船内 正憲

【背景】トロンボモジュリン (TM) は主に血管内皮細胞に存在する親和性トロンビン受容体であり, 抗凝固作用を有し, 生体組織の恒常性維持に必要不可欠である。また TM は抗炎症性作用を有し, 可溶性 TM 血中濃度は敗血症において上昇し急性腎障害の病因ともなり得る。【方法】今回我々の研究ではリボ多糖類 (LPS) を用いた敗血症性急性腎障害モデルマウスに Recombinant human soluble TM (rTM 3 mg/kg) を腹腔内投与し腎機能・生存率・炎症性サイトカイン・腎組織における炎症細胞浸潤 (CD4+ T 細胞, CD11c+細胞, F4/80+細胞) について検討した。【結果】LPS 15 mg/kg 投与 24 時間後 BUN は rTM 投与群において有意な低下を示し, 48 時間後における生存率改善を認めた。腎組織では LPS 投与 4 時間後 CD4+ T 細胞, CD11c+細胞, F4/80+細胞の浸潤細胞数は抑制されており, 血清 TNF・IFN- γ ・IL-18 濃度は 4 時間から 48 時間後において rTM 群に抑制効果を認めた。【考察】rTM は敗血症 DIC における凝固活性化経路抑制効果に加えて抗炎症性サイトカイン作用を介して腎機能改善にも影響する可能性がある。

P-228

生体内イメージングによる虚血再灌流障害におけるポドサイト細胞内 ATP 動態の解明

京都大学医学研究科腎臓内科学
高橋 昌宏, 山本 恵則, 山本 正道, 柳田 素子

【背景】ポドサイト足突起の維持には ATP が必須であること, ミトコンドリア遺伝子異常がポドサイト障害を惹起することからポドサイトにおけるエネルギー代謝の重要性が示唆されるが, 虚血再灌流障害がポドサイトに与える影響については十分に解明されていない。【方法】細胞内 ATP を可視化する FRET バイオセンサーを全身発現させたマウスに虚血再灌流障害を惹起し, 二光子顕微鏡にて観察することで, 腎虚血再灌流がポドサイトのエネルギー代謝に与える影響を検証した。【結果】ポドサイトの ATP は虚血開始後 20 分で底値まで低下し, 再灌流後 5 分以内に回復した。虚血時間が長いほど再灌流 30 分後の ATP 回復度 (%ATP recovery) は低下し, 15 分, 30 分, 37 分, 45 分, 60 分虚血後にそれぞれ 95%, 93%, 87%, 84%, 80% であった。一方, 虚血時間が長いと, 慢性期 (虚血再灌流 14 日後) の電子顕微鏡観察におけるミトコンドリア円形度は上昇し, 足突起幅は増加した。さらに, 急性期の %ATP recovery は慢性期のミトコンドリア円形度および足突起幅と逆相関した。【結論】重度の虚血はポドサイトの ATP 低下をきたし, 慢性期には微細構造の変化をもたらすことが明らかになった。虚血性急性腎障害や腎移植などの腎虚血を伴う病態において, ポドサイト障害が生じることが示唆された。

P-229

リン負荷はラットの急性腎障害を悪化させる

¹東海大学医学部腎内分泌代謝内科, ²東海大学医学部移植外科
中川 洋佑¹, 駒場 大峰¹, 濱野 直人¹, 和田 健彦¹, 中村 道郎², 深川 雅史¹

【背景】高リン血症は慢性腎臓病患者において腎障害の進展に関連するが、リン負荷が急性腎障害 (AKI) の重症度に及ぼす影響はほとんど検討されていない。【方法】5週齢雄SDラットに標準食 (リン含量0.8%) または高リン食 (リン含量1.2%) を1週間投与し、35分間の両側腎動脈虚血再灌流障害 (IRI) を誘導した。術後はすべて標準食に切り替え、3日間の腎機能の推移やミネラル代謝の変化を評価した。【結果】高リン食を1週間給餌後は、尿中リン排泄の著明な上昇を示したが、腎機能やミネラル代謝に変化を認めなかった。標準食後に IRI を行った群では、sham 群と比較し、手術翌日に著明な BUN 上昇を示すとともに、血清リン値、PTH 値、FGF23 値の上昇、1,25(OH)2D 値の低下を認めた。これらの変化は、術後2~3日目において改善傾向を示した。高リン食後に IRI を行った群では、標準食後に IRI を行った群と比較し、手術翌日の BUN 上昇やミネラル代謝の変化は同等であったが、2日目以降も遅延し増悪傾向を示した。IRI 3日後の腎組織で von Kossa 染色を行うと、いずれの群も髄質を中心に尿細管腔内の石灰沈着を認めたが、高リン食後に IRI を行った群でより高度であった。【結論】ラット IRI モデルにおいて、AKI 発症前のリン負荷が AKI を重症化させることが示された。

P-230

スリット膜分解を介した MMP-10 の糸球体障害促進作用

¹京都大学大学院医学研究科腎臓内科学, ²京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーション TMK プロジェクト, ³静岡県立大学薬学部, ⁴奈良県立医科大学附属病院臨床研究センター, ⁵熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学分野
大崎 啓介¹, 加藤 有希子¹, 石井 輝¹, 森 慶太², 森 潔³, 笠原 正登⁴, 向山 政志⁵, 柳田 素子¹, 横井 秀基¹

【背景】我々は腎障害での matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) の意義に着目し、片腎摘、アルドステロン投与、高塩食負荷全身性ナトリウム利尿ペプチド受容体 A (GC-A) KO マウスにおいて MMP-10 欠失により糸球体障害が軽減することを示してきた。一方、他の腎障害時の MMP-10 の意義は不明であり、今回抗 GBM 腎炎について検討した。【方法】野生型 (WT) 及び MMP-10 KO マウス (KO) に対して、vehicle もしくは抗 GBM 血清を尾静注し、投与14日後に解析した。【結果】KO 群では WT 群と比較して腎炎惹起後の尿蛋白が抑制され、炎症・線維化関連糸球体遺伝子発現上昇の抑制、半月体形成率の改善を認めた。腎炎 WT 群では nephrin 蛋白発現が低下したが、KO 群ではその低下が抑制された。MMP-10 は主に内皮細胞に発現を認めた。また、MMP-10 と nephrin リコンビナント蛋白を試験管内で共反応すると nephrin が分解された。【結論】抗 GBM 腎炎モデルにおいて MMP-10 を欠失させると腎障害が軽減し、内皮由来の MMP-10 が一部 nephrin の分解を介して糸球体障害を促進している可能性が示唆された。

P-231

 ω 3系脂肪酸による AKI to CKD transition 抑制効果

¹熊本大学薬学部薬剤学分野, ²熊本県産業技術センター, ³熊本大学大学院生命科学研究部薬学生化学分野
徳丸 碧海¹, 今福 匡史¹, 渡邊 博志¹, 佐藤 崇雄², 前田 仁志¹, 杉本 幸彦³, 丸山 徹¹

【背景】近年、AKI の発症が CKD 発症リスクを高めることが報告され、renal functional reserve (腎予備力) の重要性が認識されてきた。 ω 3系脂肪酸の摂取は腎保護作用を発揮することが報告されているが、AKI to CKD transition に伴う腎線維化に対して ω 3系脂肪酸の有効性を検証した報告はない。【方法】AKI to CKD transition モデルとして両腎虚血再灌流障害 (IRI) マウスを用いた。 ω 3系脂肪酸食は、通常食に含まれる大豆油をアマニ油に置換することで作製した。【結果】 ω 3系脂肪酸食の4週間給餌により、IRI 処置による BUN の上昇は、大豆油食給餌群と比較して抑制された。GC-MS を用いて腎組織中の脂肪酸量を測定した結果、AKI to CKD transition マウスの腎組織中で低下したエイコサペンタエン酸 (EPA) が、 ω 3系脂肪酸食給餌群の腎組織で増加していた。その際、線維化マーカーである α -SMA 及び col1a2 の腎組織中 mRNA 発現は、大豆油食給餌群と比較して有意に抑制された。【結論】 ω 3系脂肪酸食は腎組織中 EPA 量を増加することで、AKI に起因する腎線維化の進展を抑制する可能性を見出した。

P-232

ジクロロ酢酸は cFLIP 発現増強と 14-3-3 蛋白リン酸化抑制を介して caspase 経路を抑制しシスプラチン腎障害を軽減する

¹福井大学病院検査部, ²福井大学病院腎臓内科
上山 和子¹, 木村 秀樹¹, 今本 徹¹, 武田 泉¹, 竹内 貴洋¹, 増永 慎也¹, 岩野 正之²

【目的】ジクロロ酢酸 (DCA) はミトコンドリア保護作用を介してシスプラチン (Cis) 腎障害を軽減するとの報告 (JASN 2016; KI 2017) があるが、その抗アポトーシス (Apt) 作用の詳細は不明である。本研究ではマウス近位尿細管細胞株 (mProx) とマウスの Cis 腎障害モデルで DCA の抗 Apt 作用を解析した。【対象と方法】mProx を Cis (25 μ M) and/or DCA (10 mM) で3-24時間処理。Apt は FCM 法で、同関連分子は WB 法でカスパーゼ (Cas), cFLIP, 14-3-3, JNK, Bax を解析した。siRNA による cFLIP 発現抑制の Apt への関与も解析した。また、S129 マウスの Cis 腎障害モデルで DCA の腎保護作用を解析した。【結果】DCA は、1) Cis 誘導性の cas3, 8 活性と Apt の増強を約 40-50% 軽減し、Bax のミトコンドリア蓄積 (MA) を 40% 軽減した。2) Cis 誘導性の JNK と 14-3-3 のリン酸化 (Bax の MA 促進因子) を 25-50% 抑制した。3) cFLIP (cas8 活性化阻害物質) の発現増強を介して Cis による cFLIP 減少を抑制した。一方 cFLIP の発現抑制は cas8 活性を 30% 増強した。4) 腎障害マウスの組織障害度、Cr, BUN, cas3, JNK と 14-3-3 のリン酸化の増加を有意に軽減した。【考察】DCA は 14-3-3 のリン酸化抑制、cFLIP 発現増強を介して Cis による cas 活性化を抑制し mProx の Apt を軽減した。マウスの Cis 腎障害の保護でも同様の機序が推定された。

P-233

運動および分枝鎖アミノ酸は PGC-1 α を介して筋異化を抑制することで急性腎障害関連サルコペニアを抑制する

浜松医科大学第一内科
永田 総一郎, 加藤 明彦, 佐藤 太一, 磯部 伸介, 藤倉 知行, 大橋 温, 安田 日出夫

【目的】急性腎障害 (AKI) 患者はフレイルへ陥るが AKI による骨格筋への影響は明らかではない。目的は AKI 後の骨格筋萎縮の有無と、運動と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) 投与による筋萎縮への効果を明らかにすることである。【方法】B6 マウスに対し腎虚血再灌流障害 (IRI) 後 day 1, 7 での筋重量、同化および異化、PGC1 α を評価。さらに運動と BCAA 介入の効果を検証。【結果】IRI で筋異化亢進 (Atrogin-1, day 1: IRI 2.8 vs sham, $p < 0.001$)、筋 PGC1 α 低下 (day 1: IRI 0.6 vs sham, $p < 0.01$)、筋重量は低下 (day 7: IRI 34 vs sham 41 mg, $p < 0.0001$)。運動と BCAA 介入にて筋異化 (Atrogin-1, day 7: IRI 3.6 vs Exe+BCAA 1.8, $p < 0.05$)、筋 PGC1 α (day 1: IRI 0.6 vs Exe+BCAA 1.1, $p < 0.001$)、筋重量 (day 7: IRI 34 vs Exe+BCAA 39 mg, $p < 0.001$) が回復した。【結語】栄養と早期リハビリ介入は AKI 後サルコペニアを軽減した。

P-234

アンジオテンシン II type 1a 受容体 (AT1a) 欠損は、腎虚血再灌流後の慢性腎障害を抑制する

¹聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学解剖学, ³JCHO 東京高輪病院
藤田 陽子¹, 菅谷 健¹, 大畑 敬一¹, 市川 大介¹, 井上 一歩², 星野 誠子², 木村 健二郎³, 柴垣 有吾¹, 池森 敦子²

アンジオテンシン II type 1a 受容体 (AT1a) の活性化抑制が、腎虚血再灌流後の慢性腎障害を抑制することを、AT1a 欠損 (Ko) マウスを用いて検証した。【方法】野生型 (WT) および Ko マウスを使用し、右腎臓を 45 および 60 分間クランプする腎片側虚血再灌流 (IR) モデルを作成し、10 週後に腎臓を摘出した。コントロールは、左腎とした。【結果】オス WT マウスでは、IR 腎の著明な萎縮、近位尿細管脱落、間質線維化が認められたが、オス Ko マウスでは、それらが有意に抑制された。また、メスマウスにおいても、同様の傾向が観察された。さらに、Ko マウスでは、WT マウスと比較し、有意な血圧低下を認めたため、WT マウスにヒドララジン投与し、Ko マウスと同程度の血圧を維持したが、ヒドララジン投与による腎障害の軽減は認められなかった。現在、腎 RNA シークエンスを行い、AT1a 欠損による腎萎縮抑制メカニズムを解析中である。【結論】急性腎障害後のアンジオテンシン II 受容体抑制薬の投与は、その後の慢性腎臓病の発症・進展を抑制する可能性が示唆された。

P-235

糖尿病虚血性急性腎障害併発モデルラットの病態進展におけるインドキシル硫酸の関与

¹熊本大学臨床薬物動態学分野, ²熊本大学腎臓内科学分野, ³熊本大学病院薬剤部

道脇 なつみ¹, 鷗木 隼平¹, 小山 直子¹, 下河 優奈¹, 桑原 孝成², 向山 政志², 成田 勇樹³, 城野 博史³, 齋藤 秀之³

【目的】糖尿病 (DM) 患者が急性腎障害 (AKI) を発症した場合, 末期腎不全への移行率が高く腎障害が重症化しやすいことが問題となっている。本研究では DM・AKI 併発モデルを作製し, 病態進展因子を探索した。【方法】SD 雄性ラットにストレプトゾトシン 65 mg/kg を静脈内投与し DM 群を作製した。その後, DM 群に腎虚血再灌流 (IR) を行った。さらに, IR 24 時間前より AST120 を含む飼料を与えた。【結果】DM・AKI 併発により BUN が顕著に上昇した。また, 血清・腎組織中の IS の顕著な上昇に伴い, 近位尿管における酸化ストレス (4HNE) の蓄積, 酸化ストレスを惹起するキサンチンオキシダーゼ (XO) の発現の有意な上昇, 高度な尿管障害が確認された。さらに, AST120 投与により, DM・AKI 併発群で顕著であった BUN 上昇, 4HNE 蓄積, XO 発現上昇が抑制された。【考察】DM・AKI 併発群で IS 誘因性酸化ストレス蓄積が腎障害増悪に関与することが示唆された。また, IS 産生阻害は XO 発現上昇を抑制したことから, IS による酸化ストレス蓄積は XO を介することが推察された。【結論】DM・AKI 併発時, IS の XO を介した酸化ストレスの惹起が病態進展に関与する。

P-236

Leucine rich α -2 glycoprotein (LRG) 欠損マウスでは急性腎障害から慢性腎臓病の移行と繊維化が抑制される

¹高知大学先端医療学推進センター, ²高知大学内分分泌代謝・腎臓内科

中村 慧峻¹, 田中 香¹, 西川 浩文², 猪谷 哲司², 松本 竜季², 島村 芳子², 谷口 義典², 堀野 太郎², 藤本 新平², 寺田 典生²

【目的】Leucine-rich α -2 glycoprotein (LRG) は糖鎖付加蛋白であるが, 急性腎障害 (AKI) 後の腎繊維化に関する役割は不明である。LRG 欠損マウス (LRG-KO) を用いて AKI 後の繊維化と CKD 移行への影響を検討した。【方法】LRG-KO と野生型マウス (WT) の左腎動脈を虚血再灌流し 21 日後右腎摘除し 28 日目に腎機能測定等を行った。またアリストロキンを投与後 28 日後の腎機能測定等を行った。AKI 後 CKD に移行した腎生検検体で LRG の染色をした。【結果】WT マウスでは, LRG は主として遠位尿管で発現していた。AKI に片腎摘を行ったモデルとアリストロキンを投与したモデルで, BUN, Scr の上昇と腎組織障害, TUNEL 陽性細胞数は LRG-KO マウスで減少し, 組織の繊維化, CTGF, Collagen-type IV の発現は低下していた。WT 由来培養尿管細胞で TGF β の添加で Smad2 のリン酸化と CTGF の発現が亢進したが, LRG-KO 由来尿管細胞でその反応は低下した。腎生検所見でも LRG 陽性細胞が浸潤細胞と尿管細胞で増加した。【総括】AKI から CKD に移行する二つのマウスモデルにおいて LRG は腎において発現亢進し, LRG-KO マウスでは繊維化が弱まり予後は改善した。ヒトの腎生検検体でも LRG の関与が示唆された。

P-237

障害後であっても迷走神経刺激は腎保護効果を有する

¹東京大学腎臓・内分泌内科, ²東京大学慢性腎臓病病態生理学 宇仁 理恵¹, 井上 剛², 深谷 大地², 南学 正臣², 稲城 玲子²

【背景】マウスの虚血再灌流障害 (IRI) による急性腎障害モデルでは, IRI 前に迷走神経刺激 (VNS) をすることにより, コリン性抗炎症経路 (Cholinergic anti-inflammatory pathway: CAP) を介して腎臓を保護することが報告されている。一方, 急性腎障害後の迷走神経刺激が腎臓保護に有効かどうかはこれまでに評価されておらず, シスプラチン腎症モデルを用いて検証した。【方法】野生型マウス (C57BL/6 オス 7-12 週齢) にシスプラチン投与 24 時間後に迷走神経刺激を行い, シスプラチン投与 72 時間後に腎障害を評価した。腎臓機能障害は, 血漿クレアチニン (pCr), 尿素窒素 (BUN), 腎臓組織 (PAS 染色) に加え, 尿管障害マーカーの発現レベル (Kim-1) の値を用いて評価した。【結果】シスプラチン腎症モデルでは 72 時間後の BUN, Cr が優位に迷走神経刺激群で低下し [コントロール群 pCr 0.85 \pm 0.09 mg/dl (mean \pm SEM), VNS 群 pCr 0.53 \pm 0.06 mg/dl (P=0.0031)], 腎臓組織においても迷走神経刺激による Kim-1 の発現の低下 (VNS 群コントロール比 0.61 倍), および病理所見でも尿管障害の改善も認められた。【結論】障害発症後であっても CAP の活性化は腎保護効果を有する。VNS は安全で実現可能性が高い有効な AKI の治療戦略である。

P-238

腎 L 型脂肪酸結合蛋白発現 (L-FABP) および Ang II 受容体 (AT1a) 欠損は, 腎虚血再灌流後の慢性腎障害を抑制する

¹聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科, ²聖マリアンナ医科大学解剖学, ³JCHO 東京高輪病院

藤田 陽子¹, 菅谷 健¹, 大畑 敬一¹, 市川 大介¹, 井上 一歩², 星野 誠子², 木村 健二郎³, 柴垣 有吾¹, 池森 敦子²

急性腎障害 (AKI) 後の慢性尿管間質障害 (TID) の抑制は, 慢性腎臓病発症を抑制する。本研究では, ヒト L-FABP 染色体遺伝子導入 (FABP+/-) マウスとアンジオテンシン II (Ang II) 受容体 (AT1a) 欠損ホモ (AT1a-/-) マウスを掛け合わせ作成した FABP+/-AT1a-/- マウスを用いて, AT1a 欠損に加え腎 L-FABP 発現が, 腎虚血再灌流後の TID を抑制する事を検討した。【方法】4 系統のオスマウス [野生型 (FABP-/-AT1a+/+), FABP+/-AT1a+/+, FABP-/-AT1a-/-, FABP+/-AT1a-/-] を作成し, 10 週後に腎臓を摘出した。【結果】FABP-/-AT1a+/+ マウスの IR 腎は, 著明な腎萎縮および尿管間質障害 (TID) を認め, FABP+/-AT1a+/+ マウス, FABP-/-AT1a-/- マウスも FABP-/-AT1a+/+ マウスと同程度の TID を認めた。一方, FABP+/-AT1a-/- マウスでは, 他の 3 系統と比較し, 有意に腎萎縮が抑制され, TID が軽減された。【結論】アンジオテンシン II 受容体活性化抑制に加え, 腎臓での L-FABP 発現増加は, 重度 AKI 後の慢性腎臓病発症・進展を抑制する可能性が示唆された。

P-239

フェブキソスタットはインスリン抵抗性動物モデルの虚血再灌流障害を軽減する

札幌医科大学循環器腎臓代謝内分泌内科

菅原 浩仁, 茂庭 仁人, 三浦 哲嗣

【背景】インスリン抵抗性の動物モデルである高フルクトース食負荷ラット (FFR) の腎虚血再灌流障害に対する XO 阻害薬フェブキソスタット (Feb) の効果を検討した。【方法】SD ラットに高フルクトース食を 6 週間与え FFR を作成, 対照群 (NC) には通常食を与えた。虚血再灌流腎障害 (I/R-AKI) は腎動脈 30 分間閉塞 24 時間再灌流で誘導し, I/R-AKI 前 7 日間に Feb (10 mg/kg/day) あるいは vehicle (Veh) を投与した。【結果】FFR (n=7) は NC (n=7) に比べ収縮期血圧 (138 \pm 3 vs. 125 \pm 4 mmHg), 腎重量/体重比 (3.4 \pm 0.1 vs. 3.0 \pm 0.1 mg/g) が高く, SCr (0.19 \pm 0.02 vs. 0.29 \pm 0.02 mg/dl), BUN (11.9 \pm 1.4 vs. 15.1 \pm 1.7 mg/dl) は低値であった。NC では I/R-AKI 後の SCr (1.68 \pm 0.5 vs. 2.17 \pm 0.7 mg/dl), BUN (58.1 \pm 10.9 mg/dl vs. 75.4 \pm 13.2 mg/dl), 24 時間の尿量/飲水量比 (0.61 \pm 0.1 vs. 0.71 \pm 0.1) に Veh (n=8) と比較して Feb (n=8) の有意な効果は見られなかった。FFR では I/R-AKI 後の SCr 上昇と尿量/飲水量比の低下が NC に比し顕著で, Veh (n=8) に比し Feb 投与 (n=8) により SCr の上昇 (3.22 \pm 0.7 vs. 1.79 \pm 0.4 mg/dl), 尿量/飲水量比の低下 (0.33 \pm 0.1 vs. 0.88 \pm 0.2) が抑制されていた。【結論】インスリン抵抗性を基盤として増悪する I/R-AKI を Feb が軽減する可能性が示唆された。

P-240

脂質代謝異常によるリソソーム障害が急性腎障害 (AKI) を進展させる

大阪大学腎臓内科

中村 隼, 南 聡, 山本 毅士, 高島 義嗣, 難波 倫子, 高橋 篤史, 酒井 晋介, 余西 洋明, 猪阪 善隆

【背景・目的】AKI は致死率が高く, CKD に至る予後の悪い病態である。オートファジーは AKI に対して保護的に働くが, その活性維持にはリソソーム機能が重要である。本研究では AKI 後のリソソーム機能及びそれを低下させる要因を探索した。【方法・結果】マウス片側腎に 35 分の虚血再灌流 (IRI) を行った。IRI 48 時間後にはリソソームの形態および機能異常を認め, オートファジー活性低下やリソソーム膜透過性亢進 (LMP) を伴っていた。LMP 阻害薬により腎傷害は軽減された。リソソーム障害は脂質代謝異常・脂質蓄積を伴っており, PPAR α アゴニストによる脂質代謝改善により IRI 後のリソソーム障害や腎傷害が改善する一方, PPAR α ノックアウトマウスでは増悪した。培養細胞を用いた解析やリビドミクス解析により, 脂質代謝障害による ATP 欠乏ではなく, IRI 後に蓄積する過酸化脂質代謝産物がリソソーム障害を惹起し, 引き続いてオートファジー活性低下や LMP が引き起こされることが明らかとなった。ヒト虚血性腎傷害症例でも同様に過酸化脂質代謝産物の蓄積に随伴してリソソーム形態異常, オートファジー活性低下, LMP を認めた。【結論】過酸化脂質代謝産物がリソソーム障害を介して, AKI の増悪に寄与する。脂質代謝調節は AKI の治療標的となりうる。

P-241

腎組織修復過程における制御性 B 細胞の役割

¹久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門, ²久留米大学医学部免疫学講座

横田 祐之介¹, 児玉 豪¹, 中山 陽介¹, 伊藤 佐久耶¹, 小松 誠和², 溝口 充志², 深水 圭¹

【背景】腎虚血再灌流傷害 (IRI) による急性腎障害 (AKI) モデルにおいて, IL-10 が腎保護効果を示すことが示されている。免疫を負に制御する制御性 B 細胞 (Breg) は炎症性腸疾患における組織修復に重要であるが, 腎障害への関与については不明である。以上より AKI 発症後の Breg と腎障害との関与について検討した。【方法】IL-10 産生細胞の局在を確認するために GFP/IL-10 マウスを作製し, IRI 群, IRI+SN (脾臓摘出) 群, Sham 群にて検討を行った。IRI 群は左腎動脈のみ 30 分間遮断した。手術施行前, 1 日, 7 日後に各群を屠殺し, 血液検査及び腎組織所見を解析した。【結果】IRI により腎機能は変化しなかった。IRI 群 1 日目の脾臓において Breg の有意な増加を認め, 脾臓が Breg 供給に重要である可能性が示唆された。IRI 後 1 日目では, 血清 IL-10 濃度と腎尿細管間質障害は脾臓の有無で差は見られなかったが, 7 日目の血清 IL-10 濃度は IRI 群で上昇し, 脾臓により IL-10 の上昇はキャンセルされ尿細管間質障害がより重症化した。蛍光顕微鏡下に IRI 群 1 日目の腎臓質に IL-10 産生細胞を確認出来たが, IRI+SN 群では認めなかった。【結論】IRI 後の腎組織修復過程に脾臓由来の Breg が関与している可能性が示唆された。

P-242

横紋筋融解症による急性腎障害発症バンドウイルカにおける腎 aquaporin 発現量の変化

¹宮崎大学獣医薬理学研究室, ²宮崎大学獣医病理学研究室, ³鹿児島水族館, ⁴鹿児島大学臨床獣医学講座

阪口 優衣¹, 園田 紘子¹, Nueangphuet Phawut², 濱野 剛久³, 大塚 美加³, 田中 彩瑛⁴, 大和 修⁴, 平井 卓哉², 山口 良二², 池田 正浩¹

横紋筋融解症に続発して急性腎障害 (AKI) が発症することが知られている。これまでに, AKI ラットモデルの腎 aquaporin 1 (AQP1) および AQP2 の発現量が減少することが報告されている。しかし, 海棲哺乳類での AKI における腎 AQP の発現量の変化については不明である。今回, 横紋筋融解症に続発した AKI (AKI 個体) および腎以外の要因 (対照個体) で死亡したバンドウイルカの症例に遭遇したため, それらの腎 AQP の発現量の変化について解析を試みた。AKI 個体では, 体表に潰瘍が多発し, 上腕筋から最長筋にかけて筋繊維の広範な融解や壊死がみられた。さらに, 腎組織では尿細管の変性や壊死, 尿細管腔内にはミオグロビン円柱や結晶が認められた。対照個体と比較して AKI 個体における AQP1 発現量は, 皮質で顕著に減少し, 髓質では減少傾向にあった。AQP2 発現量は両個体間で差は見られなかった。以上の結果から, AKI における腎での AQP 発現量変化パターンが陸棲哺乳類と海棲哺乳類との間で異なる可能性が考えられた。

P-243

腎虚血再灌流障害における tight junction 蛋白 claudin-2 の発現変容とその意義

¹慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科, ²国際医療福祉大学薬学部 伊藤 智章¹, 相馬 義郎², 脇野 修¹, 伊藤 裕¹

【背景】Claudin-2 は近位尿細管特異的に発現する tight junction 蛋白であり, 細胞間隔壁としての役割に加え, 細胞間の paracellular 経路を司っている。近年, claudin-2 が近位尿細管での受動的な Na⁺ および水の再吸収を調節し, transcellular 経路でのエネルギー利用を節約している可能性が示唆されている。しかし, 腎虚血再灌流障害 (IR) における claudin-2 の変容やその意義は不明である。【目的】IR における claudin-2 の発現変化・機能変化, その意義を検討する。【方法・結果】マウス IR モデルでは, 蛋白レベルおよび免疫組織学的に claudin-2 の発現上昇を認めた。続いて, 尿細管細胞 3 次元培養モデルを作成して虚血・低酸素負荷を行い, Coherent Anti-Stokes Raman Scattering (CARS) 顕微鏡を用いて経上皮水動態を直接観察した。虚血・低酸素群の MDCK-II 細胞 (claudin-2 発現あり) では, Control 群と比較して経上皮水移動速度の上昇が確認されたが, 同条件の MDCK-I 細胞 (claudin-2 発現なし) では変化が乏しかった。虚血・低酸素群では, claudin-2 存在下において CARS 顕微鏡で経上皮水移動の亢進が示唆された。【結論】腎虚血再灌流障害では claudin-2 の発現上昇により近位尿細管で paracellular 経路での Na⁺ および水の再吸収が亢進し, 腎保護に貢献している可能性がある。

P-244

可溶性 Flt1 は虚血再灌流後の急性腎障害とその後の慢性腎障害を増悪させる

奈良県立医科大学腎臓内科

對馬 英雄, 江里口 雅弘, 西本 雅俊, 孤杉 公啓, 鮫島 謙一, 鶴屋 和彦

【背景】可溶性 fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1) は vascular endothelial growth factor (VEGF) 1 受容体 (Flt1 と同義) の細胞外ドメインであり, VEGF-A や placental growth factor (PlGF) の中和抗体として作用する。我々は sFlt1 は主に腎臓 (約 50%) から分泌されていることを以前に報告した。VEGF-A や PlGF のシグナルは血管新生と炎症細胞浸潤に関係するが, 腎虚血に対して sFlt1 が腎保護あるいは腎障害を増悪させるかは不明である。【方法】Wild type マウス (WT 群) と sFlt1 knockout マウス (KO 群) を用い, 虚血再灌流モデルを作成した。早期腎障害の評価に第 1 および 7 日目の BUN とマクロファージ浸潤を, 慢性腎障害の評価に第 14 日目の腎臓の重量, 線維化を計測した。【結果】早期腎障害の評価では BUN は KO 群で有意に低値であった。(第 1 日目: 131 ± 5 vs 164 ± 10 mg/dL, p = 0.009, 第 7 日目: 56 ± 3 vs 76 ± 5 mg/dL, p = 0.001)。しかし, 第 1 日目の腎臓へのマクロファージ浸潤は差を認めなかった。(KO vs WT: 59 ± 5 vs 49 ± 8/視野, p = 0.30) 第 14 日目の慢性腎障害の評価では WT 群に比べて KO 群で有意に腎重量が大きく (4.98 ± 0.26 vs 4.10 ± 0.24 mg/g BW, p = 0.026), 線維化が少なかった。(皮質: 7.2 ± 1.1 vs 16.6 ± 1.9%, p = 0.010, 髓質: 12.6 ± 1.8 vs 24.0 ± 2.3%, p = 0.015) 【結論】腎臓から主に分泌される sFlt1 は, 虚血再灌流後の急性期及び慢性期の腎障害を促進している。

P-245

急性腎障害における COMMD5 の Autophagy 制御による尿細管保護効果

¹日本大学大学院, ²日本大学医学研究企画・推進室, ³日本大学総合科学研究所, ⁴八戸学院大学

野底 茉衣子¹, 松田 裕之², 福田 昇³, 遠藤 守人⁴

COMMD5 は, 特に自然高血圧発症ラット (SHR) の腎尿細管に強く発現しており, 障害を受けた上皮細胞の再分化を促し尿細管の修復を促進させる。【目的・方法】SHR は, 遺伝的に高血圧症性腎障害に対する臓器保護機構を備えており, COMMD5 の発現亢進がその一つではないかと考えた。今回, COMMD5 を遺伝子導入した尿細管上皮細胞に過酸化水素処理を行い, 細胞死, Autophagy やミトコンドリア機能に与える影響について検討した。また, 遺伝子改変マウスを用いて, COMMD5 の腎保護メカニズムを明らかにしようとした。【結果】COMMD5 高発現細胞では, 過酸化水素処理による細胞死が抑制され, 細胞死を起しているコントロール細胞で見られた過剰な Autophagy の遅延が抑制され, 速やかに回復していた。また, COMMD5 はミトコンドリアの障害を, コントロール細胞と比べて有意に軽減していた。薬剤性急性腎障害モデル等を用いた実験では, COMMD5 は腎機能障害や組織障害を有意に軽減していた。【結論】ミトコンドリア障害に起因した過剰な Autophagy の遅延が, 尿細管上皮細胞の細胞死をもたらしている可能性が示唆された。そして, COMMD5 はミトコンドリアの障害を軽減し, 過度な Autophagy を抑制することで, 尿細管保護に働いていると考えられた。

P-246

Redox dysregulation after acute renal injury is a novel pathophysiology of AKI-to-CKD transition

Department of Nephrology, University of Fukui School of Medical Sciences, Fukui, Japan

Kenji Kasuno, Sho Nishikawa, Seiji Yokoi, Naoki Takaha, Daisuke Mikami, Kazuhisa Nishimori, Sachiko Fukushima, Yudai Nishikawa, Mamiko Kobayashi, Sayu Morita, Hideki Kimura, Masayuki Iwano

【Purpose】The pathophysiology of AKI-to-CKD transition is unknown. Thioredoxin-1 (TRX) is a redox regulatory protein, which is released extracellularly by oxidative stress exceeding the capacity of TRX reductase. After AKI onset, tubular TRX is oxidized into extracellular urine, and urinary TRX is a diagnostic marker for AKI associated with oxidative stress. In this study, we investigated the effect of urinary excretion of TRX in tubular cells on the pathophysiology of AKI-to-CKD transition.【Methods】The relationship between intracellular TRX and AKI-to-CKD transition was examined in mice with ischemia-reperfusion injury and cultured tubular cells.【Results】Twelve hours after onset of AKI, renal parenchymal TRX decreased, a G2/M arrest marker, phospho-histone H3-positive tubular cells increased, and urinary TRX increased simultaneously in mice. Conversely, after 72 hours, renal parenchymal TRX increased, phospho-histone H3-positive tubular cells decreased, and urinary TRX simultaneously decreased. To mimic the decrease in renal parenchymal TRX, cultured tubular epithelial cells were treated with TRX siRNA or TRX reductase inhibitors. Inhibition of TRX decreased co-immunoprecipitation of the redox target ASK1 with TRX, increased phosphorylation of ASK1, decreased the G2/M regulator, phospho-CDC25C, and cyclin B1 in a dose-dependent manner. Fibrosis promoting factors TGF-β and CTGF were increased. C57BL/6 mice with 14-day administration of TRX-inducers after AKI onset decreased the phospho-Histone H3, TGF-β and CTGF mRNA, area of interstitial fibrosis, and levels of serum creatinine compared with saline controls. In addition, the number of G2/M arrested cells after AKI onset decreased in TRX transgenic mice compared with wild-type mice.【Conclusion】The decrease in renal parenchymal TRX after AKI onset induced G2/M arrest, which resulted in AKI-to-CKD transition. Replenishment of renal parenchymal TRX, on the contrary, suppressed G2/M arrest and the transition from AKI to CKD. These results suggest that the redox-dependent G2/M cell cycle arrest is one of the mechanisms of AKI-to-CKD transition.

P-247

Febuxostat promotes re-synthesis of adenine nucleotides via the HPRT1-dependent purine salvage pathway and exerts reno-protective effect

¹Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, ²Department of Biochemistry, Keio University School of Medicine
Kentaro Fujii¹, Kazutoshi Miyashita¹, Akiko Kubo², Masaaki Sato¹, Aika Hagiwara¹, Hiroyuki Inoue¹, Masaki Ryuzaki¹, Makoto Suematsu², Hiroshi Itoh¹

Febuxostat has been reported to show reno-protective effects through reduction of uric acid and amelioration of oxidative stress. Although promotion of ATP recovery via the purine salvage pathway has been reported in the ischemic brain, the pharmacological effects of febuxostat on impairment of energy metabolism in the ischemic kidney have been unknown. Human kidney-2 (HK-2) cells were exposed to hypoxia (1% O₂) for 12 hours followed by 16 hours of reoxygenation (21% O₂). During hypoxia, the culture medium was replaced to DMEM containing no glucose (oxygen and glucose deprivation : OGD). The OGD procedure with hypoxia for 12 hours and reoxygenation for 16 hours decreased intracellular ATP by 20%. Febuxostat efficiently recovered intracellular ATP level and suppressed H₂O₂ production. By adding 100 μM of hypoxanthine-13C₂, 15N during reoxygenation, ATP-13C₂, 15N, filled up to approximately 40% of total ATP, which accounts for ATP production via the salvage pathway, and it significantly increased by febuxostat treatment. Silencing of hypoxanthine phosphoribosyl transferase1 (HPRT1) in HK-2 cells decreased intracellular ATP by 20%, when compared to the control. The promotion of ATP re-synthesis by febuxostat treatment disappeared by the HPRT1 silencing. Although the silencing did not alter the effects of febuxostat to suppress H₂O₂ production, the anti-oxidative effect did not decrease the expression of renal injury maker genes. These findings suggest that febuxostat exerts reno-protective effects against the in vitro model of ischemia-reperfusion injury by promoting the re-synthesis of adenine nucleotides and ATP via the HPRT1-dependent purine salvage pathway.

P-248

シスプラチン負荷モデルにおける fibulin-7 の関与

¹埼玉県済生会栗橋病院腎臓内科, ²横浜市立大学大学院生命ナノシステム研究科, ³東京女子医科大学血液浄化療法科, ⁴東京女子医科大学腎臓内科, ⁵筑波大学生存ダイナミクス研究センター
杉浦 秀和¹, 常任 淳², 土谷 健³, 新田 孝作⁴, 柳沢 裕美⁵

【背景】Fibulin-7 (Fbln7) は象牙芽細胞で発現する細胞外マトリックスとして同定され、我々は、Fbln7 が尿細管細胞に発現することを報告した。HK2 細胞ではシスプラチン負荷により Fbln7 mRNA が低下し、シスプラチン腎症マウス腎では、Fbln7 の発現が減少することを見出した。【目的・方法】Fbln7 過剰発現は、シスプラチンによる変化を増幅させるという仮説を立てた。HEK293T 細胞で Fbln7 過剰発現細胞 (HEK-F7OE 細胞) を作成し、シスプラチン負荷に変化する因子を qPCR を用いて検討した。【結果】シスプラチン負荷により HEK293T 細胞では、P21, osteopontin mRNA は濃度依存性に発現が亢進し、osteonection mRNA は濃度依存性に発現が低下した。これらの変化は、HEK-F7OE 細胞においても同様であり、HEK293T 細胞と比べて有意な変化を認めなかった。【結論】シスプラチン負荷により、Fbln7 mRNA 発現は、in vivo, in vitro とともに低下したが、Fbln7 過剰発現細胞ではシスプラチン負荷による変化を捕らえることはできなかった。Fbln7 は、シスプラチン細胞障害の pathway には関与しない可能性が示された。

P-249

新規抗 HIV 治療薬の腎尿細管細胞障害性と有機酸輸送体との相互作用

¹千葉大学薬理学, ²国立国際医療研究センター研究所
安西 尚彦¹, 金子 明夏¹, 霊園 良恵¹, 鎌田 伸好², 満屋 裕明²

【背景】TAF とともに臨床応用されている核酸アナログ TDF は長期投与により腎障害を起こすとされる。腎近位尿細管血管側の有機酸輸送体 hOAT1, hOAT3 は、薬物尿細管分泌における細胞内への取込み経路として働くが、薬物性腎障害発症機序の一つに、トランスポーターを介し尿細管細胞に取り込まれた薬物が、細胞内に蓄積し障害を引き起こすことが考えられている。本研究では、核酸アナログに分類される新規抗 HIV 治療薬 EFdA の尿細管細胞傷害性とトランスポーターとの相互作用について検討した。【方法】マウス近位尿細管 S2 細胞、遠位尿細管 cTAL 細胞、集合管 CCD 細胞を用いて細胞増殖アッセイを行った。hOAT1 および hOAT3 を安定発現した細胞 (S2-hOAT1, S2-hOAT3) を用いて、代表的基質取込みへの影響を調べた。【結果】細胞増殖アッセイでは 72 時間後 EFdA, TDF, TAF で細胞増殖抑制がみられた。いずれの化合物も S2-hOAT1 および S2-hOAT3 細胞での代表的基質の取込み抑制はみられなかった。【考察】EFdA は、TDF, TAF と同程度に近位尿細管細胞に対し障害性を示すが、EFdA は非常に低濃度で高い抗ウイルス活性を示すため、実臨床で細胞障害を起こす可能性は低いと考えられる。また EFdA, TDF, TAF の近位尿細管細胞に対する障害性には、hOAT1, hOAT3 の関与は低いと考えられた。

P-250

日本アフェレシスレジストリの概念と基本設計

日本アフェレシス学会アフェレシスレジストリワーキンググループ

花房 規男, 伊藤 孝史, 佐藤 元美, 平川 晋也, 石森 勇, 岩本 ひとみ, 王子 聡, 大久保 淳, 太田 秀一, 草生 真規雄, 斯波 真理子, 清島 真理子, 中永 士師明, 横山 陽子, 和田 篤志, 山路 健, 松尾 秀徳

【背景】アフェレシス療法は腎臓領域をはじめ数多くの疾患が対象となる。急性期疾患が多く、治療は短期間にとどまることが多いため、治療レジストリになじみにくい。今回、日本アフェレシス学会では、継続的な調査を目的に、日本アフェレシスレジストリを立ち上げた。【方法】日本アフェレシス学会認定施設および参加希望施設を対象施設とした。電子データ収集システムを用いて、患者背景因子、治療条件、合併症を主たる調査項目として収集する予定である。腎臓領域では、保険適応疾患 4 疾患が対象疾患として挙げられた。各治療法・疾患ごとの患者背景、治療条件について記述統計を行うとともに、合併症等との関連について検討を行う予定としている。さらに、外的妥当性の担保のため、レセプトデータの活用も検討している。データ収集は 2020 年 4 月から開始し、毎年データ集計を予定している。【結語】本レジストリから、アフェレシス治療の治療条件・安全性について詳細な情報が得られることが期待されている。本レジストリには是非ともご参加いただきたい。

P-251

AVF 閉塞症例に対する各種 VAIVT の治療成績

偕行会バスキュラーアクセス治療センター

高 桂華, 大久保 健太郎, 坪井 正人, 小野木 健司, 三輪 尚史, 佐藤 隆

【背景】VA の 1st choice は AVF であり、前腕末梢 AVF では吻合部近傍の静脈に狭窄を責任病変とする急性血栓性閉塞頻度が高い。【方法】2016 年 7 月～2019 年 7 月超音波にて急性血栓性閉塞と診断した前腕 AVF で、吻合部から静脈中枢にかけ 5 cm 長以下の血栓形成例で balloon angioplasty (BA) を行った症例を対象にした。計 26 例で、BA のみ群 9 例、経皮的血栓吸引後 BA (PMT+BA) 群 8 例、外科的血栓除去後 BA (ST+BA) 群 9 例の初期治療成功率と開存期間を検討した。【結果】初期治療成功率は 3 群でそれぞれ 100%、100%、88.9% で不成功は ST+BA 群に 1 例のみである。手術時間は 3 群それぞれ 39±8 分、52±16 分、77±41 分で ST+BA 群で有意に長かった。術後 12 ヶ月 3 群間で 1 次開存率は 60%、62.5%、0% であり、2 次開存率はそれぞれ 60%、75%、75% であった。1 次開存率と 2 次開存率は 3 群間で統計学的に有意差は認められなかったが、ST+BA 群より BA と PMT+BA 群の開存率の高い傾向が示唆された。【考察】ST+BA 群は術後 12 か月では開存率は悪く、機能維持には VAIVT の追加が必要であった。今後、観察期間の延長、症例数増加を含めた検討が必要である。

P-252

バスキュラーアクセス (VA) 造設後早期の閉塞に関わる因子の検討

大手前病院腎臓内科

上床 隆太, 山口 嘉土, 岡本 和夫, 赤垣 冬子, 中森 綾, 杉浦 寿史

【背景】VA 造設後の長期経過での閉塞に寄与する因子については、性別や糖尿病既往が報告されているが、VA 造設後早期の閉塞に寄与する因子についての報告は少ない。【目的】VA 造設後早期の閉塞に関わる因子を検索する。【方法】単施設後向きコホート研究。対象は 2015 年 3 月～2019 年 8 月に当院腎臓内科に入院後に VA 造設術を施行された患者 200 例。観察期間 (入院日～退院日) の中央値は 21 日間 (IQR: 11.8-33.3 日間)。入院中の VA 閉塞: 経皮的血管拡張術 (PTA)、血栓除去術あるいは VA 再建術を要した症例につき、患者背景や臨床検査値との関連を解析した。【結果】全症例の平均年齢 69.5 歳、男性 44%。VA 新規造設群 (46 例)、VA 再造設群 (154 例) で各々 6.5%、11.7% に VA 閉塞を認めた。VA 再造設群でのロジスティック回帰分析による多変量解析では性別、糖尿病既往は VA 閉塞との関連を認めなかった (OR 1.09 [95%CI 1.01-1.18]) が VA 閉塞と関連した。抗血小板薬については閉塞群より開存群の方が使用率は高い傾向にあった (33.3% vs 54.4%, p=0.13)。【考察】VA 造設後早期の閉塞には収縮期血圧や血小板数などの血行力学的な因子が重要である可能性が示唆された。

P-253

血液透析とオンライン血液濾過透析による血中フェノール誘導体、核酸除去率の検討

¹(社医)川島会川島病院, ²東北大学

高久登¹, 道脇 宏行¹, 金光 祥臣², 三島 英換², 鈴木 千登世², 田尾 知浩¹, 岡田 一義¹, 富岡 佳久², 阿部 高明², 水口 潤¹

【目的】透析患者の体内に蓄積する蛋白結合性尿素素は、高分子のため血液透析 (HD) では除去困難である。治療別の蛋白結合性尿素素の除去率検討時、アルブミン漏出量に差がある場合は除去率が治療法の差でない可能性がある。そこでアルブミン漏出量を揃えた条件下で、治療別にフェノール誘導体と核酸の除去率を評価した。【方法】安定血液透析患者 10 名を HD、前希釈、後希釈オンライン血液濾過透析 (HDF) の順に 1 週ずつ治療した (血流 250 mL/min, 透析液流量 500 mL/min, 4 時間, 置換量 前希釈 72 L, 後希釈 8 L, HD 膜 PES-25 Da eco, HDF 膜 MFX-25 U eco)。週中日の治療前後の β_2 -Microglobulin (β_2 -MG), p-cresyl sulphate (pCS), indoxyl sulphate (IS), Trimethylamine N-oxide (TMAO), phenyl sulfate (PS), 早期の虚血組織障害マーカー 1-Methyladenosine (m1A) (JASN 2014) を測定し、治療別の除去率の差を検討した。【結果】アルブミン漏出量はそれぞれ 4.82 g, 4.20 g, 5.05 g で有意差はなかった。その条件下で各治療別の除去率は β_2 -MG 78.3%, 82.4%, 82.3%, pCS 46.0%, 48.7%, 50.5%, IS 52.1%, 52.4%, 54.3%, TMAO 83.3%, 83.7%, 85.7%, PS 78.2%, 75.7%, 80.5%, m1A 47.3%, 48.2%, 52.5% でいずれも有意差はなかった。【結論】尿毒素除去にはアルブミン漏出量が重要である。

P-254

維持透析患者における脂肪量と筋肉量が全死亡に与える影響について

松波総合病院腎臓内科

矢島 隆宏

【背景・目的】透析患者においては、脂肪と筋肉の喪失により定義される protein-energy wasting が高頻度に合併し、生命予後不良であることが報告されている。今回、維持透析患者における脂肪と筋肉が全死亡に与える影響について検討した。【方法】6 か月以上の透析歴があり、生体インピーダンス法にて脂肪量と筋肉量を測定した維持透析患者 162 例を解析の対象とした。身長の高さを補正した脂肪組織指数 (FTI) と骨格筋指数 (SMI) を算出し、各々の中央値で 4 群に分けた (G1: 低 FTI 低 SMI, G2: 高 FTI 低 SMI, G3: 低 FTI 高 SMI, G4: 高 FTI 高 SMI)。それぞれ、FTI, SMI, BMI と全死亡との関連を評価した。【結果】中央値 2.5 年の観察期間中に 29 例が死亡した。5 年間生存率はそれぞれ 48.6% (G1), 76.1% (G2), 95.7% (G3), 87.4% (G4) であった ($p=0.0002$)。G1 に対する補正ハザード比は、それぞれ 0.36 (95%CI 0.10-0.98) (G2), 0.13 (95%CI 0.01-0.71) (G3), 0.31 (95%CI 0.09-0.87) (G4) であった。さらに、従来のリスク因子を含んだモデルに BMI を加えたよりも FTI と SMI を加えた方が、C-index は有意に改善した (0.740 vs. 0.763, $p=0.016$)。【結論】透析患者において、脂肪と筋肉の両方あるいはどちらかが多いと生命予後が良好であることが示された。さらに、BMI に比べて FTI と SMI を合わせ評価すると全死亡をより正確に予測できる可能性が示された。したがって、FTI と SMI を生体インピーダンス法にて同時に評価する必要がある。

P-255

透析導入後 1 年以内の心血管イベントあるいは総死亡発生率を予測するモデルの構築

藤田医科大学腎臓内科学

吉田 浩之, 稲熊 大城, 高橋 和男, 林 宏樹, 小出 滋久, 坪井 直毅, 長谷川 みどり, 湯澤 由紀夫

【目的】透析導入時の臨床的パラメータを用いた透析導入後の予後予測スコアを作成することを目的とした。【対象】2011 年 10 月~2013 年 9 月に愛知県透析導入コホートに登録された新規透析導入患者 1,520 例。【方法】Cox 比例ハザード解析により、透析導入 1 年以内の心血管イベントあるいは総死亡発生率を予測するモデルを作成した。eGFR 値などの 12 項目のパラメータを用いた simple model (以下 S) と、(S) に Ca 値などを追加した 25 項目で用いた complex model (以下 C) を作成した。2 モデルの精度を比較する目的で、ROC 曲線の AUC の比較、NRI (net reclassification improvement) ならびに IDI (integrated discrimination improvement) を用いた比較を行った。さらに作成したモデルの妥当性を検証する目的で、Bootstrap Sampling による AUC の算出を施行した。【結果】ROC 曲線の AUC は 0.734 (S), 0.763 (C) であり、(C) で有意に高値であった ($p<0.001$)。NRI と IDI では (C) でより高い予測精度であった ($p<0.001$)。Bootstrap Sampling による AUC は 0.730 (S), 0.760 (C) であり、両者とも高値であり十分な精度があると考えた。【結論】2 モデルは、透析導入後 1 年以内の心血管イベントあるいは総死亡発生を予測するのに十分使用可能である。

P-256

血液透析患者の Arteriovenous fistula 後における経皮的血管形成術後のシャント開存に関する因子の検討

¹木沢記念病院腎臓内科, ²偕行会セントラルクリニックバスキュラーアクセス治療センター, ³愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科, ⁴木沢記念病院泌尿器科, ⁵多治見市民病院腎臓・リウマチ膠原病内科

宮本 敢右¹, 佐藤 隆², 桃原 啓介², 小野 澄比佐¹, 山口 真³, 勝野 敬之³, 桜井 寛², 石原 哲⁴, 今井 裕⁵, 伊藤 恭彦³

【目的】血液透析患者のバスキュラーアクセスの第一選択は自己血管内シャント (AVF) であり、その合併症の代表である狭窄に対する治療の第一選択は経皮的血管形成術 (PTA) である。PTA 後の primary patency についての予後因子については報告が少なく充分には明らかになっていない。【方法】6 施設の診療録から後ろ向きに、PTA がシャント作製後初めての 159 名の AVF 患者を対象に、PTA 後の primary patency の後因子を解析、検討を行った。【結果】AVF 患者で PIPP に関する因子の解析で Cox 比例ハザードモデルの多変量解析で有意差があったのは、病変長と PTA 後の血流量であった。PTA 後の血流量を 3 群に分けて検討したところ、 <400 ml/min に対して、 $400-630$ ml/min と $630<$ ml/min はいずれも有意に primary patency のリスクは低かった。【結論】今回の研究で AVF における PTA 後の primary patency の予後因子として、PTA 後の血流量が重要な指標であることが示された。

P-257

エリスロポエチン抵抗性指数 (ERI) と血液透析患者の予後の関連について

¹福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座, ²福島県立医科大学生活習慣病・慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座

藤原 もも子¹, 田中 健一¹, 齋藤 浩孝¹, 岩崎 剛史¹, 小田 朗¹, 渡辺 秀平¹, 中島 彩¹, 菅野 真理², 風間 順一郎¹

【目的】血液透析患者におけるエリスロポエチン低反応性と予後の関連について検証する。【方法】対象は慢性血液透析患者 127 例。エリスロポエチン低反応性の指標としてエリスロポエチン抵抗性指数 (ERI = 週当たりの ESA 使用量 [IU]/体重 [kg] × Hb [g/dL]) を用い、非致死的心血管イベントまたは死亡をエンドポイントとして生存分析を行った。【結果】観察期間 (中央値) 4.6 年の間に 32 例のエンドポイント到達があった (非致死的心血管イベント 9 例, 死亡 23 例)。ERI の中央値は 5.36 (2.73-11.31) IU/week/kg/g/dL で ERI 第 4 四分位群 (Q4) においてはエンドポイント到達が有意に多く (log-rank $P=0.03$)、第 1 四分位群 (Q1) を reference とした Q4 のハザード比は 3.3 (1.1-9.7) と有意であった (年齢, 性別, 透析期間, 心血管疾患既往にて調整)。【結論】エリスロポエチン低反応性は慢性血液透析患者の予後不良と関連していた。

P-258

シャント血管狭窄における periostin の関与

¹近畿大学奈良病院・腎臓内科, ²近畿大学医学部・腎臓内科, ³大阪医科大学・創薬医学

渡瀬 謙仁¹, 金 徳男³, 寺井 健太郎³, 有馬 秀二², 高井 真司³

【目的】人工血管移植後の狭窄部における periostin, TGF- β , collagenI の関連性を解析し、血管狭窄における periostin の関与を明らかにする。【方法】麻酔下で、イスの大腿部の動静脈に ePTFE の人工血管を移植するモデルを作製。人工血管移植後 1 ヶ月 (n=5), 2 ヶ月 (n=6), 4 ヶ月 (n=6) の時点で安楽死させ、吻合部の動静脈と共に人工血管を摘出。静脈側, 人工血管部, 動脈側の 3 つの部位に分けて解析した。【結果】1. periostin, TGF- β , collagenI の遺伝子発現量は、人工血管移植後全ての時点で、静脈側で最も高値であった。また、全ての発現量は経時的に増加する傾向を示した。2. 人工血管部と動脈側の periostin, TGF- β , collagenI の遺伝子発現量を比較した場合、人工血管移植 4 ヶ月後には人工血管部の方が高値となっていた。3. periostin, TGF- β , collagenI の遺伝子発現量は、それぞれ有意に相関しており、特に移植後早期での相関が強かった。【まとめ】periostin が TGF- β や collagenI の産生増加を介して狭窄に関与している可能性が示唆された。

P-259

演題取消し

¹奈良県立医科大学地域医療学講座, ²奈良県立医科大学公衆衛生学講座, ³奈良県立医科大学腎臓内科, ⁴三菱総合研究所ヘルスケア・ウェルネス事業本部
赤井 靖宏¹, 西岡 祐一², 久保 慎一郎², 明神 大也², 東野 恒之⁴, 野田 龍也², 今村 知明², 鶴屋 和彦³

P-262

人工知能 (AI) による血液透析患者のダルトポエチン α の入力項目による腎性貧血治療予測プログラムの検討

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山西大寺病院
高橋 謙作¹, 喜多村 真治¹, 福島 和彦¹, 辻 憲二¹, 小林 直哉², 和田 淳¹

【目的】腎性貧血治療は経験則でなされている。我々は AI による血液透析 (HD) 患者のダルトポエチン α (DA) 貧血治療予測プログラム (PG) を作成し入力項目最適化検討を行った。【方法】HD 患者 106 名より DA 患者を抽出し、Hb, TSAT, フェチリン, DA 投与量, 鉄剤使用, エルカルチン使用, 輸血使用の 7 項目群, 年齢, BMI, DM 歴を加えた 10 項目群, 電解質, 透析効率, 栄養状態などを加えた 25 項目群のデータで、Hb 濃度変化を 5% 以上上昇は反応群, 5% ~ -5% の変化を維持群, -5% 以上低下は低下群として評価し、AI による教師有学習でトレーニングは 457 通り, テストは 88 通りのデータを用い腎性貧血治療予測を行った。【結果】3 群とも 500 通り以上の PG を作成した。過学習・エラー率が少ない平均正解率 55% 以上の PG で評価を行い、7 項目で正解率は正解率 58.98 ± 3.32%, 適合率 41.98 ± 9.10%, 再現率 38.72 ± 3.45%, 10 項目で正解率 58.86 ± 4.20%, 適合率 43.12 ± 10.49%, 再現率 37.71 ± 3.45%, 25 項目で正解率 58.425 ± 3.10%, 適合率 38.92 ± 9.31%, 再現率 37.48 ± 3.10% であった。【結語】ディープラーニングにおいて複雑性が增加するとデータセットが少ない場合には予測が下がることが示唆された。

P-260

電解水透析は通常透析に比べ生命予後改善効果が高い

¹砂田橋クリニック, ²大幸砂田橋プラントクリニック, ³大幸砂田橋クリニック, ⁴透析医療・技術研究所
小澤 裕子¹, 吉崎 重仁², 前田 裕子³, 飯田 俊郎³, 坂下 恵一郎⁴, 前田 憲志³

【目的】昨年の本学会で「電解水透析 (EW-HD) の長期実施は HD 患者のアルブミン酸化還元状態を改善させることが示唆された」と報告した。寺脇らの報告によれば、これは心血管イベント発症や死亡の低減に繋がると考えられる。中山らは EW-HD での死亡と入院のイベント発生リスクが 41% 抑制されたと報告。今回我々は、EW-HD 患者の生命予後は通常透析 (C-HD) 患者と比較検討。【対象・方法】EW-HD 100 名 (男 58/女 42, DM 41, EW-HD 開始時年齢 71.5 歳, 平均 EW-HD 歴 33 月), C-HD 273 名 (男 180/女 93, DM 100, 観察開始時年齢 68.8 歳)。14 年 1 月観察開始, 18 年 12 月 1 日観察終了。観察期間半年以上の患者の転帰 (生存・死亡・転院等) を調査。【結果】EW-HD 生存 66/死亡 9/転院等 25, C-HD 生存 149/死亡 57/転院等 67。死亡リスク比 0.434。死亡率 (100 人年あたり) は EW-HD 3.2/C-HD 7.2。総死亡の未調整累積生存率は、EW-HD 0.882/C-HD 0.702。ハザード比 0.444。年齢・性別・原疾患・透析歴・BMI・Alb・Hb・iP・nPCR・%CGR・GNRI・HD 時間・QB・spKT/V で調整後は EW-HD 0.912/C-HD 0.720。ハザード比 0.377。透析歴でみた生存率は、10 年が EW-HD 0.909/C-HD 0.728。20 年が EW-HD 0.833/C-HD 0.557。EW-HD の生命予後改善効果は C-HD に比べ有意に高い。【結論】EW-HD は C-HD に比べ、HD 患者の生命予後改善効果が高いと思われる。

P-261

人工知能 (AI) による血液透析患者のエポエチン α BS (BS) の腎性貧血治療反応予測プログラムの開発

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山西大寺病院
辻 憲二¹, 喜多村 真治¹, 高橋 謙作¹, 福島 和彦¹, 小林 直哉², 和田 淳¹

【背景】腎性貧血治療は経験則でなされている。【目的】我々は人工知能 (AI) による血液透析患者のエポエチン α BS (BS) 貧血治療反応予測プログラム (PG) を作成した。【方法】血液透析患者 106 名より BS 患者を抽出し、年齢、糖尿病歴, BMI, Hb, TSAT, フェチリン, DA 投与量, 鉄剤使用, エルカルチン使用, 輸血使用の 10 項目を用い、2 週間後定期採血による Hb 濃度変化を 5% 以上上昇は反応群 (R), 5% ~ -5% の変化を維持群 (S), -5% 以上低下は低下群 (D) として評価し、AI による教師有学習を行った。トレーニングデータは 991 通り, テストデータは 218 通りのデータセットで貧血治療反応予測を行った。【結果】PG は 565 通り作成した。過学習, エラー率が少ない 83 個の PG では正解率 64.47 ± 3.22%, 適合率 37.32 ± 9.03%, 再現率 34.78 ± 1.94% であった。過学習, エラー率及び R, S, D 評価を総合判断した至適 PG において正解率 67.28%, 適合率 52.75%, 再現率 36.61% であった。至適 PG は D 群を S または D 群と認識し, R 群を S または R 群と認識しており、貧血進行や貧血過改善などを正確に予測しえた。【結語】ディープラーニングによりエポエチン α BS による腎性貧血治療予測の可能性が示唆された。

P-263

人工知能 (AI) による血液透析患者のエポエチン α BS の入力項目による腎性貧血治療予測プログラムの検討

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山西大寺病院
福島 和彦¹, 喜多村 真治¹, 高橋 謙作¹, 辻 憲二¹, 小林 直哉², 和田 淳¹

【目的】腎性貧血治療は経験則でなされている。我々は AI による血液透析患者のエポエチン α BS (BS) 貧血治療予測プログラム (PG) を作成し入力項目最適化の検討を行った。【方法】HD 患者 106 名より BS 患者を抽出し、Hb, TSAT, フェチリン, BS 投与量, 鉄剤使用, エルカルチン使用, 輸血使用の 7 項目群, 年齢, BMI, DM 歴を加えた 10 項目群, 電解質, 透析効率, 栄養状態などを加えた 25 項目群のデータで、Hb 濃度変化を 5% 以上上昇は反応群, 5% ~ -5% の変化を維持群, -5% 以上低下は低下群として評価し AI による教師有学習でトレーニングは 991 通り, テストは 218 通りのデータにて貧血治療反応予測を行った。【結果】3 群とも 500 通り以上の PG を作成した。過学習・エラー率が少ない平均正解率 55% 以上の PG で評価を行い、7 項目で正解率は正解率 65.26 ± 2.67%, 適合率 34.33 ± 7.59%, 再現率 34.40 ± 1.58%, 10 項目で正解率 64.47 ± 3.22%, 適合率 37.32 ± 9.03%, 再現率 34.78 ± 1.94%, 25 項目で正解率 62.69 ± 3.99%, 適合率 43.13 ± 6.47%, 再現率 37.50 ± 2.23% であった。【結語】本検討では入力項目が多いほど正解率は上がり適合率・再現率は上がった。ディープラーニングにおいて入力が多くデータセットが多いほど予測が上昇することが示唆された。

P-264

人工知能 (AI) は血液透析患者のダルトポエチン α の糖尿病有無による腎性貧血治療抵抗性を予測する

¹岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科, ²岡山西大寺病院
喜多村 真治¹, 高橋 謙作¹, 福島 和彦¹, 辻 憲二¹, 小林 直哉², 和田 淳¹

【背景】ESA 抵抗性は ESA 投与量の差にて判断されるが、証明はなされていない。【目的】我々は人工知能 (AI) による血液透析 (HD) 患者のダルトポエチン α (DA) 貧血治療予測を行い DM 有無による ESA 抵抗性を検討した。【方法】HD 患者 106 名より DA 患者を抽出し DM 有無の群に分け、年齢, BMI, Hb, TSAT, フェチリン, DA 投与量, 鉄剤使用, エルカルチン使用, 輸血使用の 9 項目の input で、Hb 濃度変化を 5% 以上上昇は反応群 (R), 5% ~ -5% は維持群 (S), -5% 以上低下は低下群 (D) とし AI の教師有学習プログラム (PG) を作成しトレーニングは 457 通り, テストは 88 通りのデータにて貧血治療予測を行った。【結果】PG は DM 群・非 DM 群とも 500 通り以上作成し、DM 群・非 DM 群の至適 PG 正解率は 60% 以上であった。DM・非 DM 各群で過学習・エラー率及び R, S, D 評価を総合判断した至適 PG を選別し、DM・非 DM のテストデータを入れ変え解析を行ったところ、非 DM 至適 PG の DM 群データ解析でも、DM 至適 PG の非 DM 群データ解析でも、貧血予測は維持・改善方向が予測された。しかし、予測貧血改善率は非 DM 至適 PG で DM 群データ解析の方が高値であった。【結語】ディープラーニングにより DA の DM 患者における ESA 抵抗性を証明することに成功した。

P-265

人工知能 (AI) は血液透析患者のエポエチン α BS の糖尿病有無による腎性貧血治療抵抗性を予測する

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山西大寺病院
辻 憲二¹, 喜多村 真治¹, 高橋 謙作¹, 福島 和彦¹, 小林 直哉², 和田 淳¹

【背景】ESA 抵抗性は ESA 投与量の差にて判断されるが、証明はなされていない。【目的】我々は AI による血液透析 (HD) 患者のエポエチン α BS (BS) 貧血治療予測を行い糖尿病 (DM) 有無による ESA 抵抗性を検討した。【方法】HD 患者 106 名より BS 使用者を抽出し DM 有無の群に分け、年齢、BMI、Hb、TSAT、フェチリン、DA 投与量、鉄剤使用、エルカルチン使用、輸血使用の 9 項目の input で Hb 濃度変化を 5% 以上上昇は反応群 (R)、5% ~ -5% は維持群 (S)、-5% 以上低下は低下群 (D) とし AI の教師有学習プログラム (PG) を作成しトレーニングは 991 通り、テストは 218 通りのデータセットにて貧血治療予測を行った。【結果】PG は DM 群・非 DM 群とも 500 通り以上作成した。DM 群・非 DM 群の至適 PG の正解率は 60% 以上であった。DM・非 DM 各群で過学習・エラー率及び R、S、D 評価を総合判断した至適 PG を選別し、DM・非 DM のテストデータを入れ変え解析を行ったところ、非 DM 至適 PG で DM 群のデータ解析を行うと、D 群は貧血改善が予測された。反対に DM 至適 PG に非 DM 群のデータ解析を行うと、D 群は貧血傾向が強く予測され、S 群は 1.2 倍の貧血傾向が予測された。【結語】ディープラーニングにより BS の DM 患者における ESA 抵抗性を証明することに成功した。

P-266

透析中の分岐鎖アミノ酸値上昇はサルコペニアに直結する

¹帝京大学ちば総合医療センター, ²医) みやぎ清耀会緑の里クリニック
藤原 正子¹, 安藤 一郎¹, 宍戸 洋², 寺脇 博之¹

透析中に DKD (diabetic kidney disease) 由来患者において透析開始後に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) がしばしば急上昇することを発見した。この場合は摂食も栄養補給もない透析であった。一般にクレアチニンのような低分子の血中濃度は単調減少する。BCAA は低分子であり、体内合成されないで血中濃度が上がるのは奇妙な現象である。この BCAA の上昇は体内プールから血中への移動と、骨格筋蛋白の異化を表わすものと考えられる。われわれは、透析中にインスリン投与や摂食のない DKD 患者がセッション中にケトン体上昇を伴う深刻な飢餓代謝に陥ることを見出している。さらに透析中アミノ酸 (AA) 漏出について DKD 患者は nonDKD 患者より多いことも確認している。今回報告する BCAA の挙動は、これらと関連し、筋肉蛋白の異化とサルコペニアに直結するものと考えている。そこでインスリン、ケトン体および他の AA の動態も併せて考察する。

P-267

自己血管内シャント (AVF) の早期血流不全に影響を与える因子の検討

¹三思会東邦病院腎臓透析センター, ²済生会神奈川県病院腎臓外科
吉田 真貴¹, 大塚 瑛公¹, 二瓶 大², 針谷 貴子¹, 櫻井 則之¹, 小畑 敬子¹, 吉田 弘明¹, 小林 さつき¹, 松本 孝之¹, 植木 嘉衛¹

【目的】自己血管内シャント (AVF) の早期血流不全を予測する因子の分析【方法】2018 年 9 月 ~ 2019 年 9 月までに AVF を作成した 110 人を対象とした。年齢、性別、原発性腎疾患、BMI、Cr、eGFR、Alb、IP、Ca、Hb、CRP、AVF 作成後 2 週間の上腕動脈血流 Flow Volume : FV (ml/min)、Resistance Index : RI、吻合径 : 長径 \times 短径 (mm²) を因子として、早期血流不全を前向きに検討した。早期血流不全は、3 ヶ月以内の経皮的血管形成術 (PTA) 介入と閉塞と定義した。【結果】早期血流不全は、15 人 (13.6%) であった。Mann-Whitney U 検定にて FV (700 vs 524 P=0.007)、RI (0.55 vs 0.68 p<0.001)、吻合径 (10.58 vs 6.25 P=0.022)、Cr (5.52 vs 4.16 P=0.014)、IP (4.8 vs 4.1 P=0.01) で有意差を認めた。ROC 曲線から Cut off 値は、FV : 619 ml/min、RI : 0.67、吻合部径 : 6.48 mm² となった。【結論】早期の血流不全に影響を与えるのは、作成後 2 週間の FV、RI、吻合径だった。

P-268

血液透析患者の心房細動の臨床的な特徴について

朝日大学病院腎臓内科
大野 道也, 操 佑樹, 加藤 周司, 大橋 宏重

【目的】透析患者での心房細動は心不全発症の誘因となるだけでなく、透析困難症の原因ともなる。発作性心房細動を合併する血液透析患者を対象に永続性心房細動を合併する血液透析患者の心病態の特徴について検討する。【方法】心房細動を有する 40 名の血液透析患者を発作性ならびに永続性の 2 群に分け、心臓超音波検査を用いて心機能の特徴について比較検討した。【結果】永続性は発作性に比較して、左室心筋重量に有意差を認めなかったが、左室収縮率は低下し、e', E/e', LAVI の結果から、左室拡張機能は低下していた。また、大動脈弁の石灰化が多く、僧帽弁ならびに三尖弁の閉鎖不全も多く認められた。ワーファリン投与では、消化管出血が、非投与では一過性脳虚血発作が観察された。【結論】永続性心房細動を有する血液透析患者では左室収縮ならびに拡張機能が障害され、ワーファリン投与群では消化管出血が、非投与群では一過性脳虚血発作の発症が観察された。

P-269

大動脈弁狭窄症を有する血液透析患者では左室拡張機能が障害されている

朝日大学病院腎臓内科
大橋 宏重, 操 佑樹, 大野 道也, 加藤 周司

【目的】非観血的な方法で大動脈弁狭窄を合併した血液透析患者の心病態について検討する。【方法】糖尿病性腎症による 14 名、非糖尿病性腎症による血液透析患者 21 名を対象にして心臓超音波検査を行い、大動脈弁の石灰化、狭窄の有無と程度、左室心筋重量係数 (LVMI)、左室駆出率 (LVEF)、左房容積係数 (LAVI)、E/A、e', E/e' を測定した。【結果】80% に大動脈弁の石灰化を認めた。大動脈弁狭窄症は 51% に観察され、軽度 31%、中等度 20% であった。大動脈弁狭窄症は年齢の高い男性に多く、血清 Ca/P 値、intact PTH との間に相関は認められなかった。【結論】大動脈弁狭窄症を合併する血液透析患者では左室心筋重量係数が増大し、左室拡張機能が障害されていた。

P-270

血液透析患者におけるプロカルシトニン値の検討

¹弘前大学腎臓内科, ²鷹揚郷腎研究所弘前病院
藤田 雄¹, 奈川 大輝¹, 中田 真道¹, 成田 育代¹, 村上 礼一¹, 島田 美智子¹, 中村 典雄¹, 富田 泰史¹, 葛谷 知佳子², 斎藤 久夫², 鈴木 唯司²

【目的】血液透析 (HD) 患者においては、細菌感染症のマーカーである血清プロカルシトニン (PCT) 値が健常人と比較して上昇することが知られているものの、その基準範囲は定まっていない。HD 患者の PCT 値およびその PCT 値に影響する因子について検討した。【方法】全身性の感染徴候を認めない維持期の HD 患者 285 名 (平均年齢 65.9 \pm 11.7 歳、男性 180 名、女性 103 名) において HD 前の PCT 値を測定した。また、年齢、ドライウェイト (DW) や C 反応性蛋白 (CRP)、白血球数、NT-proBNP や体組成値の浮腫値などとの関連性を検証した。【結果】HD 患者の PCT 値は正規分布に適合せず、中央値は 0.22 ng/ml [0.15, 0.31] で 95% は 0.071 ~ 0.853 ng/ml に含まれた。PCT 値との関連性においては、CRP、白血球数、DW と相関を示し、年齢とは逆相関を示したが全て弱い相関関係であった。NT-proBNP および浮腫値とは相関を示さなかった。【結語】細菌感染症のない HD 患者の PCT 値の範囲は 0.071 ~ 0.853 ng/ml であり、PCT と強い相関を示す説明変数は認めなかった。

P-271

血液透析患者におけるアディポネクチンと心血管疾患発症ならびに生命予後との関連性の解析

¹福井大学病院検査部, ²福井大学病院腎臓内科, ³藤田記念病院内科

木戸口 周平¹, 今本 徹¹, 武田 泉¹, 鳥居 国雄¹, 乾 菜々美¹, 岩野 正之², 宮崎 良一³, 木村 秀樹¹

【目的】血液透析 (HD) 患者は HDL-C 低下を伴い、心血管疾患 (CVD) のハイリスク群である。アディポネクチン (Adp) は、抗動脈硬化作用を有する善玉アディポカインであるが、HD 患者に於ける Adp の心血管疾患発症ならびに生命予後への影響の詳細は不明である。【対象と方法】対象は HD 患者 238 例 (男 142 例, 平均年齢 66.9 歳, 平均透析歴 119 ヶ月)。Adp, 各種脂質プロファイル, Kt/V, PCR, BMI, GNRI, ERI 等を測定し, Adp と臨床因子の相関を回帰分析, 25 ヶ月の前向き研究で, CVD 発症と全死亡 (AD) を調査し Cox 解析を実施。【結果】1) HD 患者の Adp は平均 19.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で健常者に比して有意に高値であった。Adp の独立規定因子では, BMI ($\beta = -0.316$), 男性, CRP が負の有意因子であった。2) Adp は HDL-C ($\beta = 0.394$), HDL2-C ($\beta = 0.386$), HDL3-C ($\beta = 0.370$) の有意な主たる独立規定因子であった。3) 単変量 Cox 解析では, Adp はハザード比 (HR) が CVD で 1.03 ($P < 0.09$), AD で 1.03 ($P < 0.05$) であった。臨床因子を考慮した多変量 Cox 解析では, Adp の HR は CVD で 1.01 ($P > 0.5$), AD で 1.04 ($P < 0.05$) であった。【考察】Adp は HD 患者で増加し, 抗動脈硬化作用の強い HDL2-C と強い正相関を示したが, CVD, AD のイベントへの抑制作用は確認できず, AD のリスク因子の可能性が考えられた。

P-272

慢性心不全を合併する血液透析患者における肺水腫と体液過剰の検討

¹呉共済病院, ²広島大学病院腎臓内科

山内 崇宏¹, 中島 歩², 村岡 史朗¹, 河島 孟史¹, 末廣 珠里¹, 草野 真琴¹, 川岡 孝一郎¹, 正木 崇生²

【目的】急性・慢性心不全ガイドライン 2017 においては, 体液過剰のみならず volume central shift が心原性肺水腫に関与するとされている。心臓超音波検査での心収縮能 (EF: ejection fraction) に基づき, 肺水腫発症時の必要除水量を検討した。【方法】過去 5 年間に当院で緊急で限外濾過を必要とした慢性心不全を合併する血液透析患者 30 例において, 左室拡張障害に起因する心不全である HFpEF 群 (heart failure with preserved EF: EF $\geq 50\%$) と, EF $< 50\%$ の HFmrEF 群 (HF with midrange EF: EF 40-49%) および HFrEF 群 (HF with reduced EF: EF $< 40\%$) で, 入退院前後におけるドライウエイトを比較した。なお, 急性冠症候群は除外した。【結果】HFpEF 群 14 例, HFmrEF および HFrEF 群 16 例のドライウエイトの変化率はそれぞれ, 中央値 -4.10% [-5.38 -2.16], -6.85 [-11.04 -4.53] で, HFpEF 群は, HFrEF および HFmrEF 群と比較してドライウエイトの修正を必要としなかった ($P = 0.02$)。【考察】慢性心不全を合併する血液透析患者において, HFpEF 症例は体液過剰が少ないにも関わらず肺水腫を発症することが示唆された。

P-273

当院における透析患者のがん治療の現状

¹埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部・腎臓内科, ²埼玉医科大学腎臓内科

杉山 圭¹, 渡辺 裕輔¹, 岡田 浩一²

近年がん治療は, 分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) など新たな抗がん薬の登場や, 手術療法の低侵襲化などにより大きく進歩している。一方, 透析患者のがん合併率は高いが, 化学療法の標準プロトコールが確立していないことに加え, 手術に伴う合併症リスクが高くなることの懸念から, がん治療に制限を受けている可能性がある。2017 年 1 月から 2019 年 12 月までの 3 年間に当院へ入院し, がん治療を行った透析患者を対象として治療法, 転帰の調査を行った。患者総数は 147 例で, 男性が 113 例 (77%), 平均年齢は 69 歳であった。罹患部位は消化器系 54 例, 腎尿路系 37 例, 呼吸器系 26 例の順に多かった。治療法は, 手術療法 103 例 (70%), 化学療法 29 例 (20%), 放射線療法 9 例 (6%), 緩和療法 10 例 (7%) が選択されていた。化学療法では ICI のニボルマブ, ペムブロリズマブがそれぞれ 3 例に投与されていた。いずれの治療法においても重篤な治療関連有害事象は認めなかったが, 術前から低左心機能が存在し術後に予定外の臨時透析を要した症例があった。適切な患者選択や術前リスク評価, 周術期管理により透析患者においても安全に手術療法は施行しうると考えられた。また透析患者に対しても ICI が用いられ始めており, 今後治療成績や有害事象の評価が必要になる。

P-274

維持透析患者に合併した頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーション治療の検討

東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

吉田 舞, 藤倉 恵美, 小島 慶恵, 宮崎 真理子

【背景】維持透析患者には頻脈性不整脈の合併率が高く, 抗不整脈の使用に制限がある一方で動悸症状や血圧低下を来し透析困難症となりやすい。【方法】2015/1/1 から 2019/12/31 に当院で施行した頻脈性不整脈合併透析患者に対するカテーテルアブレーション治療 (RFCA) 全件の結果を検討した。【結果】全 19 件のうち 13 件が初発例, 6 件が再発例であり, 8 件が透析困難症であるため RFCA を予定された。原疾患は発作性心房細動 (Paf) 6 件, 持続性心房細動 (Af) 6 件, 心房粗動 2 件, 非持続性心室頻拍 1 件, 発作性上室頻拍 (PSVT) 3 件だった。合併症は大腿静脈損傷の 1 件, 非成功例は PSVT 1 件, Af 3 件だった。治療後のエコー検査で心機能改善は必ずしも認められなかったが, 透析中の自覚症状の消失や抗不整脈薬を中止できた症例は複数あった。【考察】当院での RFCA の成功率は 2018 年度 97% であり, 維持透析患者では 79% と低かった。ただし不成功例はいずれも再発例であり, RFCA による根治が困難な症例と考えられた。また全体の RFCA 施行例の約 60% が Af であるのに対し, 透析患者では 31% と低く, 透析困難症が RFCA を選択した理由であることが多いためと考えられた。【まとめ】当院での維持透析患者における RFCA を検討した。RFCA は透析を安全に継続するために有用な治療法と考えられた。

P-275

透析低血圧と 4 年間の死因の解析

¹三井記念病院, ²新小岩クリニック

竹中 悠人¹, 岸 智¹, 正木 一伸², 古瀬 智¹, 小倉 吉保¹, 羽柴 豊大¹, 安倍 寛子¹, 古川 恵美¹, 真弓 健吾¹, 西尾 恭介², 三瀬 直文¹

【背景】透析低血圧 (IDH) を呈する症例は予後不良である。【対象と方法】維持血液透析 237 例 (平均 64 歳, 透析歴 110 月) を対象に, 2014 年 2-4 月に透析 12 セッション当りの IDH を測定。IDH あり (A 群, 114 例) となし (B 群, 123 例) の 2 群に分け, 4 年間の死因分布を解析した。IDH は, 透析中における症候性かつ収縮期血圧 30 mmHg 以上の低下, あるいは処置を要した血圧低下とした。【結果】両群間で, 年齢, 透析歴, 基礎疾患, ドライウエイトに有意な相違はなかった。4 年死亡率は A 群 40%, B 群 17% ($p < 0.01$)。心血管死 (A 群 10% vs. B 群 10%) に有意差はなかったが, A 群では B 群に比べ, 老衰 (6% vs. 0%, $p < 0.01$), 感染症死 (9% vs. 3%, $p = 0.09$) が多かった。【結論】IDH を呈する症例では心血管死の明らかな増加はなかったが, 老衰や感染症死などが増える傾向にあった。IDH は患者のフレイルなどを反映している可能性がある。

P-276

透析中のコルチゾール値と透析飢餓との関連

¹帝京大学ちば総合医療センター腎臓内科, ²医) みやぎ清耀会緑の里クリニック

安藤 一郎¹, 藤原 正子¹, 宍戸 洋², 寺脇 博之¹

【背景】われわれは, DKD (diabetic kidney disease) 由来患者が透析中にしばしば飢餓代謝 (cell starvation) に陥り, 血中ケトン体が上昇することを発見した。この主要因は透析セッションでのインスリン値の急激な低下と考えられる。さらに多くの因子の変動が関与すると思われるが調べられていない。【目的】血糖及び血圧調節に関与する生理活性因子であるコルチゾールの動態について調べる。【方法】原疾患や代謝の違いなど様々な背景を持つ患者群において, コルチゾールとケトン体の血中値測定により相関を調べる。血圧や血糖値との関連をインスリン濃度も含め検討する。【結果】飢餓代謝の現れる DKD 患者と飢餓のない non-DKD 患者についての検討では, コルチゾールとケトン体は逆相関することを認めた。【考察】透析飢餓はアミノ酸を糖新生に動員し, 蛋白異化を亢進させるのでサルコペニアにつながると考えられる。飢餓を防ぎセッション中も正常代謝を保つために関連因子を把握し制御することが必要である。

P-277

ダイアライザーの膜閉塞を抑制する新たな血液透析回路 (recirculation hemodiafiltration; RHDF) の性能評価

¹福井大学腎臓内科, ²福井大学産学官連携本部西森 一久¹, 糟野 健司¹, 西村 文宏², 西川 翔¹, 西川 雄大¹, 森田 紗由¹, 小林 麻美子¹, 福島 佐知子¹, 横井 靖二¹, 三上 大輔¹, 高橋 直生¹, 木村 秀樹¹, 岩野 正之¹

【背景】持続的血液ろ過透析は炎症性サイトカインの除去に優れることが報告されている。しかし、高サイトカイン血症を呈する症例は過凝固により早期に回路閉塞を来すことが報告されている。【目的】ダイアライザー内流速を上げることによってせん断力が増加し、ダイアライザーへの物質の堆積を防止できると考えられる。しかし、従来のダイアライザー内の流速はQBで100%規定されてしまう。今回我々はQBとは独立にダイアライザー内の流速を設定できる新たな回路を考案した (recirculation hemodiafiltration; RHDF; 特願2017-195294)。通常回路 (CHDF) と RHDF で回路閉塞性能評価を行った。【方法】牛血漿を用いて3時間透析を行いTMPを測定した。TMP上昇速度をMann-Whitney testで比較した。【結果】TMP上昇速度に関して通常回路は平均7.48 mmHg/時、RHDFは平均5.79 mmHg/時となり、RHDFでは有意に低減した。Kt/Vは有意差を認めず、新たな回路が透析効率に与える影響は認めなかった。【考察】RHDFは回路閉塞を抑制しダイアライザーの性能を長時間維持できる新たな持続的血液ろ過透析法となる可能性が示唆された。

P-278

血液透析患者における骨格筋指数と腰椎および大腿骨骨密度の関連性についての検討

¹自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科, ²南魚沼市民病院内科伊藤 聖学¹, 大河原 晋¹, 矢内 克典¹, 石井 洋輝¹, 下山 博史¹, 大西 康史², 田部井 薫², 森下 義幸¹

【背景】慢性腎不全 (CKD) 患者は、骨ミネラル代謝異常 (MBD) や低栄養等により、骨密度 (BMD) 低下やサルコペニアのいずれのリスクも有するが、血液透析 (HD) 患者におけるBMDと骨格筋指数 (SMI) との関連を示した報告は少ない。そこで腰椎および大腿骨BMDとSMIの関連について検討した。【方法】HD患者50名 (男性31名, 女性19名, 平均HD歴9.0±8.0年) を対象とした。BMDは二重エネルギーX線吸収測定法により測定し、SMIはバイオインピーダンス法を用いて透析後に測定した。腰椎および大腿骨BMDに関連する因子について各々検討した。【結果】単変量解析において、腰椎BMDと性別、握力、糖尿病の有無、SMI等を含む複数の因子が関連し、大腿骨BMDとは性別、HD期間、握力、複数のCKD-MBD関連マーカー等を含む複数の因子が関連した。多変量解析では、腰椎BMDはSMI (標準化係数0.578) と独立して関連し、大腿骨BMDは、SMI (標準化係数0.468)、低カルボキシル化オステオカルシン (標準化係数-0.366)、性別 (標準化係数0.231) と独立して関連した。【結論】HD患者における骨格筋の維持は、骨密度の維持に重要である可能性があると考えられる。

P-279

血圧解析プログラムで評価した血液透析患者の長期生命予後について

¹横須賀クリニック, ²逗子桜山クリニック, ³三浦シーサイドクリニック, ⁴北久里浜たくちクリニック小澤 潔¹, 木村 寿宏¹, 田村 禎一¹, 福留 裕一郎², 東海林 隆男³, 稲葉 直人⁴, 中西 太一⁴, 北村 健一郎⁴

【目的】真仁会の血圧解析プログラムは毎透析後更新し、最新4週間の1) 血圧<90 mmHg, <100 mmHgを生じた透析回数, 2) 体重増加量, 増加率, 除水量, 透析前後の血圧, 透析中の最大血圧差, 3) 補液回数/総量などを記録している。2009年1年間の解析内容と10年生存率の関係を検討した。【対象】2009年に144回以上血液透析した患者833人。【結果】1) 全体の5年生存率は76.4%, 10年生存率は48.3%。2) 透析中に収縮期血圧<100 mmHgとなる回数が多い群の予後は不良。一度もBP<100 mmHgとならなかった群の血圧は高く、5年以後生存率が低くなった。3) 収縮期血圧の四分位群間には、透析前も後も明確な差はない。しかし拡張期血圧の四分位群間には透析前も後も低い群 (<66 mmHg) は予後不良で、高い群 (≥78 mmHg) は予後良好であった。4) 透析中の血圧変化 (144回透析の平均) による四分位群間では、1群 (<24.5 mmHg) の10年生存率62.3%に対し、4群 (≥38 mmHg) は33.2%と不良であった。5) 年間の補液回数が多い群 (≥24回/年) は、必要としなかった群に比べて予後不良であった。【結論】血圧変動が大きい患者、補液を要する患者、拡張期血圧の低い患者の長期予後は不良であった。

P-280

内シャント作成前後における心拍出量 (CO) の変化

¹JCHO 大阪病院内科, ²JCHO 大阪病院臨床工学室松井 翔¹, 宮川 博光¹, 加藤 紗香¹, 森岡 史行¹, 岩橋 恵理子¹, 青木 克憲¹, 松本 景史², 鈴木 朗¹

【目的】内シャント作成によりCOは増加すると報告されており、EF30%以下の心機能低下例では他のブラッドアクセスの作成が推奨されている。当院外来通院しているCKD患者において、内シャント作成前とHD導入後にCOを測定し、そのCO変化量について横断的に検討した。【方法】2017年8月~2019年7月に当院でHD導入した患者のうち、内シャント作成前とHD導入後適正体重に至った2点で心拍出量測定器エスロンミニを使用しCOを測定できた36例を対象とした。CO変化量の解析にはMann-Whitney検定を用いた。【結果】対象の平均年齢は73.4±13.0歳, 男性24例 (66.7%)。内シャント作成前後のCO, 脈拍, 一回拍出量 (SV), EFはそれぞれCO (2.5 [2.13, 3.28] vs 2.39 [1.90, 2.79], p=0.006), 脈拍 (73.3 [67.6, 80.8] vs 68.8 [64.1, 76.8], p=0.05), SV (54.1 [48.5, 73.5] vs 47.46 [43.1, 65.0], p=0.04), EF (70 [59.5, 73] vs 67 [60.5, 73.5], p=0.98) で、EF以外いずれも低下を認めた。内シャント作成後のCO上昇群 (9例), 低下群 (27例) で層別化するとCO上昇群で僧帽弁石灰化 (p=0.015), 心血管疾患既往 (p=0.079), β遮断薬 (p=0.10) が多く、内シャント作成前EFが高く (p=0.085), 脈拍 (p=0.082) とSV (p=0.059) が低い傾向があった。【結論】既報通りCOが上昇する症例もあったが、75%の症例でCOが低下した。症例数を増やしCOの増減に関与する因子の検討が必要である。

P-281

外来クリニックにおける維持透析患者の突然死例の検討

¹久里浜クリニック, ²逗子桜山クリニック, ³三浦シーサイドクリニック, ⁴横須賀クリニック中西 太一¹, 稲葉 直人¹, 福留 裕一郎², 東海林 隆男³, 木村 寿宏⁴, 田村 禎一⁴, 北村 健一郎⁴, 小澤 潔¹

【目的】維持透析患者には心血管合併症が多く、比較的安定して外来クリニックでも突然死例が見られる。突然死例の発生状況と患者特性を定期検査のQTCも含め検討【対象】外来4透析施設 (患者数1100) 近3年間死亡例の中の突然死例及び1施設の死亡例, 生存全例【方法】診療録から後向き観察。【結果】3年間総死亡数246例中突然死例40例, 年齢75±11, 透析歴10.3±7.6年, 原疾患の糖尿病15 (38%), 脳血管・心大血管・末梢動脈の3系統で発症・加療歴は2系以上16, 1系以上では33と多い, 近接する定期心電図で2補正法ともQTCが0.450以上 (QTC2/450と略) は, 18/38 (47%) だが直近補正Ca値8.4未満4例, Ca受容体作動薬服用13例+PTX1例ではQTC2/450は14 (36%) 非服用23例で13 (57%)。1施設例で突然死11例/その他死亡62例で, QTC2/450は6 (55%)/22 (35%)。生存374例でQTC2/450は90 (24%)。【考案と結論】維持透析例は心血管合併症が多いが、近年低Caを呈する事が多くなりQTC延長が懸念される。生存透析者に比し、死亡例とくに突然死例でQTC延長している割合が多く、その要因も含め注意を要する。

P-282

維持透析患者の骨粗鬆症に対するデノスマブの効果

¹名古屋経済社会病院腎臓内科, ²大曽根クリニック中嶋 貴¹, 青木 夕紀¹, 常世田 智明¹, 岡本 岳史¹, 瀬崎 良三²

【目的】維持透析患者における骨折の頻度は高く、寝たきりや死亡のリスクとなる。維持透析患者におけるデノスマブの効果について検討する。【方法】当院で維持透析中の患者38名にYAM値をDEXA法で測定した。骨粗鬆症の診断基準を満たした17名のうちデノスマブを投与した12名に骨密度や骨代謝マーカーの変化を後ろ向きに検討した。【結果】骨粗鬆症の診断基準を満たしたのは44.7%と高率であった。デノスマブ投与前後の腰椎YAM値は88.2±17→91.3±17 (%), 大腿骨頸部YAM値は63.0±6.2→63.1±6.2 (%) と両者とも有意な変化を認めなかった。骨代謝マーカーではBAPは15.0±5.8→10.1±4.1 (μg/L), PINPは234±93→168±100 (μg/L), TRCP-5bは514±180→292±220とすべて有意に低下した。【結論】デノスマブ投与により骨代謝マーカーの改善を認めたが、YAM値の改善には時間がかかると予想され、今後より長期の観察が必要である。

P-283

血液透析後のアルブミン値を使った栄養指標と関連する因子

¹足利赤十字病院腎臓内科, ²東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

河内 瑠李¹, 平野 景太¹, 松本 健¹, 阿部 誠¹, 久松 加奈¹, 菅野 直希², 大城戸 一郎², 坪井 伸夫², 横尾 隆²

【背景】フレイルで注目される血液透析で確立された栄養評価法はない。慢性腎臓病の半定量食物摂取頻度調査法2014年版は栄養充足率を算出するが、詳細な問診を要する。栄養充足率と相関するものとして、私達は透析後のアルブミン値による栄養指標 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI-poHD) を2016年の横断研究で提唱した。【目的】先行研究のコホートを後方視的に追跡し、低栄養と関連する背景因子を明らかにする。【方法】先行研究24例の内、3年後まで追跡し得た全例を対象とした。低栄養のアウトカムをGNRI-poHD 98未満とした。【結果】対象は20例、年齢は平均69歳であった。開始時25.0%であった低栄養は3年後に40.0%へ増加した。X線の心胸比(1%当、オッズ比1.32, 95%信頼区間1.03~1.70, P=0.011)と透析歴(1年当、オッズ比1.89, 95%信頼区間0.97~3.70, P=0.013)は3年後の低栄養と関連した。【結語】GNRI-poHDを使った解析により、大きい心胸比や長い透析歴は低栄養に至りやすいことが示された。

P-284

血液透析患者における大動脈弁狭窄症と心血管イベントとの関係

¹三重大学医学部附属病院循環器・腎臓内科, ²鈴鹿回生病院腎臓内科

平林 陽介¹, 土肥 薫¹, 齋木 良介¹, 小田 圭子¹, 春木 あゆみ¹, 伊藤 貴康¹, 松尾 浩司², 村田 智博¹, 片山 鑑¹, 伊藤 正明¹

【背景】血液透析患者において大動脈弁狭窄症と予後との関連に対する前向き研究はない。【目的】血液透析患者の大動脈弁狭窄症と心不全の発症および生命予後との関連を検討する。【方法】多施設前向き研究。血液透析導入から1年以上経過した20歳以上の維持透析患者を対象とし、2011年4月から2014年9月の間で同意が得られた350名のうち、データ不備および同意撤回を除いた315名で解析を行った。登録時の大動脈弁口面積が1.51 cm²未満の群(大動脈弁狭窄群)と1.51 cm²以上の群の2群(対象群)に分類し、それぞれの患者背景を比較した。観察開始1年間の心不全発症、全死亡をアウトカムとし、それぞれの患者背景を比較した。【結果】大動脈弁狭窄群は63例、対象群は252例であり、単変量解析では大動脈弁狭窄群で有意に年齢が高く、心胸郭比が大きかった。心不全発症は5例、全死亡は16例だった。単変量解析では全死亡と性別、大動脈弁口面積<1.51 cm²に相関が認められた。また、全死亡をアウトカムとし、2群間でカプランマイヤーを比較すると、大動脈弁狭窄群で有意にイベント発症が多かった【結語】大動脈弁狭窄症は血液透析患者の心血管イベントと相関する。

P-285

透析患者の骨粗鬆症治療 抗RANKL抗体デノスマブの治療経験

医療法人社団和晃会佐野内科クリニック
田北 貴子, 佐野 晃司

【背景】透析患者の骨代謝異常には、CKD-MBD以外に、加齢や尿毒症による骨粗鬆症の増悪が考えられており、骨折の原因になっている可能性があるが、透析患者の骨粗鬆症治療について、有効性及び安全性が確立されたものは少ない。今回我々は、抗RANKL抗体デノスマブを維持血液透析患者に投与して、その効果と安全性について検討した。【方法】当院の維持血液透析患者110名のうち、DEXA法での腰椎・大腿骨頸部骨塩量測定においてYAM70%以下であり、全身状態・認知症状・内服コンプライアンスを考慮し、治療可能と考えられた患者12名に半年ごと3回のデノスマブ投与を施行した。【結果】デノスマブ投与により、骨塩量は有意に増加した。(大腿骨頸部 投与前0.40±0.12, 投与1年後0.45±0.14 g/cm²) (腰椎 投与前0.81±0.19, 投与1年後0.84±0.16 g/cm²) 投与後血清カルシウム値低下とそれに伴うiPTH値上昇を認めたが、デノスマブ投与前からの炭酸カルシウム投与量調節により予防可能であった。【考察・結論】デノスマブは透析患者の骨粗鬆症治療に有用である。著明な低カルシウム血症などの合併症には注意が必要である。

P-286

維持透析患者の運動介入に向けた透析歴と筋力の変化の検討

¹日立総合病院腎臓内科, ²筑波大学腎臓内科

植田 敦志¹, 石橋 駿¹, 岩瀬 茉未子¹, 永井 恵², 山縣 邦弘²

【目的】多くの維持透析患者には、筋力低下による活動量の減少や生活の質低下が生じている。透析患者の運動介入とその評価を適切に行うために、当院の維持透析患者の経時的な筋力の変化を観察した。【方法】自立歩行可能な維持透析患者34名を対象とした(男性20名, 女性14名, 年齢中央値68歳)。体重, 握力, 下肢筋力の指標となるWeight Bearing Index (WBI)の測定を観察開始時および6ヶ月後に測定し、その変化量の解析を行った。【結果】対象患者の透析歴の中央値は4.3年(四分位: 3.4-5.6年)であり、観察開始時の体重・握力・WBIとの相関はなかった。透析歴の中央値で分けた透析歴の短い群, 長い群での群間比較では、年齢(70 [65-72] kg vs 68 [57-71] kg), 体重変化(0.0 [-0.3-0.5] kg vs 0.0 [-2.4-0.5] kg), 握力(0.6 [-1.0-1.8] kg vs 0.7 [-0.7-2.3] kg), WBI(0.02 [-0.08-0.08] vs 0.01 [-0.04-0.09])であり有意差はいずれも認めなかった。【考察】維持透析患者の筋力は、既知の報告にある健常者より低下していたが、当院の外來維持透析には自力で通院する患者が多く、比較的的身体活動が維持されており、6ヶ月の経過で体重と筋力の減少は認めなかった。透析歴による筋力の変化への影響も少ないと考えられ、運動介入の必要性は個々の症例を慎重に検討する必要があると考えた。

P-287

血液透析療法に伴い増悪する心室性不整脈のリスク因子解析

板橋中央総合病院腎臓内科

安野 江美, 星本 相法, 堀 圭一郎, 原野 真紀子, 久田 莉奈, 今井 恵理, 金子 修三, 塚本 雄介

【背景・目的】維持透析患者の全死亡の約25%で心突然死が原因で心血管死亡のハイリスクと報告されている。血液透析施行中の酸塩基電解質濃度変化の心電図への影響を研究する。【方法】維持透析患者52名(女/男: 15/37)を対象とした。HD開始時よりHolter心電図を24時間施行し、心室性不整脈, QTcを測定した。QTcはばらつきがあるため15秒毎に測定し傾きで評価した。HD中の電解質濃度を1時間毎に測定した。その他血圧とAlb, Hb, BNP等血液パラメータ, 心エコーを測定した。【結果】心室性不整脈はHD開始後1時間以内に増加し始めHD直後2時間で最多(p<0.0001)であった。HD終了後4時間の心室性不整脈の増加率とHD中電解質濃度の変化率との重回帰分析を行ったところ、 ΔK^+ (p=0.0007), ΔHCO_3^- (p=0.0028) が最も心室性不整脈増加率との間に有意な重相関を認めた。HD中のQTcの傾き, slopeQTc (p=0.017) も心室性不整脈増加率と有意な相関を認め、slopeQTcも同様に重回帰分析を行い ΔK^+ (p=0.04)に有意な相関を認めた。血液パラメータ, 心エコーからはBNP (p=0.0021), LAD (p=0.018) が心室性不整脈増加率と有意な相関を認めた。【結論】透析中に変化する血液電解質濃度中で K^+ , HCO_3^- 濃度変化の大きさが、現行の透析液組成において心室性不整脈を増加させるリスクと考えられた。

P-288

握力はVA開存期間に影響するのか

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

安田 邦彦, 清水 泰輔, 寺尾 政昭, 高柳 佳織, 岩下 山連, 小川 智也, 長谷川 元

【目的】透析患者のサルコペニアは近年大きな問題である。実際のVA外來において、内シャント治療を頻回に行う患者で上肢の筋力低下に及ぶ症例を目にする。我々はサルコペニア診断基準の一つである握力に注目して、シャント開存期間との関連性を検討した。【方法】対象は2018年7月1日~2019年9月30日までに内シャント経皮的血管拡張術(Vascular access intervention therapy: VAIVT)を行い治療後90日間の観察が可能であった290名(男性149名, 女性141名)。上腕動脈血流(FV: Flow volume), 血管抵抗指数(RI: Resistance index), 及び握力値を測定した。握力値はVAIVT前から2回測定しその最大握力を採用した。対象期間における初回VAIVT時から次回VAIVT施行までの開存期間についてシャント握力値を中央値で層別し検討した。【結果】握力値の中央値は15.0±8.4 kg(低握力群: 151名, 高握力群: 139名)であった。90日以内にVAIVT再治療を要した症例は低握力群: 24例, 高握力群: 6例であった。Kaplan-Meier法を用いた開存期間の検討では高握力群は低握力群と比較し有意に開存期間が良好であった(P<0.01)。握力値と治療前後FV, RIの変化量については有意な差がなかった。【結語】VA開存期間の低下と握力低下の関連性に今後検討していく必要があると考えられた。

P-289

酢酸フリー透析液と血管石灰化の関連

東京女子医科大学腎臓内科

秋山 健一, 小倉 彰太, 杉浦 尚子, 高部 朋, 宮部 陽永, 唐澤 一徳, 田中 伸枝, 鈴木 俊嗣, 森山 能仁, 花房 規男, 塚田 三佐緒, 新田 孝作, 土谷 健

【背景】クエン酸は、血漿中での calciprotein particles (CPPs) の産生抑制を通じて、石灰化を抑制する可能性が示されている。【目的】クエン酸含有透析液と大動脈弓部の石灰化の進行との関連について検討を行った。【方法】本検討は後ろ向き観察研究として常磐病院で維持 HD 中の患者を対象として行った。2017 年 10 月に透析液をカーボスター (citrate-containing dialysate, CD) へ変更した患者と、キンダリー 4E (acetate-containing dialysate, AD) のまま変更しなかった患者との間で胸部レントゲンの大動脈弓部を 16 分割した石灰化指数 (AoACS: aortic arch calcification score) の 1 年間の進行の有無を比較した。ワーファリンまたはビスフォスフォネートを使用。AoACS が開始時に 100% の患者は除外した。【結果】組み入れ基準を満たした AD 群 130 例, CD 群 106 例の間において、単変量解析で有意であった年齢、総コレステロール値で調整したのちにも、CD 群は石灰化の進行が抑制される傾向にあった (HR 0.61, P=0.067)。【結論】クエン酸透析液は、HD 患者において石灰化の進行を抑制する可能性が示唆された。クエン酸の CPPs, FGF23 生成抑制との関連について今後さらなる検討が必要と考えられる。

P-290

進行性腎障害の予測因子の検討

埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

黒澤 明, 中村 裕美子, 青柳 麻衣, 小川 智也, 長谷川 元

【目的】腎機能障害の増悪速度は多様である。血液透析導入に至るまでの腎機能障害の増悪速度と関連する因子を検討した。【方法】2015 年 1 月から 2017 年 12 月までに当院で血液透析を導入した 276 例を対象とした。血液透析導入 6 ヶ月前の eGFR が 15 mL/分/1.73 m² 以上を rapid progression 群 (R 群)、それ以下を slow progression 群 (S 群) と定義した。2 群の患者背景と導入 6 ヶ月前の血液生化学データを解析した。【結果】R 群 vs S 群で、eGFR 19.7 ± 6.3 vs 10.1 ± 2.3 (p<0.0001), 66.6 ± 17.5 歳 vs 67.2 ± 13.6 歳 (p=0.63), 男性 48 例 vs 110 例 (p<0.0001) であった。原疾患別に有意差を認めなかった。6 ヶ月前の主な検査値は、Alb 3.37 ± 0.51 vs 3.63 ± 0.54 (p=0.0013, cut off=3.60, AUC=0.64), cCa 9.38 ± 0.52 vs 8.91 ± 0.88 (p=0.0003, cut off=8.90, AUC=0.71), P 3.95 ± 0.64 vs 4.57 ± 1.44 (p<0.001, cut off=3.90, AUC=0.71), HCO₃ 25.0 ± 5.0 vs 21.8 ± 4.0 (p=0.0019, cut off=23.5, AUC=0.72), 尿蛋白 [g/gCr] 5.5 ± 5.1 vs 4.8 ± 4.0 (p=0.27) であった。【考察】男性であることが進行性腎障害の予測因子として使用できる可能性があった。尿蛋白には有意差がないものの、血清 Alb 値には有意差を認めたことは、原疾患の如何によらず血清 Alb 値が独立した予後予測因子である可能性を示唆した。cCa, P, HCO₃ は 6 ヶ月前の腎機能障害による影響が強く、予測因子としては今後さらに検討が必要である。

P-291

血液透析患者の血糖変動における持続血糖モニタリングの有用性と問題点

杏林会村上記念病院

松前 知治

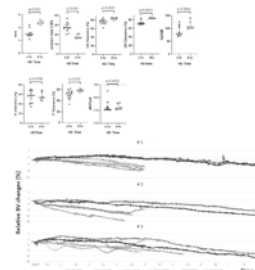
【目的】維持血液透析患者における血糖評価に関し、持続血糖モニタリング (CGM) の有用性や問題点について検討する。【対象と方法】インスリン治療を行っている血液透析患者に対し CGM (Freestyle リブレを使用) を行い、14 日間の装着期間中 70% 以上モニタリングが可能であった 20 例 (平均年齢 60.5 歳, 男/女=11/9)。装着期間中の平均血糖値や透析日および非透析日の平均血糖値を検討した。【結果】平均血糖値より得られた推定 HbA1c (eHbA1c) と従来の HbA1c 値 (Lab HbA1c) を比較すると、Lab HbA1c 7.5% に比べ eHbA1c 6.8 と低値であった。平均血糖値は非透析日のほうが高く、食事摂取量の差が大きい可能性がある。透析間 2 日空きでは 1 日目には比べ 2 日目では有意に低値であったが、血糖の実測値には差がなかった。【結論】CGM は血液透析患者においても血糖変動を知るうえで非常に有用であるが、間質液中の糖濃度を測定するシステムであることから、体液貯留に伴い血糖値を過小評価する可能性が示唆された。

P-292

Impact of Extended Hemodialysis on Hemodynamics in Patients on Hemodialysis

Mount Sinai Beth Israel, New York, NY, USA, Oikawa Clinic Takayuki Yamada¹, Tomoyuki Komiya², Isao Oikawa², Satoshi Miyashita¹

Introduction: An extended hemodialysis (HD) reduces the risk of cardiovascular morbidity among HD patients. However, few studies have attempted to explore the underlying hemodynamics. We hypothesized that extended HD provides beneficial effects. Methods: We retrospectively identified three patients who underwent both standard (4 hr) and extended (8 hr) HD sessions. We measured various blood markers. Relative blood volume (BV) changes were measured by continuous hematocrit monitoring. Results: Extended HD was associated with better HD adequacy, save for creatinine generation rate, and it reduced beta 2 microglobulin and phosphorus (Figure). Extended HD was also related to a more gradual reduction in relative BV changes (Figure). No adverse events were observed in both groups. Conclusions: Our study showed that extended HD increases the clearance of solutes and is associated with gentler fluid removal.



P-293

Effects of energy supplement medium-chain triglyceride (MCT) oil on nutritional measurements among patients undergoing hemodialysis

Department of Nutrition, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan, Division of Nephrology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, Department of Nephrology, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan, Division of Nephrology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Tainan, Taiwan
Hung-Lien Wu¹, Tai-Shuan Lai², Chan-Yu Lin³, Jin-Bor Chen⁴

Background: Malnutritional status is not uncommon among patients undergoing Hemodialysis (HD). Effects of nutritional supplement in HD patients is a hotspot in recent years. However, effects of energy supplement with medium-chain triglyceride (MCT) oil in HD patients remains uncertain. Objectives: This study is to investigate effects on nutritional measurements with MCT oil in HD patients with low serum albumin levels. Methods: This study is a randomized, double-blind, multicenter study. Study duration was 16 weeks. Energy supplement was used MCT oil (Oillio, 75% C8) or starch 200 kcal per day. Analytic measurements included biochemical variables, anthropometric variables, subjective global assessment (SGA) and hand grip strength (HGS). Results: A total 85 HD participants were enrolled, mean age 66.7 years, 33 men, 47 participants were in MCT group. Serum albumin levels were not significantly increased at 16th week in both groups. HGS value was significantly higher at 16th week compared with value at 0 week in MCT group (19.2 ± 7.3 kg vs 16.0 ± 7.9 kg). Mid-arm muscular area (MAMA) significantly increased at 16th week compared with 0 week in MCT group (33.8 cm² to 39.8 cm²), a similar trend was also observed in starch group (31.7 cm² to 35.2 cm²). SGA score changes, appetite and gastrointestinal function scores increased in 16th week in both groups. Total SGA scores increased at 16th week in starch group (5.4 to 5.8) and not change in MCT group (5.6 to 5.8). Conclusions: MCT oil supplement in HD patients with low serum albumin levels could increase HGS and MAMA, appetite and gastrointestinal function scores. We suppose MCT oil could be as an alternative formula to enhance muscular strength in HD patients.

P-294

Discussion on monitoring loopholes in patients with Hepatitis C cure in the hemodialysis center

Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

Ming Hui Huang

In hemodialysis centers, we usually use the presence of HCV antibodies to determine whether a patient has hepatitis C. Furthermore, since HCV is transmitted through blood, it must be separated to avoid cross-infection with other patients. In DAAs therapy, the case of hepatitis C successful cure in patients with hemodialysis is increased, and the guide to the determination of cure is to use HCV RNA to determine the presence of the virus. When the patient is determined to be cured of hepatitis C, it is removed from the original isolation area as a patient who is not infected with hepatitis C. After analyzing the amount of HCV antibody and HCV RNA in the Patient of hepatitis C successful cure, it was found that the amount of HCV antibody in 19 patients with Hepatitis C (N=19, the cure completion time ranged from 1 month to 10 years), and the amount of HCV antibody did not change or disappear, regardless of the cure. However, in the HCV RNA results, it was found that one of the patients again tested for trace amounts of C hepatovirus RNA one year after the completion of the cure. Thus, the use of HCV antibodies to monitor hepatitis C successful cure patients reinfection is not effective, because HCV antibody volume will not disappear in the cure of hepatitis C patient, but may cause hemodialysis center to prevent and control hepatitis C loopholes. Therefore, although the case of hepatitis C successful cure in hemodialysis patients does not need to be isolated, but its monitoring should be changed from HCV antibody to HCV RNA. Although medical costs will be increased, they can reduce the ineffective testing of HCV antibodies and the loopholes in hepatitis C prevention, while improving the safety of hemodialysis patients.

P-295

腹膜透析液によるEPS腹膜病理の差異

¹光寿会春日井病院, ²愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科, ³名古屋大学腎不全システム治療学講座, ⁴土谷総合病院
多和田 光洋¹, 伊藤 恭彦², 鈴木 康弘³, 鬼無 洋², 山口 真², 勝野 敬之², 水野 正司³, 川西 秀樹⁴

【目的】被囊性腹膜硬化症 (EPS) は稀な疾患であるが, 腹膜透析における重篤が合併症である。しかしながらEPSの詳細な発症機序は明らかとなっていない。今回EPS腹膜病理と臨床要因とを合わせて検討した。【方法】1993年~2016年に土谷総合病院において施行されたEPS癒着剝離術時に採取された223人の壁側腹膜組織を検討した。【結果】採取されたEPS腹膜組織のうち174人が評価可能であった。酸性透析液使用群では中性透析液使用群と比べて血管数は有意に少なく (P=0.013), 血管障害は進行していた (P<0.001)。また血管障害が進行しているほどEPS再発のリスクが高いことが明らかとなった (P=0.037)。対照的に中性透析液使用群では多くの症例で血管障害が軽度であり, 直近の腹膜炎の既往を認めた。【結論】EPSの腹膜病理は酸性透析液, 中性透析液により異なっており, 酸性透析液使用群では血管障害がEPS進展と再発において重要であることが明らかとなった。

P-296

腹膜透析患者の血清亜鉛値に関連する臨床的因子の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科
金子 昌平, 北野 泰佑, 宮澤 晴久, 平井 啓之, 大河原 晋, 森下 義幸

【目的】腹膜透析 (PD) 患者における亜鉛 (Zn) 欠乏症の有病率及び血清 Zn 値に関連する臨床的因子を明らかにすることを目的とした。【方法】自治医科大学附属さいたま医療センターに通院中のPD患者49名 (男性38名, 女性11名, 平均年齢59.5±14.8歳) を対象とした。2018年4月から2019年3月において定期採血時に測定した血清 Zn 値を解析した。「亜鉛欠乏症の診療指針2018. 編集: 日本臨床栄養学会」に従い血清 Zn 値<60 µg/dL を血清 Zn 欠乏症, 60 µg/dL ≤ 血清 Zn 値<80 µg/dL を潜在性血清 Zn 欠乏とした。また血清 Zn 値に関連する臨床的因子を多変量解析により解析した。【結果】対象PD患者において51% (25/49名) に血清 Zn 欠乏症を認め, 45% (22/49名) に潜在性血清 Zn 欠乏症を認めた。多変量解析で血清 Zn 値は血清フェリチン値に有意に正相関していた ($\beta = 0.357, p < 0.01$)。【結論】PD患者では血清 Zn 欠乏症を高頻度に認め, 血清フェリチン値と正相関する。

P-297

腹膜透析カテーテル内腔閉塞に対するαリプレイサーの有用性の検討

¹愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科, ²名古屋大学腎不全システム治療学講座
浅井 昭雅¹, 鬼無 洋¹, 鈴木 康弘², 小島 博², 佐藤 由香², 松岡 直也¹, 浅井 奈央¹, 山口 真¹, 野畑 宏信¹, 勝野 敬之¹, 水野 正司², 伊藤 恭彦¹

【背景】腹膜透析カテーテル内腔閉塞に対しTissue plasminogen activator がISPDガイドラインで推奨されている。しかしながら引用論文をみると効果は限定的であり, 再発も多い。今回, SMAP法でみられたカテーテル閉塞症例に対するαリプレイサーの有効性につき検討した。【方法】愛知医科大学及び名古屋大学病院で2005年から2019年12月まで腹膜透析をSMAP法で導入, 取り出したカテーテルの内腔閉塞に対しαリプレイサー (JMS, Tokyo, Japan) を使用した症例を対象とし後ろ向きに調査。【結果】SMAP法で留置した130例。平均埋没期間7.2か月。内腔閉塞が計8例。うち大網巻絡を1例認めた。内腔閉塞全てにαリプレイサーが使用されフィブリン塊による排液不良は全例解除された。造影剤使用量は10 mL以下で造影剤使用後の残腎機能の低下は認めず, 腹膜炎を含めた合併症は認めなかった。平均観察期間100ヶ月で再発は認めていない。【結論】SMAP法を施行した際, フィブリン塊によるカテーテル閉塞が発生しうる。この際, αリプレイサーによる閉塞解除は安全で有効な方法と考える。

P-298

腹膜透析患者に合併した横隔膜交通症の診断, 治療 (多施設後向き研究)

¹愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科, ²名古屋大学腎臓内科, ³藤田医科大学腎臓内科, ⁴成田記念病院腎・糖尿病
松岡 直也¹, 鈴木 康弘², 浅井 昭雅¹, 山口 真¹, 鬼無 洋¹, 勝野 敬之¹, 佐藤 由香², 小島 博², 水野 正司², 小出 滋久³, 大林 孝彰⁴, 伊藤 恭彦¹

【背景・目的】腹膜透析 (PD) 患者において横隔膜交通症は腹膜透析の中止の原因にもなる重要な疾患である。今日まで診断方法, 治療法は, 確立されておらず, 長期的予後についての報告もない。4施設のPD症例で検討した。【方法】2005年から2019年末までに導入された腹膜透析患者で横隔膜交通症と診断された患者16人を対象とし, 以下の項目を検討した。性別, 年齢, 末期腎不全の原疾患, PD導入日, 診断時の腹膜透析処方, 診断方法, 治療方法, PD継続期間【結果】診断方法としては, 胸水ブドウ糖濃度, 部位診断には腹腔内造影CTが有用であった。後者によって, 複数の部位の指摘が可能であった。造影による残腎機能への影響はなかった。治療としては手術, 保存療法とも有効であったが, 後者は夜間貯留を避ける, 併用療法を行う等が継続に有用であった。また, 保存療法で再発なく夜間貯留を含め治療継続可能となる症例も認めた。【結論】横隔膜交通症はPD治療に大きい課題となるが, 様々な対応法によって継続可能となる。

P-299

腹膜透析患者における腹腔鏡所見と病理所見の関連性についての検討

順天堂大学総合健康科学先端医療研究機構
濱田 千江子

【目的】腹膜透析 (PD) は世界に普及した腎代替療法の1つである。透析液の長期暴露は腹膜の機能的・形態学的変化を引き起こし, 透析効率の低下や被囊性腹膜硬化症 (EPS) 発症の原因となる。傷害腹膜の病理所見は, 中皮細胞下間質 (SMC) の肥厚や小血管狭窄・閉塞が特徴とされるが, 肉眼的所見の検討は少ない。今回我々は, PD患者の病理所見と腹腔鏡所見の関連性を検討した。【方法】本研究では, 順天堂医院で同意が得られた78例の腹腔鏡所見と腹壁腹膜組織を用いた。腹腔鏡所見は, 腹壁と臓側の腹膜の形態および腸蠕動を観察し, 半定量的にスコア化した。壁側腹膜の病理所見としてSMC厚と小静脈の血管開存率を評価した。【結果】総腹腔鏡所見スコア (LFS) とSMC厚, 血管開存率は, PD継続期間と相関していた。総LFSは, 臓側および壁側腹膜のSMC厚と有意に相関していた。総LFSは, 臓側の血管開存率と相関していた。被膜形成を認めた患者の総LFSは, 認めない患者群よりも有意に高く, 病理所見では両群間に有意差を認めなかった。【考察】PD患者の腹膜形態変化において肉眼的所見と病理所見の有意な関連性が示唆された。傷害を包括的に評価する腹腔鏡所見が被膜形成患者群で有意性を示したことから, EPS発症の予測所見の抽出には, さらなる腹腔鏡所見の検討が重要と考える。

P-300

当院におけるPD+HD併用療法

¹大分県厚生連鶴見病院, ²大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科
有馬 誠¹, 木本 美由起¹, 宗像 さやか¹, 安森 亮吉¹, 福長 直也², 柴田 洋孝²

PDは生体膜である腹膜を利用するため, 腹膜機能の劣化と残存腎機能の低下が問題となり, 長期継続が困難になる症例が多い。PD+HD併用療法は1990年代から溶質除去不足と水分過剰を改善すること, 腹膜を休息させることを目的として行われるようになったPDとHDの長所を兼ね備えた新しい療法である。当院ではPD導入が行われた208例中52例 (2019年末維持63例中24例) に2004年から同療法を行っている。併用が必要になった理由として体液管理目的が39例と大多数を占め, 原疾患が糖尿病では20例中18例が体液管理目的であった。併用開始までの期間は全体で4年であったが糖尿病病例では短い傾向であった。残存腎機能がなくなった例でも併用することによりPD継続が可能な症例もあるが, PDを長期間継続することによりEPSを発症し不幸な転機をたどった症例もあり注意が必要である。全国では約20%のPD患者で併用療法は行われているが, 臨床的な効果, 導入・中止基準など確立されていない問題も多くさらなる検証が必要である。

P-301

より良いPDカテーテル挿入を目指した泌尿器科医・腎臓内科医の協働

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学病院血液浄化療法部, ³長崎大学病院泌尿器科
鳥越 健太¹, 山下 鮎子², 太田 祐樹¹, 北村 峰昭¹, 浦松 正¹, 望月 保志³, 酒井 英樹³, 西野 友哉¹

これまで当院では腹膜透析 (PD) 施行にあたり, PD カテーテル挿入を初めとした外科的処置は泌尿器科医が, 術後の PD 導入から維持期の管理は腎臓内科医が主に担当していた。しかし出口部やトンネル部のデザインなど PD カテーテル挿入に関わる管理はその後の維持期の管理にもつながるため, より良い PD カテーテル挿入には外科的知識と維持期の管理の両者に関する知識が必要である。そのような背景から当院では泌尿器科・腎臓内科協働での PD カテーテル挿入を開始した。術前の PD カテーテル出口部・皮下トンネルのデザインには看護師も交えてカンファレンスを行い, 各々の視点から合併症が少なく, 出口部ケアのしやすいデザインを検討して決定している。さらに実際の手術に腎臓内科医も参加するようにし, 外科的視点の習熟に努めるようにした。術後の経過やケア方法も再度カンファレンスで協議し, 問題点や改善点の集積を行い次に生かしている。このような取り組みを開始してから, 出口部トラブルなど維持期の合併症は減少し, 徐々に成果が出てきていると考えている。そこで, 今回これまでの取り組みに関して報告する。

P-302

トレハロースによるマウス腹膜線維化の抑制およびオートファジー誘導の検討

¹厚生連高岡病院腎臓・リウマチ膠原病内科, ²金沢大学附属病院腎臓内科
三宅 泰人¹, 坂井 宣彦², 相良 明宏², 北島 信治², 遠山 直志², 岩田 恭宜², 清水 美保², 和田 隆志²

【目的】これまで我々は腹膜中皮細胞におけるトレハロースのオートファジーを介した中皮間葉転換の抑制および線維化抑制効果を報告してきた。今回マウス腹膜線維化モデルにおけるトレハロースの腹膜線維化抑制効果や中皮間葉転換, オートファジー誘導について検討した。【方法】0.1%クロロヘキシジン (CG) の隔日腹腔内投与を行い, マウス腹膜線維化モデルを作成した。これを生理食塩水, 5%トレハロースの各溶液をCG非投与日に隔日腹腔内投与した。【結果】トレハロース投与により腹膜肥厚やヒドロキシプロリン量および腹膜内Collal 発現の亢進はいずれも抑制された。また, トレハロースは線維化腹膜組織における α SMA陽性細胞数, および中皮細胞由来と考えられるWT1- α SMA二重陽性細胞数の割合を減少させた。次にLC3-GFPマウスを用いて腹膜組織におけるオートファジーフラックスを検討した。トレハロース投与群では線維化腹膜組織におけるLC3陽性細胞の割合が増加し, オートファジーフラックスの亢進が示唆された。【結論】トレハロースはマウスモデルにおいても腹膜線維化を抑制し, その機序として中皮間葉転換の抑制やオートファジー誘導の促進が示唆された。

P-303

単一糸球体過量が腎提供後の腎機能に与える影響

浜松医科大学第一内科
磯部 伸介, 大橋 温, 青木 太郎, 松山 貴司, 石垣 さやか, 佐藤 太一, 藤倉 知行, 加藤 明彦, 安田 日出夫

【目的】生体腎移植ドナーの単一糸球体過量 (SN-GFR) は3倍程度の開きがあるが, この差がドナー腎予後に与える影響は不明である。ドナーの腎機能は腎移植後代償されるが, SN-GFRが高いドナーは腎提供後の腎機能代償の程度が低いと仮説を立て検証した。【方法】対象は当院で腎提供を行った生体腎移植ドナー (年齢 58.1 ± 11.7 歳, 男性8人, 女性9人, イヌリンクリアランス (Cin) 89.1 ± 13.6 ml/min/1.73 m²) において, 術前, 腎提供1年後にCinが評価できた17人。Denic A等の方法を用いて術前CinよりSN-GFRを算出。提供腎と残腎の皮質体積の割合から腎提供直後のGFRを算出 (術前Cin \times 残腎皮質体積/(提供腎皮質体積+残腎皮質体積))。腎提供1年時Cinから1年時GFR代償率 (1年時Cin/腎提供直後GFR) を求め, 術前SN-GFRとの関係を後方視的に検討した。【結果】術前SN-GFRは 87.1 ± 41.2 ml/min, 年齢と正の相関を認められたが, 身長, 体重, BMI, Cinとは相関を認めなかった。腎提供直後のGFR 40.8 ± 41.2 ml/min/1.73 m²であるが, 1年時Cin 61.1 ± 12.0 ml/min/1.73 m², SN-GFR 119.1 ± 52.4 ml/minであった。術前SN-GFR高値は腎提供1年時Cinが低い傾向にあった ($r = -0.43, p = 0.086$) が, GFR代償率とは相関を認めなかった ($r = -0.27, p = 0.30$)。【結論】腎提供前のSN-GFRは腎提供1年後の腎代償率と関連しない。

P-304

鹿児島県の腎移植患者の現況調査 (2019年10月) を通じて見えてきたもの

¹総合病院鹿児島生協病院腎臓内科, ²鹿児島大学医学部泌尿器科, ³白石病院アクセス血管外科, ⁴南風病院腎臓内科, ⁵大隅鹿屋病院内科, ⁶名瀬徳洲会病院内科, ⁷獨協医科大学埼玉医療センター, ⁸大阪医科大学附属病院, ⁹鹿児島大学医学部腎臓内科, ¹⁰国分生協病院腎臓内科
佐伯 英二¹, 中川 昌之², 山田 保俊², 関島 光裕³, 畑添 久美子⁴, 上村 寛和¹, 田村 幸夫⁵, 松浦 甲彰⁶, 徳本 直彦⁷, 平野 一⁸, 南 真人⁹, 前村 良弘¹⁰, 吉峯 詩織¹⁰

【目的】鹿児島県内の腎移植患者の現況を分析し今後の鹿児島県の腎移植医療の発展に資する。【方法】2019年10月末現在腎移植医療に携わっている医療機関の担当医師にアンケートを送り, 回答に承諾を得た患者の結果を解析した。【結果】25医療機関のうち21施設 (84%) から回答を得た。患者総数は306人 (男性181人, 女性125人), 人口10万人あたりの患者数は19.1人。年齢は3歳から90歳, 平均年齢55歳。手術を受けた施設は鹿児島県内159人 (52%), 九州・沖縄15人 (5%), 九州・沖縄以外132人 (43%)。腎不全代替療法を受けている鹿児島県の患者数5,535人 (「わが国の慢性透析療法の現況」2018年12月31日現在) と合わせた患者数5,841人の5.24%。【考察】人口あたりの腎移植患者数は全国平均より多いと思われた。今回の調査で鹿児島県内の医療機関連携の足がかりはできた。近隣の県を含めて更に連携を深めたい。

P-305

同種造血幹細胞移植後ネフローゼ症候群の臨床的特徴

大手前病院
岡本 和夫, 山口 嘉土, 上床 隆太, 赤垣 冬子, 中森 綾, 杉浦 寿史

【背景】同種造血幹細胞移植後はネフローゼ症候群をしばしば合併するが, 詳細は明らかではない。【方法】同種造血幹細胞移植後にネフローゼ症候群を呈し腎生検を行った6例を対象に, 臨床経過および腎病理所見を検討した。【結果】ネフローゼ症候群発症時平均 56 ± 24 歳, 移植後平均33ヶ月 ± 8 ヶ月であり, 原疾患は急性骨髄性白血病2例, 急性リンパ性白血病1例, 慢性骨髄性白血病1例, 慢性骨髄単球性白血病1例, 濾胞性リンパ腫1例であった。2例で慢性移植片対宿主病 (GVHD) を認め, 4例では認めなかった。原疾患に対する免疫抑制薬は3例で漸減中, 3例は終了していた。病理診断は膜性腎症, 間質性腎炎が各々2例, 微小糸球体変化, 糖尿病性腎症が各々1例であり, 慢性期と急性期の混在した多彩な病変を呈していた。ネフローゼ症候群に対する治療は4例でプレドニゾロンの単独内服治療, 2例で保存的加療を行い, 1例で完全寛解, 3例で不完全寛解1型, 1例で不完全寛解2型を得た。1例は治療開始直後で効果の評価はできなかった。【考察】GVHDは腎障害の原因になり得るが, 今回の検討では慢性GVHDを認めない症例もあり, 他の機序の関与も示唆された。また, 病理診断においては電子顕微鏡所見により膜性腎症の診断に至った症例もあり, 電子顕微鏡による検討が重要であると考えられた。

P-306

小児生体腎移植例の1年目定期生検における髄放線障害の臨床病理学的解析

¹東邦大学腎臓学講座, ²山口病理組織研究所
橋本 淳也¹, 小口 英世¹, 濱崎 祐子¹, 山口 裕², 酒井 謙¹

【目的】小児生体腎移植例における髄放線障害の臨床病理学的特徴, 中期的な予後の関連を明らかにする。【方法】当科の小児生体腎移植例のうち, 移植後5年間の経過が追跡できた48人を対象とし, 移植後1年目定期生検での髄放線障害の有無に基づいて後方視的に調査した。【結果】移植後1年目の腎生検では, 37.5%に髄放線障害を認めた。髄放線障害 (+)/(-) 群で1. カルシニューリン阻害薬毒性 (aah ≥ 1 または尿管均一空胞変性あり), 2. 尿流うっ滞 (Tamm-Horsfall蛋白の間質への逸脱), 3. 排泄性膀胱尿道造影で証明された膀胱尿管逆流症の保有率はそれぞれ, 66.7%/33.7% ($p = 0.02$), 22.2%/13.3% ($p = 0.45$), 7.7%/15.4% ($p = 0.65$) であり, 1. のみで有意差を認めた。次に髄放線障害 (+)/(-) 群で移植後1, 3, 5年目の平均eGFR及びci+ct scoreを比較したが, いずれの時点でも有意差は認められなかった。【結論】小児生体腎移植例において, 移植後1年目の髄放線障害形成には, カルシニューリン阻害薬毒性の影響が大きい可能性が示唆された。また髄放線障害の有無が移植後5年目までの腎機能や慢性組織障害に与える影響は乏しかった。

P-307

α-ガラクトシルセラミドとラパマイシンの併用による移植免疫寛容誘導の検証

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ²東京女子医科大学泌尿器科, ³順天堂大学大学院医学研究科免疫診断学講座
 山川 貴史¹, 神澤 太一², 石井 瑠美², 雑賀 寛², 石井 保之³, 奥見 雅由², 横尾 隆¹, 田邊 一成²

移植において、免疫寛容誘導は免疫抑制剤を不要とする画期的な治療戦略である。骨髄移植による混合キメラ形成は免疫寛容誘導法の主流であり、様々な方法が研究されている。我々は、NKT細胞のリガンドであるα-ガラクトシルセラミドのリポソーム製剤 (Lipo-αGC) を用いることで、NKT細胞の免疫制御能を効率的に誘導し、抗原特異的二次抗体反応を抑制できることを報告した。一方で、ラパマイシンはNKT細胞や制御性T細胞の免疫調節能を促進するとの報告がある。そこで、本研究では両剤の併用による免疫寛容誘導についてマウス骨髄移植モデルで検討した。Lipo-αGC単剤では速やかにドナー骨髄細胞が消失したが、ラパマイシンとの併用では混合キメラが形成された。また混合リンパ球反応試験によりドナー特異的免疫寛容の誘導を確認した。今後、本法によるドナー移植片生着を確認することで移植への臨床応用可能性について検証する予定である。

P-308

移植後 Add-on エベロリムスプロトコルの有効性の検討

兵庫県立西宮病院泌尿器科

山中 和明, 松村 聡一, 今中 岳洋, 吉田 栄宏, 岸川 英史

【緒言】移植腎の長期生着を阻む因子の一つとして、カルシニューリン阻害薬 (CNI) による腎毒性が知られている。当院では CNI 毒性を軽減するため、移植後3ヶ月目にエベロリムス (EVR) を追加し CNI を減量するプロトコルを用いてきた。臨床の有効性につき、報告する。【方法】2012年4月～2018年7月の期間に移植後3ヶ月と1年でプロトコル移植腎生検が施行された87例を対象とした。EVR add-on protocol (Eap) 群と Conventional protocol 群の2群に分け、比較検討した。【結果】Eap群は57例、Cp群は30例で、3ヶ月目と1年目のCre/eGFRの差を比較し、共に有意な差は認めなかったが、Eap群で尿蛋白量が有意に増加し (p<0.05)、タクロリムスのトラフ値と投与量は有意に低値であった (p<0.01)。生着/生存期間・拒絶反応の発症・de-novo DSAの産生は両群間で有意な差は認めなかった。CMV/ADV/BKVを含むウイルス感染症の発症はEap群で有意に発症が少なかったが、脂質異常症の発症が有意に高かった (p<0.05)。2群間における3ヶ月、1年目のプロトコル移植腎生検における病理組織の各パラメータで有意な変化は認めなかった。【結論】短期間での両プロトコルにおける移植腎機能の有意な差は認めなかった。両群の優位性については、さらなる観察が必要である。

P-309

移植腎における遠位尿細管変性の病理学的検出とその意義

¹京都府立医科大学附属病院病理診断科, ²京都府立医科大学附属病院移植・一般外科, ³近畿大学医学部病理学

高島 康利¹, 原田 俊平², 磯島 喜孝¹, 西村 綾子¹, 森永 友紀子¹, 宮川 文¹, 牛込 秀隆², 伊藤 彰彦³, 小西 英一¹

【背景】免疫抑制作用を有するFcγRIIBを発現する遠位尿細管は移植腎の移植片拒絶反応に深く関与すると考える。変性を呈した遠位尿細管では尿細管上皮細胞間の接着分子 (CADM1) の局在が細胞膜から細胞質へ移行する。移植腎臓において移植片拒絶反応と遠位尿細管変性の関連性を検討した。【方法】2019年に当院で移植を受けた症例 (n=12) を対象とした。自動免疫装置 (Ventana, Roche) を用いて CADM1 の細胞内局在と染色強度 [score: 0-3] を評価することで HE 染色で検出困難な遠位尿細管の軽微な変性を捉え、組織学的な拒絶反応 (Banff 分類) との因果関係を検討した。【結果】症例 (n=10) の病理組織学的所見は、拒絶反応なし (n=8)、急性拒絶反応 (n=1)、Borderline change (n=1) であった。拒絶反応を示す症例で遠位尿細管上皮細胞の細胞質に強い CADM1 発現 [score: 2 (n=1), 3 (n=1)] を認めた。拒絶反応を呈さない群で移植後1時間生検で巣状に遠位尿細管で軽微な細胞質内 CADM1 発現 [score: 0 (n=2), 1 (n=6)] を認めたが、移植後23-24日目のプロトコル生検時には発現の減弱傾向 [score: 0 (n=4), 1 (n=4)] が見られた。【結論】移植腎臓における遠位尿細管変性には拒絶反応による免疫学的異常の関与が示唆された。

P-310

CMV感染群、非感染群におけるPreemptive therapy開始前の末梢血総リンパ球数の比較

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

友成 雅大, 小林 賛光, 山本 泉, 中田 泰之, 勝馬 愛, 勝俣 陽貴, 山川 貴史, 川邊 万佑子, 丹野 有道, 山本 裕康, 横尾 隆

移植後の CMV 感染症は拒絶反応や移植腎機能低下などへも影響する可能性のある、頻度の高いウイルス感染症である。近年、従来の serostatus のみでは感染リスクの評価として不十分であり、CMV specific T cell の評価などの有用性が報告されているが、わが国では実臨床下においてはその評価は困難である。一方で、代替の評価方法として末梢血リンパ球数低値と CMV 感染の関連性が報告されている。これら欧米からの報告は、バルガンシクロピルなどによる予防投与下でのデータであり、わが国で主に行われている preemptive 治療下でのデータは明らかでない。今回 D+/R+ の CMV 感染群と非感染群における CMV 感染前の末梢血リンパ球数を比較した。その結果、1051±90.62/μL vs. 1484±132.3/μL, P=0.02 と感染群で有意に低値であった。以上より、CMV 感染リスク評価のより簡便な手法として末梢血リンパ球数低値が新たなマーカーとなるか今後さらなる検討が必要と考えられた。

P-311

移植腎機能障害と尿中 CD68 陽性細胞についての検討

¹独立行政法人地域医療機能推進機構仙台病院腎臓疾患臨床研究センター, ²独立行政法人地域医療機能推進機構仙台病院移植外科

伊藤 大樹¹, 眞田 覚¹, 阿佐美 健吾², 中村 篤司², 芳賀 泉², 木村 朋由¹, 佐藤 壽伸¹

【背景・目的】移植腎機能障害の診断・治療は移植腎機能の状態維持に必要であり、現在は血清・尿検査と腎生検が診断の根拠となるが、腎生検は侵襲性が高く、頻回に行うことは難しい。一方で尿検査は侵襲なく繰り返し測定が可能であり、今回尿中 CD68 陽性細胞が移植腎機能障害の病態を反映しているか検討した。【対象】当院移植外来に6か月以上通院しており、2018/1月～2019年9月の期間で少なくとも4回以上尿 CD68 染色を行い、且つカルシニューリン阻害薬 (CNI) を使用している移植腎患者 302 例を対象とした。尿 CD68 染色が1回以上陽性であったものを同検査陽性とした。【結果】エピソード腎生検を行った50例中39例が検査陽性、腎生検未施行252例中59例が検査陽性であり、有意にエピソード腎生検を行った例で検査陽性率が高かった (P>0.01)。エピソード腎生検を行った群でT細胞関連型拒絶反応、抗体関連型拒絶反応、また CNI による腎障害それぞれに対して検査の陽性率を検討したが、有意な関連は見られなかった。【結語】尿中 CD68 陽性細胞は移植腎機能障害を検出しようが、特定の病態とは相関しなかった。

P-312

移植前評価外来から見えてくる現状と課題

¹熊本赤十字病院腎臓内科, ²熊本赤十字病院外科

豊田 麻理子¹, 川端 知晶¹, 石塚 俊紀¹, 濱ノ上 哲¹, 宮田 昭¹, 山永 成美²

当院では、移植を希望して相談に来られる患者に対して腎臓内科医が対応している。腹膜透析や移植も含めた適切な腎代替療法の説明や、透析未導入の移植に対する認知が広がってきた結果、最近の当院への移植相談は増加傾向である。移植診療の進歩により、高齢者や糖尿病患者などハイリスクの患者においても移植が行われるようになる一方で、その術前評価には慎重な判断が必要とされるようになった。透析未導入の患者の場合は、腎不全に対する受け入れの問題や、移植に向けての保存期管理、移植のタイミングなど、腎臓内科医が担う役割は大きくなっている。また、当院に移植相談に来た症例のうち、約半数は様々な理由で移植には至らず、その理由の多くは腎機能をはじめとするドナー要因である。移植前外来は、移植の可否にかかわらず新たな問題を認識する機会でもある。これらの問題をかりつけ医と共有することで、より連携を深め CKD 診療の向上につなげていきたい。

P-313

腎移植後の移植腎動脈硬化病変の推移と関連因子の検討

信州大学医学部附属病院腎臓内科

原 悠太, 山口 晃典, 青村 大輝, 岩淵 良平, 藤井 一聡, 山田 洋輔, 園田 光佑, 増田 知恵, 原田 真, 橋本 幸始, 上條 祐司

【緒言】腎移植後、レシピエントの体内環境の改善に伴い全身の動脈硬化性病変の改善が期待されている。これまで移植後レシピエント本人の動脈硬化について推移を比較し、改善が得られたとの報告がある。しかし、移植腎そのものの動脈硬化病変の推移については検討されていない。今回我々は移植腎内の動脈硬化病変の推移及び、関連する因子の検討を行った【方法】対象は当院で2008年～2018年に施行された腎移植で、移植1時間後と移植1年後生検が施行されており、検体に小葉間動脈以上の動脈が含まれている29例。Banff病変スコアの動脈線維性内膜肥厚スコア (cv) について、移植1時間後から1年後でスコアの改善を認めた群とスコアが横ばい・悪化した群に分け、eGFR変化量、LDL-C、尿酸値、HbA1c、血圧について比較検討を行った。【結果】改善群は12例、横ばい・悪化群は17例であった。eGFRの変化量(移植1年後-移植後初回退院時)の平均値は、改善群+6.73、横ばい・悪化群+1.84と統計学的な有意差は認めなかったが、改善群でよい傾向を認めた。【考察】腎移植後、体内環境の改善に伴い移植腎内の動脈硬化病変も改善する可能性が示唆される。動脈硬化病変に関連する因子の検討も加えて報告する。

P-314

複数腎動脈の動脈吻合法で移植後早期の腎血流に差はあるか？

東邦大学腎臓学講座 (大森)

西川 健太, 篠田 和伸, 米倉 尚志, 荒井 太一, 中田 有未, 前田 真保, 小口 英世, 斎藤 彰信, 河村 毅, 濱崎 祐子, 酒井 謙, 穴戸 清一郎

【目的】複数腎動脈を有する移植腎の血管吻合方法の違いによる、腎血流への影響について検討した。【方法】2010年1月から2019年8月に実施したドナー腎に複数腎動脈を有する成人生体腎移植49例を対象とした。99mTc-MAG3 レノグラムを用いて術前後のドナー腎の有効腎血漿流量 (dERPF, rERPF) を測定し、移植腎動脈吻合法の違いによる腎血漿流量回復率 (rERPF/dERPF) を比較検討した。【結果】吻合法はconjoined (CJ) 群15例, end to side (ES) 群5例, 個別吻合 (EA) 群29例であった。dERPF, rERPFは、それぞれCJ群262.6±72.3 ml/min, 253.8±172.1 ml/min, ES群267.6±79.8 ml/min, 288.2±51.4 ml/min, EA群256.3±46.4 ml/min, 287.4±194.7 ml/minであった。rERPF/dERPFはEA群では1.08±0.12, CJ群では0.91±0.15, ES群では1.22±0.27であり、3群間に有意差は認められなかった。【結論】今回の検討では複数腎動脈の吻合法による回復率には差が見られなかった。吻合法を選択する際に我々は、各動脈径や動脈長、位置関係等を選択しているが、それを考慮することで吻合法に関わらず安定した成績が得られていることが確認された。

P-315

生体腎移植ドナーにおける移植後の腎機能に影響を与える因子の検討

京都大学医学部附属病院腎臓内科

大久保 明紘, 横井 秀基, 坂井 薫, 松原 雄, 柳田 素子

【目的・背景】生体腎移植前のドナー腎機能は血液検査、シンチグラフィやCTなど様々な検査で評価されるが、移植後の腎機能と関連する因子を評価している報告は少ない。今回、移植後のドナー腎機能に影響を与える因子の検討を行った。【方法】対象は2013年1月から2019年4月まで当院で腎移植を行ったドナー症例。年齢、全腎容量(TKV)を体表面積で補正したaTKV、移植術中の腎血流再開1時間後腎生検における非全節性硬化糸球体割合(non-GS)と移植前後のeGFRの相関を検討した。【結果】対象は37症例で患者背景は平均年齢58.2歳、男性35.1%、平均移植前eGFR 75.5±12.1 ml/min/1.73 m²、平均移植後eGFR 44.9±7.75 ml/min/1.73 m²、aTKV 349.3±58.4 mL、non-GS 0.892±0.086であった。移植前eGFRはaTKVと相関を認めた(r=0.525, p<0.01)。移植後eGFRは年齢(≥65歳, p<0.01)、aTKV、non-GS (r=0.527, 0.344, p<0.05)と相関を認めた。eGFR低下率は年齢と相関を認めたが(p=0.044)、aTKVとnon-GSとは相関を認めなかった。【結論】年齢とnon-GSは移植後腎機能と相関したが、移植前腎機能との相関を認めなかった。また、eGFR低下率は年齢とのみ相関が認められた。このことから腎予備能は年齢やnon-GSの影響を受ける可能性が示唆され、高齢者や全節性硬化が多い症例の生体腎移植ドナーでは移植後の腎機能フォローが重要であると考えられる。

P-316

生体腎移植ドナーにおける腎提供後の腎機能予測の試み

名大CKD・腎臓内科

丹羽 操, 安田 宜成, 今井 順子, 田中 章仁, 斎藤 尚二, 丸山 彰一

【目的】生体腎移植ドナーの腎提供後の腎機能を腎提供前の各種検査結果より予測できるか検討した。【方法】対象は名大病院でイヌリンクリアランス (Cin) 簡易法にてGFRと腎血漿流量 (RPF) を実測した生体腎移植ドナー70名(女性48名, 57.8±9.3歳)。腎提供前のeGFRcreat (eGFRpre), 絶食+飲水負荷後のCin検査時のeGFRcreat (eGFRin), eGFRcys, 実測GFR (mGFR), 実測RPF (mRPF), 濾過率 (FF), 腎提供後概ね6ヶ月後のeGFRcreat (eGFRpost) より、腎機能低下率の関連因子を検討した。【結果】術前のeGFRpre: 81.1±15.4, 術後6ヶ月後eGFRpost: 50.4±7.8, 術後のGFR区分はG2: 11.4%, G3a: 60.0%, G3b: 28.6%であった。Cin検査時のeGFRinは87.5±14.4, eGFRcysは92.6±16.と共にeGFRpreより高値であったが、eGFRpreとの差は症例によりばらつきが大きかった。腎提供後の腎機能低下率が低い群は高い群に比し、術前のeGFRpreが低く、絶食+飲水のeGFR上昇率とeGFRcysとeGFRinの差率が高かったが、mRPFやFFは両群で差を認めなかった。絶食+飲水のeGFRの上昇率とeGFRinとeGFRcysの差率を組み合わせた予測値は、腎提供後の腎機能と相関し(r=0.58)、その70%正確度は94.3%であった。【結論】絶食+飲水によるeGFR上昇率とeGFRcysとeGFRinの差率は腎予備力との関連が示唆され、生体腎移植ドナーにおいて、腎提供後の腎機能予測に有用である。

P-317

移植腎重量/レシピエント体重比における腎血流評価と早期腎機能の検討

東邦大学腎臓学講座

村松 真樹, 櫻林 啓, 水谷 年秀, 板橋 淑裕, 米倉 尚志, 橋本 淳也, 小口 英世, 篠田 和伸, 河村 毅, 濱崎 祐子, 穴戸 清一郎, 酒井 謙

【背景】移植腎重量/レシピエント体重比が術中腎血流および早期腎機能へ与える影響について検討した。【方法】2015年～2018年の生体腎移植のうち腎重量/レシピエント体重 (g/kg) が>3.5 (group A, n=49), <3.5 (group B, n=53) の2群において、laser speckle flowgraphyを用いた術中腎表層血流評価: mean blur rate (MBR) (arbitrary unit, a.u.), beat strength (BS: 最高MBR-最低MBR) および早期移植腎機能を比較した。【結果】レシピエント年齢(歳)・体重(kg)・移植腎重量(g)はgroup A 10 (IQR4-42)・29.2±18.6・182.3±35.4, group B 46 (IQR37-60)・64.3±13.7・154.6±26.9 (すべてp<0.001)。5, 60分のMBRは1207.8±323.2, 1404.9±257.1 (group A), 1194.3±313.8, 1453.4±255.6 (group B) と経時的増加を示したが、有意差を認めなかった。5, 60分のBSは254.5±100.2, 178.8±73.6 (group A), 399.1±192.9, 240.1±94.1 (group B) であった (すべてp<0.001)。初尿 (min) はgroup A 17 (IQR10-41.5), group B 15 (IQR10.5-36) (p=0.230), 最低Cr値までの期間 (日) はgroup A 5 (IQR3-7), group B 7 (IQR5-12.5) であった (p=0.019)。【結論】血流速度の低振幅は腎重量/レシピエント体重比の関与が示唆されたが、短期的な移植腎機能への影響は軽微であった。

P-318

mTOR 阻害薬の腎移植における内臓肥満抑制

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科

吉川 美喜子

【背景】腎移植の免疫抑制剤として広く用いられるようになったmTOR阻害薬の腎移植における糖代謝や体組成に対する影響を調査する。【方法】対象は当院で施行されデータが収集できた腎移植173例のうち、小児、膝腎・肝腎同時を除いた164例である。腎移植前、3か月後、1年後の体組成、糖脂質代謝機能の指数と臨床経過について評価する。当院の免疫抑制剤のプロトコールはmTOR阻害薬導入例は移植3か月後以降から導入する。【結果】mTOR阻害薬と患者背景。移植前・3か月後の糖・脂質代謝異常や腹部CTの内臓脂肪面積に有意な差は認められなかった。mTOR阻害薬と移植後新規糖尿病発症に有意差は見られなかったが総コレステロール値はmTOR阻害薬群で有意に上昇した。インスリン分泌指数 (II) は移植後3か月例に有意差はなく (0.99 vs 0.86 p=0.356)。移植後1年後はmTOR阻害薬群で有意に低く (II: 0.7 vs 1.1 p=0.016)。移植1年後内臓肥満 (内臓脂肪面積>100 m²) は有意に少なかった。移植後尿蛋白出現に有意差がなく、eGFRはmTOR阻害薬群で軽度上昇する傾向がみられた。【結論】mTOR阻害薬はインスリンの過剰分泌を抑制することで内臓肥満を予防する可能性が示唆された。

P-319

多次移植症例の摘出移植腎の検討

¹東京女子医科大学病院移植管理科, ²東京女子医科大学病院泌尿器科, ³東京女子医科大学病院腎臓内科, ⁴東京女子医科大学病院腎臓病総合医療センター病理検査室, ⁵東京女子医科大学病院病理診断科

海上 耕平¹, 木島 佑², 神澤 太一², 角田 洋一², 土岐 大介², 尾本 和也², 清水 朋一², 奥見 雅由², 堀田 茂², 長嶋 洋治⁵, 田邊 一成², 新田 孝作³, 石田 英樹¹

腎移植医療の進展とともに移植腎生着率は年々向上しているが、その反面、移植腎機能が廃絶し、血液透析再導入などに至る症例も少なくない。移植腎機能廃絶の原因として拒絶反応、Primary Nonfunction、感染症、原疾患の再発、薬剤性腎障害等が挙げられ、廃絶した移植腎は一般に萎縮、糸球体なども縮小し尿管萎縮及び間質線維化の拡大が進行すると考えられる。多次移植の際に、廃絶した移植腎摘出を行う場合があるが、その摘出移植腎病理に関して検討している報告は少ない。今回多次移植における2011年7月から2019年6月において東京女子医科大学泌尿器科での多次移植症例における摘出移植腎31例の生検標本を対象として摘出移植腎の病理学的検討およびその経時的な変化を検討した。文献的考察を踏まえて報告する。

P-320

Review of BK Virus Status After Kidney Transplantation at a Medical Center in Southern Taiwan

Department of Clinical Pathology, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan
Ching Ju Chen

BK virus infection is an important cause of graft loss in kidney transplant patients. Nephropathy from BK virus infection was a challenge in the kidney transplant recipients. The purpose of this study was to evaluate clinical findings and risk factors for BKV in patients after kidney transplantation. From January to December 2019, we retrospectively analyzed 47 kidney transplant recipients who routinely received BKV DNA detection test of blood samples. We detected BK viral load using quantitative real time PCR. The BKV assay, based on real time PCR technology, for the detection and quantification of BK virus specific DNA. Among the 47 cases, BKV DNA detected in 12 blood samples. Sixty one point seven percent of recipients were male. The mean age was 38.8 at the BKV positive group. The mean of cystatin C at the time of BKV positivity was 2.35 mg/L (2.35 vs 1.81). In the BKV positive group, renal recipients had a higher WBC level than in the BKV negative group (9.22 vs 6.48). All other factors analyzed were not associated with BKV infection, including Hb, Hct, and urine protein. Specially, 36 patients received maintenance immunosuppressive therapy with FK506 plus Sirolimus, and 11 patients received Cyclosporine. The analysis also showed white blood count percentage and cystatin C were probably associated with BKV infection. So, the detection of polyomavirus infection is important as increased immunosuppression needs to be avoided to prevent possible complications.

P-321

Conversion from Twice-Daily Tacrolimus (TAC-IR) to Once-Daily Extended Release Tacrolimus (LCPT) in Everolimus Treated Stable Kidney Transplant Recipients

¹Department of Transplantation and Surgery, Semmelweis University, Budapest, Hungary, ²James D Eason Transplant Institute, Methodist University Hospital, Memphis, TN USA, ³Dept. of Surgery, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA
Orsolya Cseppek¹, A. Marton¹, Sz. Torok¹, A. Patonai¹, K. Foldes¹, L. Wagner¹, M. Z. Molnar¹, Z. Mathé¹, L. Kóbori¹, A. Rempert¹

Stable kidney transplant patients (KTX) treated according to TRANSFORM study protocol (TAC-IR + everolimus (EVR) + corticosteroid) were converted from twice-daily TAC-IR to novel (MELT-dose) once-daily tacrolimus formulation (LCPT) on a 1:0.7 total daily dose (TDD) basis. Tolerability, safety, and trough level (Co)-TDD characteristics of the conversion (CV) was analyzed in a single center retrospective observational study. Between Sep. 2017 and Aug. 2018 38 KTX recipients were included. Pre- and post-CV TAC TDD, Co, TAC Co/D, EVR TDD and Co data were evaluated 4, 2 weeks before and 4 times after CV (94 (74-112 median IQR) post-transplant days), eGFR, routine laboratory parameters were investigated. 37 KTX (males 22 (58%), 54 (42-63) years) finished the observational period. The median TDD of LCPT was lower than pre-CV TAC-IR at each visit (4.5 (3.5-7) mg/day pre-CV versus 3.5 (2.5-5), 3.6 (2.5-5), 3.5 (2.5-5) and 3.5 (2-5) (p<0.001) post-CV). Mean TAC Co decreased from pre-CV Co 7.8 (6.4-9.5) ng/ml to 6.7 (4.8, 8.6), 7.0 (5.2, 9.6), 6.5 (5.7, 8.4) and 7.2 (5.4, 8.7) (p<0.001). LCPT Co/TDD did not change (1.6 (1.1-2.5) pre-versus 2.1 (1.1-2.9), 2.1 (1.1-4.1), 1.6 (1.3-3.5), 2 (1.4-4.1) (p=0.18) post-CV). EVR Co/TDD (1.6 (1.3-2.1), 1.6 (1.3-2.3), 1.6 (1.3-2.0), 1.6 (1.2-2.2)) remained similar to pre-CV (1.6 (1.4-2.4) (p=0.65)). There was no change in eGFR, hemoglobin. No adverse event was observed. Conversion from TAC-IR to LCPT in everolimus treated stable KTX recipients resulted in significant post-CV decrease in TAC-Co, whilst Co/TDD remained unchanged. The conversion was safe and had no effect on EVR Co and TDD. Further investigations are needed to define optimal TAC-IR to LCPT conversion dose rate.

P-322

Tocilizumab treatment in DSA positive antibody mediated rejection among kidney transplant recipients

¹Department of Transplantation and Surgery, Semmelweis University, Budapest, Hungary, ²1st Department of Pathology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Orsolya Cseppek¹, A. Marton¹, S. Molnár¹, A. Patonai¹, A. Fintha², T. Micsik², S. Török¹, Z. Máthé¹, L. Wágner¹, L. Kóbori¹, A. Rempert¹

Pretransplant or de novo donor specific antibodies (DSA) may lead to active or chronic active antibody mediated rejection (a and cABMR) as leading cause of graft loss after kidney transplantation. There is no treatment protocol approved for ABMR. Tocilizumab (TCZ) is a potential approach to stabilize kidney allograft function. Evidence based results are not available. In our retrospective case-series single center study, the changes in DSA and eGFR during and at the end of treatment with TCZ were assessed. 10 kidney transplant patients with biopsy proven ABMR (aABMR 6, cABMR 4, age 43 ± 10.5ys, 6 males, time-since-transplantation 18 (2-119) months, creatinine 224 ± 80 umol/L at baseline) were studied between January 2017-June 2019. Total plasma exchange (5x) was followed by TCZ (8 mg/kg, 1x monthly for 6 months) in case of a and cABMR. Intravenous immunoglobulin (IVIG, 1 gr/kg) was added in aABMR. Routine laboratory parameters and DSA were reported. 6 aABMR patients completed the treatment protocol. Class-I DSA decreased significantly (MFI 4457 (635-14084) vs. 877 (595-5678); p=0.007), but Class-II DSA remained the same during the treatment (MFI 4725 (586-17615) vs. 8097 (671-14636) p=NS). eGFR of aABMR patients and 1 cABMR patient were stabilized. 3 cABMR patients returned to dialysis. There was no any serious adverse event recorded. The opportunely timed TCZ seems to be effective in reducing Class-I DSA and stabilize graft function in patients with aABMR. Further studies are needed to prove the long-term efficacy and the exact role of TCZ in cABMR among kidney transplant patients.

P-323

CKD, HD 患者の血清カルニチン濃度、遊離/アシル比の推移、HD 患者でのレボカルニチン投与による変化

だいもん内科・腎透析クリニック

大門 正一郎, 安田 美幸, 米谷 麻美, 円城 真衣, 村田 千春, 前田 和将, 鎌口 美穂子, 北本 貴弥, 坂本 祐伽, 森内 則子, 西谷 光広, 保志場 紀子, 澤崎 真由美, 上田 律子

【目的】CKD, HD 患者でのカルニチン動態, HD 患者へのレボカルニチン (LC) 投与による変化を調べる。【対象】非HD 患者 55 人の血清総カルニチン (TC), アシルカルニチン (AC), AC/遊離カルニチン (FC) 比と eGFR との関係, HD 患者 111 人のレボカルニチン非投与下での HD 期間と血清 TC, AC 濃度, AC/FC 比との関係, FC 25 μmol/L 以下の HD 患者への LC 週 1 回, 3 回投与による血清カルニチン濃度, AC/FC 比の変化を調べた。【結果】eGFR と TC, FC, AC, AC/FC 比の間には負の相関があった (p=n.s., <0.0005, <0.0001, <0.0001)。HD 導入後数か月間で TC, FC, AC は急速に低下し, その後も低下し続けた。AC/FC 比は導入後半年間低下, その後は上昇し続けた。AC/FC 比は LC 投与により低下し, 週 1 回, 3 回投与で変わりなかった。【結論】腎不全患者のカルニチン欠乏は HD による喪失が主原因と考えられた。LC 投与下でも AC/FC 比が脂肪酸代謝の指標になり, 週 1 回投与で十分な可能性が示唆された。

P-324

Alport 症候群患者に対するエクソンススキッピング (ES) 療法の開発

¹神戸大学小児科, ²第一三共株式会社

野津 寛大¹, 山村 智彦¹, 堀之内 智子¹, 足立 朝美², 寺川 真紀², 高石 巨澄², 小泉 誠², 飯島 一誠¹

【背景】X 染色体連鎖型 Alport 症候群 (XLAS) は進行性の遺伝性腎疾患で, COL4A5 遺伝子の異常で発症する。また, 男性患者においては, truncating 変異例が non-truncating 変異例より明らかに重症である。一方, truncating 変異を有するエクソンが 3 の倍数の塩基数で構成されている場合, そのエクソンをスキッピングさせることで non-truncating 変異へと置換することが可能である (以下 ES 療法)。本研究では Alport 症候群に対する同治療法の有効性を検討した。【方法】C57BL/6 マウスの Col4a5 遺伝子エクソン 21 にナンセンス変異を導入したマウスモデルを作製した。一方で, エクソン 21 に対する ES 効率の高いアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) を作製し, 本マウスに対して生後 4 週から 20 週まで週 1-2 回の投与を行い, 21 週時点でその有効性を臨床病理学的に評価した。【結果】ASO 投与群 (n=5) は生食投与群 (n=6) と比較し有意に尿中アルブミン排泄が低値で, 腎機能障害進行も著明に抑制した。また, 組織学的所見も著明に改善した。さらに, ASO 投与群では, 生食投与群では認めなかった α5 鎖の糸球体基底膜および近位尿管基底膜への発現を認めた。【結論】ES 療法は XLAS に著効することを証明した。今後, 安全性評価試験を行った後に医師主導治験の準備を進める。

P-325

クロト補充は多発性嚢胞腎モデルで血圧と腎機能を改善する

¹国際医療福祉大学臨床医学研究センター山王病院, ²埼玉医科大学, ³香川大学, ⁴北里大学, ⁵慶応義塾大学
竹中 恒夫¹, 小堀 浩幸¹, 井上 勉², 宮崎 孝², 鈴木 洋通², 西山 成³, 石井 直仁⁴, 林 松彦⁵

【背景】クロト蛋白は transforming growth factor (TGF) β や insulin-like growth factor (IGF) 等の受容体と結合して生理活性を表す。クロト発現は慢性腎臓病では低下している。【方法】多発性嚢胞腎 (PKD) モデルマウス (DBA/2-*pcy*) にクロト蛋白 (10 μ g/kg/day) 補充を行った。血圧を tailcuff 法で測定した。2か月後に腎臓を取り出して分析を行った。【結果】クロト蛋白補充は腎重量, 嚢胞面積, 収縮期血圧, 腎アンジオテンシン II 濃度, 8-epi-prostaglandin F2a 排泄を低下させた ($p < 0.05$)。クロト補充は糸球体過剰率, 腎でのクロトと superoxide dismutase 発現を増加させた ($p < 0.05$)。クロト蛋白は腎での TGF β とコラーゲン I 発現, Twist 蛋白, Akt と mTOR のリン酸化を抑制した ($p < 0.05$)。病理学的検討では, クロト補充は fibrosis index と Smad3 の核染色を減少させた ($p < 0.05$)。【結論】我々の結果は, クロト蛋白補充が PKD マウスにおいて腎内レニン-アンジオテンシン系を抑制し血圧を低下させることを示した。また, PKD マウスにおいてクロト補充は, Akt/mTOR 系を阻害し嚢胞拡大を抑制する事を示唆した。さらに, クロト蛋白は PKD マウスにおいて, 少なくとも上皮間葉遷移を抑制する事を介して, 腎線維化に拮抗することを示唆しました。

P-326

脳動脈瘤患者における多発性嚢胞腎の頻度

¹国立病院機構大阪医療センター腎臓内科, ²国立病院機構大阪医療センター脳神経外科
岩谷 博次¹, 小泉 信太郎¹, 茂木 孝友¹, 矢島 綾子¹, 木村 良紀¹, 藤中 俊之², 倭 成史¹

【背景】多発性嚢胞腎 (PKD) では繊維異常があり, 両腎に嚢胞が多発する。合併症として脳動脈瘤, 心臓弁膜症, 肝臓嚢胞, 脾臓嚢胞や大腸憩室などがあるが, PKD 患者の約 4 から 12% に脳動脈瘤が合併すると報告されている。しかし, 脳動脈瘤患者における PKD の合併率は知られておらず, 今回はその合併率を明らかにすることを目的とした。【方法】脳動脈瘤のために当院脳神経外科を受診し, 2017 年 11 月から 2019 年 5 月までに PKD スクリーニングのために当科を受診した 72 人の患者を対象とした。スクリーニング方法は原則超音波検査を用い, PKD が否かを診断した。また腎疾患, 透析, 脳出血, 脳動脈瘤, 突然死, 肝臓嚢胞の家族歴の有無も確認した。【結果】患者背景は, 年齢 median (IQR) 69 (53-76) 才, 性別 男/女 12/60, eGFR 69 (61-81) mL/min/1.73 m², 72 名のうち, 43 名は一か所の脳動脈瘤, 29 名は複数の脳動脈瘤を有していた。72 名のうち, PKD 典型例は 1 名, PKD 非典型例は 1 名であった。家族歴は, 9 名に腎疾患 (4 名に透析), 7 名に脳動脈瘤, 14 名に脳出血, 14 名に突然死, 2 名に肝臓嚢胞を有していた。【結論】脳動脈瘤患者を対象としたスクリーニングでは, 約 1-3% に PKD を合併していた。

P-327

Alport 様糸球体基底膜疾患における IV 型コラーゲン染色の有用性

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²東京女子医科大学病理学
佐藤 尚代¹, 望月 俊雄¹, 廣瀬 織江², 片岡 浩史¹, 種田 積子², 新田 孝作¹

【背景】Alport 症候群は難聴, 眼科的異常を伴う進行性の遺伝性腎炎である。一方で非薄基底膜病 (TBMN) は一般的に腎予後が良好といわれる。これらは IV 型コラーゲンに関係する $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ 鎖のいずれかの異常により生じた糸球体基底膜 (GBM) 異常の疾患であり, IV 型コラーゲン腎症と総称される。IV 型コラーゲン腎症には臨床, 病理診断が難しい非典型例が存在し, これらは特に成人期に疑われる。今回, IV 型コラーゲン染色に着目し, $\alpha 2$, $\alpha 5$ について半定量による分類を行い, スコア別の腎予後と危険因子の検討を行った。【対象・方法】GBM 異常のある 16 歳以上の成人症例において IV 型コラーゲン染色を施行した 63 例を半定量化し, $\alpha 2$, $\alpha 5$ 染色異常のないスコア 0 ($n=5$), $\alpha 2$ の代償性増強のないスコア 1 ($n=24$), $\alpha 2$ の代償性増強のあるスコア 2 ($n=32$) の 3 つに分類し, エンドポイントを eGFR30% 低下, 尿蛋白 1 g/gCre 以上とし後ろ向きに検討した。【結果】eGFR30% 低下において有意差は認めないが, 尿蛋白 1 g/gCre 以上についてはスコア 1 と比較しスコア 2 が有意に腎予後不良であった。【考察】Alport 様糸球体基底膜異常疾患について IV 型コラーゲン染色は有用であり, 特に $\alpha 2$ の代償性増強がある場合は遺伝子検査を積極的にを行うことを推奨される。

P-328

ADPKD を対象としたグルコシルセラミド合成酵素 (GCS) 阻害剤の非臨床試験及び venglustat 第 I 相臨床試験

¹サノフィ (株) サノフィジェンザイムメディカル本部, ²サノフィ (株) 研究開発部門, ³Rare and Neurological Disease Research, Sanofi Genzyme, ⁴Translational Medicine and Early Development, Sanofi Genzyme, ⁵Rare Disease Clinical Development, Sanofi Genzyme
北原 和樹¹, 小原 健太郎², Thomas Natoli³, Jyoti Sharma⁴, Nigel Crawford⁴, Vijay Modur⁵, Ali Hariri⁵

【背景】2 種類のスフィンゴ糖脂質 (グルコシルセラミド (GL-1) 及びラク トシルセラミド) は, PKD モデルマウスや PKD 患者群の腎臓において高値を示すことが報告されている。【方法】非臨床試験ではモデルマウスに GCS 阻害剤 (venglustat と構造的に関連した性質を持つ GENZ-667161) を投与した。第 I 相臨床試験では健康被験者を対象に venglustat を投与した。【結果】非臨床試験ではモデルマウスにおいて腎臓及び血漿 GL-1 濃度が減少し, 腎嚢胞形成が減少した。また, Pkd1 コンディショナル KO マウスにおいて肝嚢胞増殖が抑制された。第 I 相臨床試験では GCS 阻害剤である venglustat の安全性及び忍容性の評価が行われた。反復投与後, 時間及び用量依存性の血漿 GL-1 濃度の減少が認められた。【結論】GCS 阻害により, モデルマウスにおける ADPKD の改善が示された。venglustat はヒトにおいて血漿 GL-1 レベルを減少させることが実証され, 安全性・忍容性が示唆された。

P-329

常染色体優性多発性嚢胞腎患者における肝動脈塞栓術と肝嚢胞感染に関する検討

虎の門病院腎センター
小田 康弘, 星野 純一, 諏訪部 達也, 澤 直樹, 高市 憲明, 乳原 善文

【目的】肝動脈塞栓術 (肝 TAE) が肝嚢胞感染のリスク因子であるか検討する。【方法】当院・同分院を受診し肝腫大を認め, 2014 年 1 月から 2019 年 7 月までに肝容積縮小目的に肝 TAE を施行した常染色体優性多発性嚢胞腎患者群および施行しなかった同患者群について, 観察期間中の肝嚢胞感染発症率の差を, 単純な比較および傾向スコアマッチングで背景因子を揃えた場合の比較で検討する。【結果】肝 TAE 群 107 例, 保存的加療群 53 例を解析した。背景因子を調整しない単純な比較では, 肝 TAE 群が保存的加療群と比べ過去の肝嚢胞感染罹患率が低いにも関わらず (7% 対 11%) 短い平均観察期間の間に (714 日対 1137 日) 高い肝嚢胞感染罹患率 (15% 対 8%) を示した。また肝容積による患者選択後に傾向スコアを用いて非復元抽出にて 1:1 のキャリバー付き最近傍マッチングを行うと, 各要素の標準化平均差 < 0.1 の 81 例ずつの 2 群が得られ, 肝 TAE 群が保存的加療群と比べ短い平均観察期間の間に (766 日対 1126 日) 高い肝嚢胞感染罹患率 (16% 対 3%) を示したが, p 値は 0.17 であった。【考察】統計学的に有意ではないが, 肝 TAE が肝嚢胞感染のリスク因子である可能性が示唆された。肝 TAE は腫大肝の容量減少に有効だが, 術後肝嚢胞感染を発症するか注意して観察する必要がある。

P-330

当院 ADPKD 患者におけるトルバプタンの治療効果

¹(社)川島会川島病院, ²徳島大学病院腎臓内科
島 久登¹, 土井 俊夫¹, 長井 幸二郎², 川原 和彦¹, 宮 恵子¹, 正木 千晶¹, 山田 真由美¹, 多田 浩章¹, 田代 学¹, 井上 朋子¹, 高松 典通¹, 岡田 一義¹, 水口 潤¹

【目的】腎機能低下例を含む ADPKD 患者に対する, トルバプタンの総腎容積 (TKV), 腎機能低下速度の抑制効果を検討した。【方法】2019 年 12 月に当院外来通院中でトルバプタン内服 1 年以上経過した ADPKD 患者 12 名を対象に, 投与前後の年間 TKV 増大率 (Δ TKV) と eGFR 低下速度の変化 (Δ eGFR) を評価した。【結果】開始時年齢 51.9 ± 9.0 歳, TKV 1538.6 ± 937.6 mL, eGFR 50.8 ± 23.4 mL/min/1.73 m² (CKD ステージ G1: 2 名, G2: 1 名, G3a: 3 名, G3b: 6 名), Mayo 分類 IB: 5 名, IC: 6 名, ID: 1 名, 投与期間 30.7 ± 14.8 ヶ月。投与前後で Δ TKV (%) $13.6 \pm 6.4 \rightarrow 1.2 \pm 6.7$ ($p < 0.01$), Δ eGFR (mL/min/1.73 m²) $-3.5 \pm 3.2 \rightarrow -0.53 \pm 2.6$ ($p < 0.05$) と有意に低下した。投与後 Δ TKV は投与前 eGFR と正の相関を認めた ($r = 0.71$, $p < 0.01$)。CKD ステージ別では CKD G1 から G3a 6 名では投与前後で Δ TKV, Δ eGFR とも低下したが有意差は認めなかった。CKD G3b 6 名では Δ TKV (%) $11.6 \pm 4.8 \rightarrow -0.41 \pm 1.3$ ($p < 0.01$), Δ eGFR (mL/min/1.73 m²) $-3.7 \pm 1.4 \rightarrow -0.77 \pm 1.9$ ($p < 0.05$) と有意に低下した。両群でトルバプタン投与量に差を認めなかった。【結論】CKDG3a までの症例 (eGFR 67.8 ± 22.3 mL/min/1.73 m²) ではトルバプタン投与量を増量する必要性が示唆された。CKD G3b の腎機能低下例 (eGFR 33.7 ± 3.2 mL/min/1.73 m²) ではトルバプタンは TKV 増大率, eGFR 低下速度を抑制すると考えられた。

P-331

常染色体優性多発性嚢胞腎におけるシナカルセトの腎容積に対する効果の検討

¹大阪市立大学代謝内分泌病態内科学, ²白鷺病院, ³明治橋病院, ⁴大阪市立大学血管病態制御学, ⁵大阪市立大学腎臓病態内科学
仲谷 慎也¹, 奥野 仙二², 西出 孝蔵¹, 庄司 繁市², 石村 栄治³, 上殿 英記¹, 津田 昌宏¹, 庄司 哲雄⁴, 森 克仁⁵

【背景】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) では腫大腎による消化管通過障害が原因で、栄養状態・ADL の低下が起こる。腎臓摘出術や腎動脈塞栓術が行われるが、出血・発熱・疼痛が必発する。近年、Ca 受容体作動薬が、ADPKD 患者由来の近位尿管上皮細胞の cAMP を抑制することが明らかになった。嚢胞の進展には cAMP が関わっていることから、Ca 受容体作動薬が、ADPKD 患者の腎容積の増大抑制の一助となる可能性がある。【方法】対象は 2008 年 2 月から 2018 年 3 月までに白鷺病院にて維持透析中の ADPKD 患者 58 名。選択基準は 1 年間以上シナカルセトを内服、かつシナカルセト内服前後に 2 回以上の腹部 CT を施行した ADPKD 合併血液透析患者 (13 名)。除外基準：腎動脈塞栓術 (6 名)。後方視的に、腎サイズを回転楕円法にて測定した。【結果】内服開始時の年齢は 64.5 ± 10.1 歳。内服期間は 1009 ± 761 日。腎容積の年間増大率は、内服前：4.57 ± 2.76%、内服後：-0.046 ± 1.55% であった (p = 0.016)。【結論】シナカルセトは二次性副甲状腺亢進症治療以外にも、副次的に ADPKD 合併血液透析患者の腎容積の増大を抑制する可能性がある。

P-332

小児生活習慣病予防健診を用いた血清尿酸値の大規模実態調査

¹香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科学, ²香川大学小児科, ³香川大学公衆衛生学
青木 雄平¹, 祖父江 理¹, 河上 良¹, 日下 隆², 平尾 智広³, 南野 哲男¹

【背景】本邦に多い遺伝性腎性低尿酸血症は低尿酸血症の大部分を占め、運動後急性腎不全の主要なリスクである。成人の有病率は男性 0.2%、女性 0.4% とされているが、その診断基準は全年齢一律であり、年齢により変化する小児の血清尿酸値について大きな規模で健康小児を対象とした研究の報告は少なく不明点が多い。【方法】2014-2018 年に 8 市町で実施した香川県小児生活習慣病予防健診 (小学 4 年生: 9-10 歳, n = 28594) について横断解析を行った。低尿酸血症の診断基準は血清尿酸値 ≤ 2.0 mg/dL、高尿酸血症は血清尿酸値 > 6.0 mg/dL と定義した。【結果】血清尿酸値 平均: 男子 4.11 mg/dL、女子 4.07 mg/dL。標準偏差: 男子 0.86、女子 0.81。正規分布であった。平均 ± 2 SD 値: 全体 2.6-6.0 mg/dL、男子 2.5-6.0 mg/dL、女子 2.6-6.0 mg/dL。性差: 9 歳、10 歳ともに男子が女子より有意に高値であった。低尿酸血症有病率 全体 0.81%、男子 0.79%、女子 0.83%。高尿酸血症有病率 全体 1.54%、男子 1.84%、女子 1.20%。【結論】小児健診における血清尿酸値の測定は腎性低尿酸血症を運動後急性腎不全の好発年齢より早期に診断することにつながり有用である。今後、行政やスポーツ協会と協力し、追跡調査や生活指導などによる運動後急性腎不全予防の取り組みを検討している。

P-333

99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) 集積率を用いた常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) における腎機能評価の試み

¹ひたちなか総合病院腎臓内科, ²茨城県立医療大学付属病院放射線科
中島 雅美¹, 中島 光太郎²

【背景】ADPKD は嚢胞増大に伴い腎機能低下が進行する。現在は総腎容積を測定し、腎機能障害の進行程度を予想している。一方、99mTc-DMSA は糸球体濾過によらず、選択的に尿管に集積し、その集積率は、現在働いている尿管 (ネフロン単位) がどの程度残存しているかの指標とされる。このため ADPKD においても、総腎容積から残腎機能を推定するのではなく、機能している尿管 (ネフロン単位) の割合を反映する 99mTc-DMSA 総集積率 (以下、D と略す) を測定し、腎機能評価 (残腎機能評価) ができるのではないかと考えた。【方法】対象は、ADPKD 患者 21 例 (男 12 名、女 9 名、年齢は 32 歳~82 歳、平均 56.71 歳)。eGFR、総腎容積 (TKV)、D を測定し関連を検討した。【結果】eGFR は 18~103 mL/min/1.73 m²、平均 48.81 mL/min/1.73 m²。TKV は 283.26~4806.00 mL、平均 1802.89 mL。D は 3.08~35.39% (平均 18.74%) であった。TKV と eGFR との間には、負の相関がみられた (r = -0.615, p < 0.01)。また、D と eGFR との間には、高い正の相関がみられた (r = 0.899, p < 0.01)。さらに、eGFR/D が大きいほど腎機能悪化の進行が早い傾向にあった。【考察・結論】99mTc-DMSA 総集積率は ADPKD の eGFR と高い正の相関を示し、総腎容積増大率と違った視点で腎機能評価できると推測された。

P-334

新規遺伝性腎疾患 LAMA5 syndrome のモデル動物 Laminin-α5 V3684M KI mouse の解析

¹大阪大学キャンパスライフ健康支援センター, ²東京薬科大学病態生化学, ³大阪大学医学部腎臓内科, ⁴大阪大学医学部動物実験施設

貝森 淳哉¹, 吉川 大和², 難波 倫子³, 谷川 亜理紗⁴, 小谷 祐子⁴, 刈野 善弘⁴, 真下 知士⁴, 朝比奈 悠太³, 梶本 幸男³, 坂口 悠介³, 守山 敏樹¹, 野水 基義², 猪阪 義隆³

発表者は、昨年の本総会で、遺伝性 FSGS 家系を解析し、新規常染色体優性遺伝子異常 LAMA5-V3687M を見出した事を報告した。この変異を持つ変異 Laminin-α5 蛋白は、細胞からの分泌不全を認めた。結果として、糸球体基底膜の Laminin-α5 蛋白発現量の減少を招いていた。この疾患をより詳しく解析するため、発表者は、DNA 編集技術を用いて、Lama5 V3684M Knock in (KI) mouse を作成した。このマウスは、生後 6 か月齢で、尿蛋白陽性となり糸球体基底膜の Laminin-α5 蛋白発現量が減少していた。また、腎臓以外に、静脈の拡大、気管支拡張症、腸管粘膜筋板構造の非薄化を認め、これらは、細胞外器質の Laminin-α5 蛋白発現量の減少のために起こっている可能性が考えられた。これらの結果を踏まえ、患者の症状を詳細に解析したところ、気管支拡張症による胸痛、腸管粘膜筋板の非薄化及び静脈の脆弱性による無痛性の痔出血がある事が判明した。以上をまとめると、新規遺伝性腎疾患 LAMA5 syndrome は、変異 Laminin-α5 蛋白の分泌減少が原因である全身性疾患である事が示唆された。

P-335

Fabry 病の一家系の治療経過

¹(社医) 川島会川島病院, ²明治薬科大学生体機能分析学, ³明治薬科大学臨床遺伝学

岡本 拓也¹, 島 久登¹, 土井 俊夫¹, 月村 考宏², 兎川 忠靖², 櫻庭 均³, 池田 ゆか¹, 正木 千晶¹, 井上 朋子¹, 田代 学¹, 高松 典通¹, 川原 和彦¹, 岡田 一義¹, 水口 潤¹

【症例】30 歳台男性。幼少期から四肢末端痛と 20 歳台から尿蛋白の指摘あり。尿蛋白 (1.8 g/gCr) 精査時に尿沈渣でマルベリー小体、左室肥大、角膜混濁を認めた。白血球中 α-Galactosidase A (GAL) 活性 0 nmol/h/mg (基準値 20-80 nmol/h/mg)、血漿 Lyso-Gb3 146 nmol/L (基準値 0.14-0.75 nmol/L)、尿 Gb3+, 腎生検にて糸球体上皮細胞空胞化と電顕で上皮内 zebra body を認め Fabry 病と診断した。家系内の検査で母 (60 歳台)、長女 (30 歳台) は α-GAL 33 nmol/h/mg、30 nmol/h/mg と正常だが血漿 Lyso-Gb3 13.3 nmol/L、5.7 nmol/L と高値、尿 Gb3+, 尿沈渣でマルベリー小体、渦巻状角膜混濁あり。母は BNP 270.6 mg/dL と高値で左室肥大あり、腎生検にて糸球体上皮細胞空胞化と電顕で上皮内 zebra body を認めた。ともに患者本人と同じ GAL 遺伝子変異 (c.1109_1111 dup CTT) を認め Fabry 病と診断した。本人、母は酵素補充療法 (ERT) を開始し半年後の血漿 Lyso-Gb3 は 77.0 nmol/L、11.3 nmol/L と低下、尿中マルベリー小体数も減少した。【考察】Fabry 病女性ヘテロ患者は α-GAL 活性が正常でも Fabry 病の可能性を否定できず、遺伝子変異の証明が唯一の確実な診断方法である。また ERT 治療の明確な基準はないが、臓器障害の重症度で治療開始を検討すべきである。

P-336

ファブリー病における尿中マルベリー小体に関する研究

¹東京通信病院腎臓内科, ²日本医科大学解析人体病理学
松村 実美子¹, 清水 章², 高野 秀樹¹

【背景】ファブリー病は α ガラクトシダーゼ遺伝子異常を原因とした X 連鎖遺伝病である。尿中マルベリー小体は早期診断の一助となる可能性が示唆されているが、全身症状との関連は未だ不明瞭な点が多い。【方法】ファブリー病と診断された症例およびその家族例について α ガラクトシダーゼ遺伝子解析を行い、変異を有する症例を抽出した。そのうち、尿中マルベリー小体陽性例に対して腎生検を施行し、ポドサイトの空胞化を Internal Study Group (ISGFN) によるスコアリングシステムによって定量的に評価した。臨床症状については FASTEX でスコア化した。【結果】該当症例は全部で 12 例 (男 7 名、女 5 名)、うち 7 例 (発端者 3 名を含む) に α ガラクトシダーゼ遺伝子変異を認めた。尿中マルベリー小体陽性 6 例に対し腎生検を施行し、すべての症例で糸球体上皮細胞の空胞変性を認めた。マルベリー小体数は平均 16.04 (4.2-51)、ポドサイトスコアは平均 1.8 (1.6-2.1)、FASTEX スコアは平均 181 (40-500) であった。マルベリー小体数とポドサイトスコアの相関関係は 0.69、マルベリー小体数と FASTEX スコアは 0.96 と強い正の相関を認めた。【考察】尿中マルベリー小体は糸球体上皮細胞に由来する可能性が示され、全身症状との関連が示唆された。

P-337

多発性嚢胞腎への遺伝子転写制御薬としてのGSK3βに対するPIポリアミドの開発

日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科

馬場 晴志郎, 福田 昇, 大野 迪子, 常見 明子, 阿部 雅紀

【目的】多発性嚢胞腎において、cAMP依存性の嚢胞形成にはGSK3βが関与し、転写因子CREBを介した悪循環が存在すること明らかとなってきた。今回我々は多発性嚢胞腎に対する新規治療薬開発を目指し、マウスGSK3βに対するPIポリアミドを分子設計・合成し、マウス集合管M1細胞での効果を検討した。【方法】マウスGSK3βのCREB結合部位に対するPIポリアミドを分子設計・合成し、ゲルシフトアッセイでターゲット配列への結合を確認した。M1細胞にdDAVP・フォスコリンを投与し、cAMP濃度、GSK3β mRNAを測定し、PIポリアミドの効果を検討した。PKD1ノックダウンM1細胞でのフォスコリン投与時の細胞増殖能を測定しPIポリアミドの作用を検討した。M1細胞およびPKD1ノックダウンM1細胞をMatrigelで培養し、嚢胞形成能とPIポリアミドの効果を検討した。【結果】M1細胞において、dDAVP、フォスコリン刺激でcAMPは有意に上昇した。フォスコリン刺激によるGSK3β mRNA上昇をPIポリアミドは有意に抑制した。またPIポリアミドは、PKD1ノックダウンM1細胞において、フォスコリン刺激による細胞増殖能増加と嚢胞径拡大を有意に抑制した。【結論】マウスGSK3βのCREB結合領域に対するPIポリアミドは、多発性嚢胞腎に対する新規遺伝子治療薬としての可能性を持つと考えられた。

P-338

当院における常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者早期発見を目指した家族介入の試み

岐阜市民病院腎臓内科

木村 行宏, 河村 涼花, 久納 美蓉子, 高橋 浩毅

ADPKDの嚢胞増大・進行抑制を目的とし、2014年よりトルバプタン療法が保険適用されている。当院では2018年9月に県内初となる嚢胞腎外来を設立、自治体広報誌・病誌連携誌に専門外来開設の啓発を行った。専門外来は完全予約制とし、特に紹介初診時を重視し30分以上をかけて問診と疾患に対する説明を実施した。2019年末にはトルバプタン投与は8名、導入前経過観察は7名となった。患者の半数は専門外来開設後の紹介のため、家族歴なしと紹介された患者へも詳細な問診を行うことで疑わしい家族歴を確認できた。さらに連絡可能な血縁者の早期精査受診を勧め、新規に4名の患者を確認、うち2名はトルバプタン治療標準の一つとなる両側総腎容積750 mlを既に超えており、治療へ向け精査中である。新規発見された血縁者はいずれもトルバプタン投与患者の子であり、初診時年齢は30歳以下と若く、結婚・出産・就職などの時期と重なっている。治療については十分に情報を提供し、遺伝カウンセリング受診勧奨を行い、本人の生活を考慮し慎重に導入する必要がある。今後もADPKD患者の早期発見と治療に努めるため、院内他科・かかりつけ医だけでなく、人間ドックの実施医療機関や保健師なども連携して専門外来受診の啓発を進めていく計画である。

P-339

ADPKD患者におけるトルバプタン投与後の尿浸透圧変化と腎予後についての検討

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²東京女子医科大学血液浄化療法科秋久 太良¹, 片岡 浩史¹, 真壁 志帆¹, 眞部 俊¹, 佐藤 尚代¹, 土谷 健², 望月 俊雄¹, 新田 孝作¹

【目的】常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者におけるトルバプタン投与後の尿浸透圧変化と腎予後との関連を検討する。【方法】対象は当院にて2014年9月から2018年9月までにトルバプタン治療を開始し、内服期間が6か月以上のADPKD患者81名、トルバプタン投与開始1ヶ月後から最終観察期間までの腎機能(eGFR)低下率について多変量重回帰分析による統計解析を行った。【結果】男性44名、女性37名、患者追跡期間は2.11年、投与開始時の年齢は41歳、eGFR 44.2 mL/min/1.73 m² (いずれも中央値)、CKDステージG1-G2: 29名、G3: 33名、G4-5: 19名、トルバプタン内服直前(入院時)の尿浸透圧は360 mOsm/kg・H₂O、入院夕方の尿浸透圧は97 mOsm/kg・H₂O、1回目と2回目の尿浸透圧の変化率は-70%だった。(いずれも中央値)。多変量重回帰分析ではトルバプタン開始1ヶ月から腎機能低下率は尿浸透圧変化率と有意に関連していた。(p=0.02599)【結論】ADPKD患者におけるトルバプタン投与後の尿浸透圧変化は腎予後に影響することが示唆された。

P-340

多発性嚢胞腎における当院のトルバプタン使用成績並びに患者アンケートに関する検討

¹岐阜大学附属病院腎臓内科・第二内科, ²岐阜県総合医療センター, ³朝日大学附属病院大城 夢乃¹, 内藤 順子¹, 吉田 学郎¹, 金森 寛充¹, 大野 康¹, 大倉 宏之¹, 村田 一知朗², 大橋 宏重³

【方法】当院でトルバプタンを導入したADPKD患者12名に対して投与前後の推定糸球体濾過量(eGFR)の推移を検討した。また2019年に当院を含む3施設で服用に関するアンケート調査を行い、期待度(1~10点)、不安度(1~10点)を点数化し計20名からの回答を評価した。【結果】トルバプタン投与前後の半年間では投与によりeGFR低下の進行が緩やかになる傾向にあったが有意差は認められなかった。ただしCKD3b期以上の進行例ではeGFRの変化量は有意に減少を認めた。アンケート調査では投与前の投薬に対する期待度は10点満点の評価で平均で7点であり、不安度は4点であった。服用開始後の投薬に対する満足度については8割以上が5点以上の満足度との回答であった。服用後の予期せぬ問題は頻尿、大量の飲水、脱水による立ちくらみ、夜間尿量増加に伴う睡眠不足等が挙げられた。【考察】CKD3b期以上ではeGFR低下速度の抑制が示されたが全体では有意差を認めず、原因としては内服に伴う脱水傾向による腎機能の低下や観察期間の短さ等が考えられた。アンケートでは予想以上に飲水やトイレの負担があり、服薬向上のため事前に十分な説明が必要である。

P-341

常染色体優性多発性嚢胞腎におけるトルバプタンの腎機能保持に関する有用性についての検証

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

林 綾乃, 麻生 芽亜, 小倉 早奈恵, 櫻木 実, 森田 元, 垣田 浩子, 遠藤 知美, 鈴木 洋行, 塚本 達雄

【目的】トルバプタン使用による多発性嚢胞腎患者の腎機能低下速度を他の腎疾患の腎機能低下速度と比較することにより、その有用性を調べることを目的とする。【方法】2008/4/1~2019/12/31の間に当院に通院歴が3~11年、通院間隔が半年以内の患者を対象とした。腎硬化症(44名)・糖尿病性腎臓病(51名)・IgA腎症(52名)を抽出し、多発性嚢胞腎(46名、うちサマスカ使用12名)の患者を対象とし腎機能低下速度を後ろ向きに解析した。腎硬化症・糖尿病性腎臓病は臨床診断、IgA腎症は腎生検で確認。常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)はCTでの診断を根拠とした。トルバプタン使用平均期間は25.8ヶ月、平均使用量は71.9 mgであった。【結果】各疾患における腎機能低下速度は-0.39(腎硬化症)/-3.43(糖尿病性腎臓病)/0.63(IgA腎症)/-1.62(多発性嚢胞腎) mL/min/1.73 m²であった(p<0.05)。ADPKDにおいてトルバプタン使用者での使用前後の腎機能低下速度は-2.41→-0.44 mL/min/1.73 m²と腎硬化症と同程度まで腎機能低下速度抑制が示された(p<0.05)。【結論】ADPKDにおけるトルバプタン使用は腎機能低下速度を腎硬化症と同程度まで抑制する可能性があることが示唆され、さらなる追跡が必要である。

P-342

当院における多発性嚢胞腎の治療計画

名古屋市立東部医療センター

友斉 達也, 水谷 南美

当院で多発性嚢胞腎の患者の診療を始めて6年ほどが経過しているが、10例ほどの適応症例のほぼ全員がトルバプタン120 mgまでの最大容量を実現できている。1例は腎機能悪化進行のため中止した例があるがまだ血液透析開始となった例は1例もなく、1例は腎移植に移行した。治療を始めるときには、CT画像で専用のソフトウェアを用いたトレース法での放射線技師による両腎体積の算出、その後身長、腎機能に応じた腎予後の推定をグラフにて行い、増大速度や年齢を判断して適切にトルバプタンの症例を選んで使用している。中にはSAHを発症し、一時的な原因不明の肝障害を起こしたが肝機能は安定しトルバプタンを再開した若年女性症例も含まれる。トルバプタンを使用開始するための入院プロトコルは当院では2泊3日で行っている。外来で30 mgから1か月に30 mgずつ120 mgまで増量しているが、ほとんどの他院での症例は外来へ移行した後も60 または90 mgで容量が止まっていることが多いと思われる。もし120 mgが実現すれば患者のQOLや副作用の頻度がどうなるのか、腎機能がどの程度保たれているのか、患者のアウトカムにどのように良い影響を与えているのか当院での治療報告を行う。

P-343

ADPKD 遺伝子変異別にみた総腎容量に対するトルバプタンの効果

¹久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門, ²久留米大学医学部法医学講座
森山 智文¹, 中山 陽介¹, 副島 美貴子², 甲斐田 裕介¹, 柴田 了¹, 神田 芳郎², 深水 圭¹

【背景】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタン (TV) の効果を PKD 遺伝子変異別に検討した報告は少ない。【対象】当科で TV を導入した 46 例中, PKD1/PKD2 変異の解析を行った 25 例を対象とした (男性 13 例, TV 開始時の平均年齢 51±12 歳)。平均観察期間は 28±16 か月で 16 例 (64%) に ADPKD の家族歴を有していた。【方法】Sanger 法と次世代シーケンサーを用いて PKD1・PKD2 の遺伝子解析を行った。PKD1 truncating 変異群 (A 群: 10 例), PKD1 non-truncating 変異群 (B 群: 5 例), PKD2 変異群 (C 群: 6 例), PKD1・2 の変異の有無が明らかでない群 (D 群: 4 例) における TV 内服前後の総腎容量 (TKV) 変化率/年 (%TKV/年) を比較した。【結果】各群 (A/B/C/D) において, TV 開始前の TKV (1975±900/2410±958/2097±1404/1381±397) と %TKV/年 (14.6±9.2/20.1±7.6/10.7±7.5/16.2±1.9) において 4 群間に有意な差はなかった。%TKV/年は TV 開始前と開始 1 年後で有意に改善した (P 値: <0.01/<0.01/0.03/0.03)。【考察】TV は PKD 遺伝子変異の有無に関わらず %TKV 進展を抑制しており, 遺伝子変異が同定されなかった嚢胞性腎疾患にも TKV 進展の抑制に有効である可能性が示唆された。【結語】PKD 遺伝子変異の有無に関わらず, 臨床の上 ADPKD と診断した症例に対する TV 治療は TKV 増大抑制に有効である。

P-344

常染色体優性多発性嚢胞腎におけるトルバプタンによる肝障害についての検討

¹大分赤十字病院腎臓内科, ²大分赤十字病院肝胆膵内科, ³大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
内田 英司¹, 山口 奈保美¹, 大野 絵梨¹, 金田 幸司¹, 成田 竜一², 福長 直也³, 柴田 洋孝³

【目的】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタン治療において, 肝機能障害にて治療を中断せざるを得ないことがあり問題となる。肝障害をきたす症例の特徴を探った。【方法】2015 年 3 月～2019 年 10 月に, 当院にてトルバプタン治療を行った ADPKD 20 例で, 投与量, 肝機能障害の発生頻度や肝容積などについて検討を行った。トランスアミナーゼが正常上限の 2 倍以上を肝機能障害と定義し, 肝容積の算出には SYNAPSE VINCENT を用いた。【結果】15% の 3 例に肝障害を認め, 導入から肝障害出現までは 3 週～4 か月で, いずれも 60 mg 内服であった。全例中止にて肝機能は改善したが, 正常化までに 3 週～2 か月を要した。肝障害群と正常群の肝嚢胞の程度や肝容積に有意差は認めなかったが, 肝障害群で肝容積は大きい傾向にあった。一例は肝生検を施行し, 門脈域および肝実質に軽度炎症細胞浸潤, 中心静脈に軽度壊死性変化を認め薬剤性肝障害として矛盾しない所見であった。【考察】ADPKD に対するトルバプタン治療で, 肝容積が大きい症例では肝障害を生じる可能性があり注意が必要である。

P-345

進行した腎障害を有する常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) に対するトルバプタンの治療効果に関する検討

筑波大学医学医療系腎臓内科
甲斐 平康, 田原 敬, 角田 亮也, 藤田 亜紀子, 金子 修三, 森戸 直記, 斎藤 知栄, 白井 丈一, 山縣 邦弘

【目的】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 治療薬であるトルバプタンは腎嚢胞容積の増大や腎機能低下の進行を抑制する目的に使用される。進行した腎障害を有する患者に対しては REPRISSE 試験において効果が報告されたが, 同試験は eGFR 25-65 ml/min/1.73 m² を対象とし CKD 重症度分類 GFR 区分 G4 の一部しか含まれていない。そこで G3b-G4 を対象にトルバプタンの治療効果を検討することを目的とした。【方法】トルバプタン治療中の ADPKD で G3b-G4 で開始前後 1 年以上経過観察可能であった 17 例 (平均観察期間 2.4 年, G3b 7 例) の臨床パラメータを検討した。【結果】治療開始前後の eGFR 悪化速度は G3b (-5.2±3.3 vs -4.3±1.5, p=0.23), G4 (-6.3±1.9 vs -3.6±1.3, p<0.01), G3b+G4 (-5.8±2.0 vs -3.9±1.4, p<0.01) であった。腎容積 (ml/m) 1050±373 vs 1087±385, p=0.11, 年間腎容積増大率 (%) は 14.8±9.1 vs 4.8±8.3, p<0.01 であった。30% 以上の腎機能抑制効果の見られた群 (11 例) と見られなかった群にて腎容積, 年間増大速度を比較したが有意差はなかった。【考察および結論】進行した腎機能低下を呈する症例においてもトルバプタンの効果は期待される。効果の差が生じる原因について腎容積や増大速度のみでなくさらなる検討が必要である。

P-346

実臨床におけるトルバプタンの—SLOW ADPKD study—に関する中間解析結果

¹東京女子医科大学腎臓内科, ²順天堂大学大学院医学研究科遺伝子疾患先端情報学講座, ³大塚製薬株式会社
望月 俊雄¹, 武藤 智², 三宅 正晃³, 伊吹 竜樹³, 相原 美紀³, 福田 泰彦³

【目的】実臨床での ADPKD 患者に対するトルバプタン (TLV) の有効性と安全性を検討する。【方法】多施設共同・観察研究【結果】2019 年 5 月時点で調査票を回収した 1725 例のうち治験からの継続患者を除いた 1630 例を解析対象とした。投与開始時の平均両側腎容積は 2074 mL, 平均投与期間は 688.7 日であった。TLV 投与前後の解析から, 投与後の腎容積年間増加率の減少ならびに eGFR 年間変化量の低下率の減少が認められた。本調査期間における肝障害発現例の 32% は投与開始後 3 か月以内で認められ, 62% は 3～15 か月で認められた。これまでも同様に, 投与中は少なくとも月 1 回の肝機能検査を実施し, 異常が認められた場合は投与を直ちに中止することを引き続き徹底することが重要である。

P-347

栃木県北部地域における ADPKD 診療の現状

国際医療福祉大学病院
葛西 貴広, 富永 喜寛, 山木 謙太郎, 向井 秀幸, 鷺田 直輝

【背景】ADPKD は常染色体優性形式で遺伝する嚢胞性の疾患である。生涯で約 50% の患者が腎不全に至るとされており, 治療にはトルバプタンが用いられる。今回栃木県北部地域における ADPKD 診療の現状を報告し, 今後の課題について考察する。【方法】当院では 2018 年 10 月から ADPKD 診療を開始した。診療開始後から現在 22 名の患者に対し外来で診療を行っており, その内 10 名にトルバプタンによる治療を行なっている。それぞれの患者において, 治療開始から現在までの腎機能の推移, 忍容性に関して評価を行なった。【結果】10 名の患者で, 予測式におけるトルバプタン非内服時における腎機能低下の推移と比較して, 8 名に予後改善効果を認めた。また, 忍容性はいずれの患者でも良好な結果であった。【考察】現在当院では治療開始より 1 年半経過したが, 効果を評価するには期間が短いと考えられるため, 今後さらに診療を続け, 経過を報告する。また, 人口から予想される患者数と比較して当院外来通院患者数は 4 割となっており, 今後さらなる啓蒙活動が必要と考えられる。

P-348

隕石学的技術を応用した二次元マッピング法による腎結石の構造解析

¹名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野, ²METEOR PROJECT
田中 勇太朗¹, 岡田 淳志¹, 丸山 美帆子², 田口 和巳¹, 浜本 周造¹, 森 勇介², 郡 健二郎¹, 安井 孝周¹

【背景】腎結石は, 90% 以上を占める無機成分と数%の有機成分から構成されている。その形成過程において無機成分と有機成分の相互作用については未だ解明されていない。本研究は, 隕石学的技術を応用した二次元マッピング法を用いて, 腎結石内の無機成分・有機成分の分布・構造の関係性を見出すことである。【対象と方法】10 サンプルの腎結石から薄片を作製し, 偏光顕微鏡, フーリエ変換赤外分光分析で無機成分 (一水和物 (COM), 二水和物 (COD)) を同定した。さらに蛍光免疫染色で有機成分 (osteopontin (OPN), renal prothrombin fragment 1 (RPTF1), calgranulin A (Cal A)) の局在を同定した。【結果】結石中心部を構成する顆粒状 COM 結晶とモザイク状 COM 結晶では, OPN, RPTF1 は結晶内部に, Cal A は結晶粒界に分布していた。辺縁部を構成する層構造 COM 結晶と菱形 COD 結晶では, OPN, RPTF1 は数 μm 均一な周期で, Cal A は不均一な周期で層状に分布していた。【結論】腎結石を構成する無機成分と有機成分の分布・構造には規則性があることを見出した。さらに, 有機成分の局在の違いから, 無機成分に対する作用機序が異なると考えられた。

P-349

年齢に着目した抑肝散による低カリウム血症の危険因子に関する後ろ向きコホート研究

¹東京女子医科大学東医療センター薬剤部, ²大阪薬科大学臨床薬学教育研究センター
平井 利典¹, 山賀 亮祐¹, 慶 元箕¹, 細畑 圭子², 伊東 俊雅¹

【背景】低K血症は抑肝散の副作用として知られており、高齢者においてしばしば認められるが、年齢と抑肝散の低K血症の関係は十分に検証されていない。本研究は抑肝散の低K血症と年齢の関係について検討を行った。【方法】東京女子医科大学東医療センターで2015年6月から2019年5月の間に抑肝散製剤(抑肝散及び抑肝散加陳皮半夏)を開始した症例を対象に後ろ向きコホート研究を実施した。血清K値 <3.0 mEq/Lを低K血症と定義し、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて抑肝散の低K血症の危険因子を検討した。【結果】対象患者678例のうち、年齢の中央値(IQR)は78歳(69-84)、抑肝散の低K血症は68例(10.0%)であった。多変量Cox比例ハザードモデルにより年齢(HR=1.013, 95% CI: 1.006-1.020, $p<0.001$)、認知症(HR=0.497, 95% CI: 0.360-0.686, $p<0.001$)、血清Alb値(HR=0.752, 95% CI: 0.668-0.848, $p<0.001$)、抑肝散 ≥ 7.5 g/day (HR=1.453, 95% CI: 1.143-1.847, $p=0.002$)が抑肝散の低K血症の危険因子であった。年齢のカットオフ値を探索的に検討したところ、年齢 >75 歳または年齢 >80 歳が危険因子であった。【結論】年齢、認知症、血清Alb値、抑肝散 ≥ 7.5 g/dayは抑肝散の低K血症の危険因子であった。特に、年齢 >75 歳は抑肝散の低K血症のハイリスク群であることが示された。

P-350

AQP11欠損マウスの消化管 phenotype の検討

明治薬科大学薬学科

小澤 咲子, 田中 靖子, 石橋 賢一

【背景】消化管には多くのアクアポリン(AQP)が発現しているが欠損マウスでも異常はないが、病態によるAQPの発現変化が報告されている。AQP11の消化管での役割を明らかにするために、AQP11局在と、AQP11欠損マウスのphenotypeと他のAQPの発現変化を検討した。【方法】野生型マウスとAQP11欠損マウスの消化管を食道から直腸に分けて摘出し、AQP3, 7, 11のRNAとタンパク発現量、免疫組織染色による発現部位を比較検討した。【結果】AQP11は小腸と盲腸で発現が多かった。組織染色ではAQP11は消化管全体に上皮細胞管腔側に、AQP3とAQP7は基底膜側にみられた。AQP11欠損マウスでは、多嚢胞腎による腎不全がおきる前の生後12日でも体重4.8 g vs. 7.8 gと成長低下がみられた。小腸上皮細胞の細胞質に小空胞が多数見られ、吸収障害によることが示唆された。また野生型マウスと比較して他のAQPはRNA、タンパクともに発現量が増加し、特にAQP3は小腸で発現が増加した。【考察】AQP11欠損による細胞障害やグリセリン輸送低下で栄養障害・成長障害がおきた可能性が考えられる(AQP3増加はそれを代償?)。一方、AQP11はH2O2も輸送するので、腸内細菌で産生された活性酸素による細胞障害の可能性もあり、今後、炎症性消化管疾患モデルマウスを用いた検討が望まれる。

P-351

イヌの正常およびFanconi症候群腎におけるaquaporinsの発現パターンの解析

¹宮崎大学獣医薬理学研究室, ²宮崎大学獣医病理学研究室, ³群馬大学学生体構造学講座, ⁴東京大学獣医病理学研究室
谷口 仁基¹, 園田 紘子¹, 平井 卓哉², 松崎 利行³, 内田 和幸⁴, 池田 正浩¹

aquaporin (AQP) は、水やグリセロールなどの小分子の物質輸送を促進する膜貫通タンパク質である。哺乳類の腎では、AQP1, 2, 3が水の再吸収において重要な役割を果たしている。また、Fanconi症候群は腎近位尿細管の機能障害により、グルコースや重炭酸塩などが尿中へ過度に喪失する疾患である。これまでにイヌの正常およびFanconi症候群腎におけるAQPの発現を総括的に解析した報告はない。そこで本研究では、イヌの正常および1例ではあるがFanconi症候群腎におけるAQP1, 2, 3の発現パターンについて免疫組織化学解析を実施した。イヌの正常腎におけるAQP1発現は主に近位尿細管上皮細胞の刷子縁、AQP2発現は主に集合管主細胞の管腔側膜、AQP3発現は主に集合管主細胞の基底側膜で観察された。Fanconi症候群腎の腎皮質におけるAQP1, 2, 3それぞれの発現面積は正常腎と比較して、15%, 59%, 75%, 腎髄質外帯では、73%, 59%, 56%, 腎髄質内帯では、72%, 20%, 31%で、腎皮質におけるAQP1陽性細胞数の著しい減少が観察された。以上の結果は、イヌの正常腎およびヒトを含めたFanconi症候群腎におけるAQP1, 2, 3の発現パターンを解析した最初の報告である。

P-352

ICUでの浸透圧利尿による高Na血症の頻度の検討

浜松医科大学第一内科

佐藤 太一, 青木 太郎, 田代 傑, 後藤 大樹, 松山 貴司, 永田 総一郎, 内藤 善隆, 石垣 さやか, 磯部 伸介, 大橋 温, 加藤 明彦, 安田 日出夫

【目的】重症患者での高Na血症の原因はNa過剰や自由水不足が多いが、尿素による浸透圧利尿が寄与する場合がある。目的は高Na血症を呈するICU患者で尿素による浸透圧利尿が起きている症例の頻度を明らかにする。【方法】2017年4月1日から2019年3月31日の間に、当院ICU入室中にNa ≥ 150 mEq/Lの高Na血症を呈した成人患者を対象とし、畜尿にて尿中尿素窒素 ≥ 600 mOsm/日を尿素による浸透圧利尿と定義した。【結果】高Na血症を呈した63人中、尿素による浸透圧利尿を認めた患者は11人(17.4%)であった。【考察・結語】高Na血症を呈するICU患者では、17.4%に尿素による浸透圧利尿を認め、過去の報告より頻度が多かった。尿素による浸透圧利尿を認める症例ではより積極的な自由水の補充が必要であり、病態を認識することが重要である。

P-353

エテルカルセチド(EC)の投与量に関する臨床研究

¹苫小牧日翔病院泌尿器科, ²苫小牧日翔病院外科

坂本 和也, 飯田 潤一², 松久 忠史², 榊田 隆久², 熊谷 文昭²

【目的】SHPTにEC等のCaSR作用薬使用が増加しているが、低カルシウム血症で治療中止例を予防するためにECの投与方法を後ろ向き解析で検討した。【対象と方法】SHPT患者43名に対して、ECを透析終了時に週3回2.5または5.0 mg 静注で開始して48週後に評価した。【結果】男女比は30:13で、平均年齢は59.3 \pm 12.4歳、平均透析期間は8.5 \pm 5.6年、原疾患はDMN 14例、RS 9例、CGN 7例、その他13例だった。シナカルセト既使用例は11例、新鮮例は32例で、EC1回開始量が2.5 mgは18例、5.0 mgは25例であった。intactPTH濃度は投与前423.2 \pm 132.0 pg/mLで投与1ヶ月後より有意に低下して48週後に125.4 \pm 56.4 pg/mLまで低下した。補正カルシウム濃度は投与前9.5 \pm 0.8 mg/dLで28週後まで有意に低下したが、その後は上昇して48週後は9.3 \pm 0.6 mg/dLだった。血清リン濃度、Hb濃度、VDR投与量、ESA投与量には有意な変化を認めなかった。また、低カルシウム血症で2例、PTH濃度の急低下で2例の計4例においてECを中止したが、いずれも新鮮例かつ5.0 mg 開始例であった。【結語】ECは有効かつ安全な薬剤であるが、急速な低カルシウム血症を予防するためには1回投与量を2.5 mg から開始した方がより安全と考える。

P-354

慢性腎臓病患者における骨微細構造の劣化: HR-pQCTによる骨微細構造解析

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学病院整形外科

辻 清和¹, 北村 峰昭¹, 横田 和明², 千葉 恒², 尾崎 誠², 西野 友哉¹

【目的】慢性腎臓病(CKD)は、骨折の高いリスク因子であり、骨密度だけではなく骨質の低下が関与していると考えられている。HR-pQCTは高い解像度を有する四肢用の定量的CTであり、今回CKD患者の骨微細構造の劣化の特徴をHR-pQCTを用いて解析した。【方法】対象はCKD (stage G4, 5, 透析導入期)の男性患者40例。HR-pQCTを用いて橈骨と脛骨を撮影し、皮質骨と海綿骨の微細構造を解析した。【結果】保存期腎不全(66.5 \pm 9.9歳)25症例と透析導入期(61.1 \pm 13.9歳)15症例を比較したところ、それぞれ脛骨皮質骨の骨厚は1.45, 1.18 mm、脛骨海綿骨の骨密度は173, 122 mg/cm³、骨梁体積密度は0.26, 0.18%、骨梁幅は0.26, 0.24 mmであり、透析導入期において有意に低値だった($p<0.01$)。脛骨皮質骨の骨密度と多孔性、脛骨海綿骨の骨梁数は有意差を認めなかった。また、橈骨においては有意差を認めなかった。【結論】保存期腎不全と比較して透析導入期では脛骨皮質骨の骨厚、脛骨海綿骨の骨厚と骨密度が低下し、骨強度が低下した状態であることが示唆された。

P-355

骨粗鬆症合併血液透析患者におけるイバンドロネートの骨密度ならびに骨代謝関連因子に与える影響

¹社会医療法人景岳会南大阪病院内科, ²和田内科整形外科
久米田 靖郎¹, 和田 憲嗣², 宮本 祥子¹, 中野 雅信¹, 広田 知依¹, 濱井 智恵¹, 増本 晃治¹, 濱崎 健司¹, 澤 絢¹, 川口 祐司¹

【背景】透析患者にビスホスホネート製剤を投与し、骨密度が上昇した報告があるが骨代謝に対する有用性を検討した報告はみられない。今回血液透析患者にイバンドロネートを投与し、骨密度ならびに骨代謝関連因子に与える影響を検討した。【対象と方法】通院中の血液透析患者 32 名。DXA にて大腿骨頸部骨密度 YAM 値 70% 未満の患者にイバンドロネートを投与し、骨代謝関連因子である血清 P, Ca, Alb, int-PTH 値、大腿骨頸部と腰椎骨密度、BAP, TRACP5b を測定した。【結果】大腿骨頸部骨密度は 6 か月後までは横ばいで推移、12 ヶ月後には有意差は認めなかったが軽度低下傾向となった。腰椎骨密度は 6 ヶ月後、12 ヶ月後と低下することなく横ばいで推移した。TRACP5b は投与 3 ヶ月目から有意に低下、以後 12 ヶ月後に至るまで低下した。BAP は 6 か月後までは有意ではなかったが低下傾向を示し、6 か月以降は有意に低下し横ばいで推移した。【結論】血液透析患者にイバンドロネートを投与した。骨密度への有意な効果は認められなかったが、骨吸収、骨形成マーカーが共に有意に低下、特に骨吸収マーカーの低下が強く認められ、骨吸収が強く抑制されていた。

P-356

A cross-sectional study on the prevalence of constipation and history of bone fracture and cardiovascular diseases in patients with CKD : Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study

¹Department of Medicine and Clinical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan, ²Department of Nephrology, Nara Medical University, Nara, Japan
Shunsuke Yamada¹, Shigeru Tanaka¹, Hokuto Arase¹, Kazuhiko Tsuruya², Toshiaki Nakano¹, Takanari Kitazono¹

Background : Bone fracture, cardiovascular diseases (CVDs), and constipation are highly prevalent in patients with CKD. Constipation induces dysbiosis and increases production of uremic toxins, which ultimately cause bone fragility and accelerate cardiovascular damage. However, few studies have examined the link among bone fracture, CVDs, and constipation in CKD population. Methods : We examined 3138 patients with CKD stages G1-5 who were registered in the Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study, a prospective, observational cohort study of pre-dialysis CKD patients. Using the baseline dataset of the FKR Study, the prevalence of history of bone fracture and CVDs and constipation as defined by laxative use were examined in each CKD stage. The association between the prevalence of history of bone fracture and CVDs and constipation were also examined by multivariable-adjusted logistic regression analysis. Results : As CKD stage progressed, the prevalence of history of bone fracture and CVDs and laxative use significantly increased. After adjustment for potential confounding factors including age, sex, diabetes mellitus, history of steroid treatment, body mass index, serum levels of C-reactive protein and albumin, estimated glomerular filtration rate etc, patients treated with laxatives showed an increased odds ratio for the prevalence of bone fracture and CVDs history : odds ratio (95% confidence interval), 1.80 (1.22-2.67) and 1.60 (1.29-1.98), respectively. Conclusion : Constipation may have a biological link with bone fracture and CVDs in CKD population.

P-357

Hyperoside ameliorates renal tubular epithelial cells ageing induced by D-galactose via regulating m⁶A modification of TFEB mRNA

¹Nephrology Division, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China, ²Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China
Buhui Liu¹, Wei Sun¹, Yigang Wan²

The kidney is a typical organ that undergoes age-related tissue injury. Hyperoside (HYP), a component of *Abelmoschus manihot*, is reported to be useful for preventing premature ageing induced by D-galactose (D-gal). N⁶-methyladenosine (m⁶A) mRNA modification plays a critical role in transcription factor EB (TFEB) discovered as a master regulator of autophagic function. We aimed to determine whether HYP alleviates D-gal-induced renal ageing by targeting autophagic activity and m⁶A modification of TFEB mRNA, compared to vitamin E (VE). Renal proximal tubular epithelial cells of rats (NRK-52E cells) were divided into the normal, the D-gal model, the low dose of HYP, the high dose of HYP and the VE groups, and treated by the different measures. Then effects of D-gal, HYP and VE on the mRNA levels of m⁶A and TFEB : the ageing-related protein expression levels of Klotho, P27, P16, IL-1, TGF- β and MCP-1 ; SA- β -gal staining and LC3 Lentiviral transfection in NRK-52E cells were detected. D-gal induced the high mRNA levels of m⁶A and low mRNA levels of TFEB, and caused ageing. The co-treatment of HYP and D-gal ameliorated the ageing-related protein expression levels and LC3 protein expression, and decreased the mRNA level of m⁶A and increased the TFEB level. The VE group has the similar changes as HYP at the high dose. HYP and VE could improve D-gal-induced renal tubular cellular ageing by reducing autophagic activity and decreasing m⁶A modification of TFEB mRNA. The findings provide more accurate information about a clinical value of HYP in the improvement of renal aging.

P-358

SGLT inhibitor-induced excretion of sphingomyelin via urine in Western diet-fed mice

¹Department of Biomedical Molecular Sciences, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan, ²Division of Electron microscopy, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan, ³Center for Joint Research Facilities Support, Fujita Health University, Aichi, Japan, ⁴Department of Occupational Therapy, Health Science University, Yamaguchi, Japan, ⁵Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan, ⁶Department of Anatomy, Division of Histology and Cell Biology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan
Sei Saitoh¹, Takashi Takaki², Kazuki Nakajima³, Satoshi Shimo⁴, Naotake Tsuboi⁵, Kazuo Takahashi¹, Nobuhiko Ohno⁶

Obesity reportedly injures renal tissue via the excessive accumulation of sphingolipids such as sphingomyelin and ceramide. On cholesterol-rich Western diets, C57BL/6J mice show proximal tubular injury by concentric membrane layer structures (multilamellar bodies) that cause autophagosome dysfunction. However, the components of these multilamellar bodies and how sodium-glucose transporter (SGLT) inhibitors affect renal injury remain unclear. Using scanning transmission electron microscopy with energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX), we examined multilamellar bodies-primarily the S2 segment in the proximal tubular epithelium-of Western diet-induced obese C57BL/6J mice. EDX mapping showed accumulation of the P element. After SGLT inhibitor (phlorizin) administration, multilamellar bodies were nearly eliminated from the S2 segment. Next, we investigated the components of the multilamellar bodies using Raman microscopy. Autophagosomes accumulated phospholipids mainly as sphingomyelin with the consumption of a Western diet. Finally, using liquid chromatography mass spectrometry, we found that SGLT inhibitors induced high sphingomyelin excretion. SGLT inhibitors induced the urinary excretion of sphingomyelin in Western diet-induced obese mice : thus, their use might ameliorate proximal tubular injury to eliminate autophagosome accumulation and change sphingolipid metabolism in obesity.

P-359

PKA 活性化薬は高脂肪食負荷マウスにおいて熱産生を亢進し体重増加を抑制する

東京医科歯科大学腎臓内科

藤木 珠美, 安藤 史顕, 萬代 新太郎, 磯部 清志, 須佐 紘一郎, 森 崇寧, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一

Protein kinase A (PKA) の活性は cAMP だけでなく、A kinase anchoring proteins (AKAPs) によっても制御されている。当教室は AKAPs-PKA 結合阻害薬が腎臓で PKA を活性化し、抗利尿作用を発揮することを発見した。今回、腎臓では PKA 活性化効果に乏しかった化合物の他臓器での効果を検証したところ、化合物 X がマウス由来褐色脂肪細胞で PKA を活性化した。脂肪には主にエネルギーを貯蔵する白色脂肪とエネルギー消費を亢進する褐色脂肪がある。褐色脂肪は寒冷刺激やカテコラミン刺激により活性化され、PKA を介して Uncoupling protein-1 (UCP-1) の発現を増加させ、non-shivering thermogenesis を引き起こしてエネルギーを消費する。褐色脂肪を活性化させると肥満になりにくくインスリン抵抗性を改善させることが知られており、肥満症治療薬の標的となっている。化合物 X は褐色脂肪細胞において UCP-1 の発現を誘導し、高脂肪食負荷マウスで熱産生の亢進および白色脂肪の褐色脂肪様化を認め体重増加を抑制した。肥満は糖尿病や慢性腎臓病など様々な疾患の危険因子であるが、汎用可能な治療薬はないが、本研究により PKA の活性化は肥満症治療の有用な標的であり、PKA 活性化薬の化合物 X が有望な肥満症治療薬となる可能性が示された。

P-360

簡易末梢血流動態解析器の有効性

仙台白百合女子大学

佐々木 裕子, 伊藤 理華子, 河原 克雅

ヨガ講習受講前後の健康な若い女性の示指血流脈波を測定し、末梢血液循環測定 (いわゆる血管年齢) の二次評価値 (心拍出速度、血管弾性、血行動態) を解析した。方法 : 解析/測定対象 : 12 名/15 名 (平均年齢 : 21 歳)。身体的・精神的ストレス (ヨガ) が、前記身体評価値に与える影響を調べた。機器 : BodyChecker-neo (東京医研)。統計解析 : Student's t-test。結果 : ヨガ講習前 (安静時, コントロール (C)) とヨガ講習後の測定結果 (Yo) を比較した。心拍数 : 65.7 (Yo) vs. 70.9 回/分 (C), P=0.0083 ; 心拍出強度 (無名数) : 32.9 vs. 29.3, P=0.016 ; 血管弾性 (同) : 30.0 vs. 22.8, P=0.007 ; 血行動態 (同) : 15.4 vs. 15.8, n.s.。考察 : ヨガ受講後の心拍数は、リラクゼーション効果により有意に低下した。一方、拍出強度と血管弾性度 (血管壁因子) は有意に増加したが、血行動態 (血流因子) に有意な変化は認められなかった。これらの結果は、ヨガ受講による精神的リラクゼーション効果 (副交感神経優位) と軽い身体運動による交感神経興奮が影響したためと考えられる。しかし、ストレス測定値 (アルゴリズム解析の計算値) の前後値は、副交感神経活動の増加 (2 名), 低下 (4 名), 変化なし (6 名) だった。結論 : 簡易末梢血流動態解析器のアルゴリズムは、身体測定値においては信頼できる結果が得られたが、ストレス測定値とは対応しなかった。

P-361

HPRT 高活性 XOR 低活性 Uox ノックアウトマウスの作出

¹帝京大学薬学部人体機能形態学, ²帝京大学内科
細山田 真¹, 富岡 直子¹, 柴田 茂², 内田 俊也²

【目的】ヒトのプリン代謝モデルであるウリカーゼノックアウト (UoxKO) マウスは、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) の低活性とキサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) の高活性により尿中尿酸排泄量がヒトの約25倍となって腎障害を呈する。尿中プリン排泄量低減を目的に HPRT 高活性 XOR 低活性 UoxKO マウス作出を試みた。【結果】HPRT 高活性 UoxKO マウスの尿中プリン/Cr (mol/mol) 排泄量比が約6~8であるの比べ、HPRT 高活性 XorKO-UoxKO マウスでは約3と半減するが、20週齢前後で腎不全死した。ヒト XOR 遺伝子プロモーターに XOR cDNA を結合した導入遺伝子を持つトランスジェニックマウス (XORTg) を作出して HPRT 高活性 XorKO-XORTg (XOR 低活性)-UoxKO マウスを得たが、尿中プリン/クレアチニン排泄量比は3前後と低下せず、尿中ヒポキサンチン・キサンチンは残存し、血漿 Cr 上昇を呈した。一部の HPRT 高活性 XorKO-UoxKO マウスの尿中に尿酸が検出され、腸内細菌由来の尿酸が腸管吸収を受けて尿中排泄されることから、ヒポキサンチン・キサンチンも腸管吸収されて尿中排泄される可能性を考え、低プリンの精製飼料に変更したところ、尿中プリン/Cr 排泄量比は約1.5と低減し、血漿 Cr 値も改善した。【結語】HPRT 高活性 XOR 低活性 UoxKO マウスは低プリン食下でヒトプリン代謝モデルとなりうる。

P-362

AT1R 結合タンパク質 ATRAP の結合タンパク質探索による分子機能解析

¹横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学, ²横浜市立大学医学部分子生物学
安部 えりこ¹, 浦井 広道¹, 山下 暁朗², 山地 孝広¹, 浦手 進吾¹, 田中 翔平¹, 鈴木 徹¹, 金口 翔¹, 小林 竜¹, 小豆島 健護¹, 戸谷 義幸¹, 田村 功¹

【背景】AT1 receptor (AT1R)-associated protein (ATRAP) は AT1R の Angiotensin II 受容後の細胞内インターナリゼーションを促進する。ATRAP は腎臓近位尿細管から遠位尿細管に発現し、遠位尿細管において AT1R の過剰活性化を抑制することで血圧を制御する (Kobayashi K, Kid Int. 2017)。最近、我々は ATRAP が、AT1R 非依存的に腎線維化抑制や長寿遺伝子 SIRT1 の発現制御に関わる新たな機能を有する可能性を報告した。 (Uneda K, JAHA, 2017, Yamaji T, Sci Rep, 2019)。この分子機序は全く分かっておらず、その解明は重要であると考えられる。そこで、今回 AT1R 非依存的な ATRAP の新機能に関わる分子の同定とその分子機序の解明を目的とし、ATRAP の新規結合タンパク質の探索を行った。【方法と結果】Flag-ATRAP をドキシサイクリン依存的に発現誘導するヒト胎児腎細胞 293 を樹立した。Flag-ATRAP 複合体を免疫沈降後、質量分析にて解析し、既報の ATRAP 結合分子 Cardiac Ca2+ -ATPase (SERCA2a) (Katharina M, Card. Res., 2016) を含む新規結合候補タンパクの同定に成功した。

P-363

加速型悪性高血圧のフェリチン上昇

NTT 東日本関東病院

古殿 孝高, 川村 万里子, 並河 明雄, 一色 玲, 高橋 絃子, 渋谷 祐子

【目的】加速型悪性高血圧 (MH) におけるフェリチン値 (F) について検討する。【方法】当院で 2005-2019 年度に慢性炎症性疾患、感染症、鉄欠乏性貧血、二次性高血圧を除外し、MH で F を測定した 9 症例 (年齢 52.6 ± 15 歳、男女比 5 : 4、血圧 246.7 ± 25/158.6 ± 21 mmHg) を対象とする。F の正常上限値である 250 ng/ml 以上 (F 上昇群) と未満 (F 正常群) の 2 群間で、入院時バイタル、BMI、血液・尿検査データを比較し F 上昇群の特徴を調べた。【結果】全体の F は 460 ± 304 mg/ml で、F 上昇群 6 例 (61.9 ± 24.9)、F 正常群 3 例 (141 ± 33) であった。2 群間比較で有意差がみられたデータは、UN (F 250 ng/ml 以上 76 ± 19 vs 未満 43 ± 7, p = 0.012)、Cr (同 7.4 ± 2.3 vs 3.1 ± 0.7, p = 0.007) であった。有意差はないが、F 上昇群では BMI (25.8 ± 5.2 vs 22.6 ± 2.2)、LDH (781 ± 347 vs 537 ± 205)、LDL-C (183 ± 50 vs 176 ± 31)、HbA1c (4.9 ± 0.4 vs 4.7 ± 0.5)、BNP (1526 ± 1692 vs 1022 ± 547)、レニン活性 (47.1 ± 42 vs 25.2 ± 31)、アルドステロン (108.4 ± 67 vs 61.5 ± 57)、FENa (4.4 ± 2.6 vs 3.5 ± 1.9)、尿蛋白 (8.4 ± 4.5 g/Cr vs 6.7 ± 3.2 g/Cr) で高い傾向がみられ、年齢 (51.3 ± 17 vs 55 ± 10)、eGFR (6.8 ± 2.3 vs 15.7 ± 4.5) で低い傾向がみられた。腎生検施行は F 上昇群の 1 例で細動脈硬化、小葉間動脈の内膜肥厚、血管内腔閉塞が見られた。【考察】MH では多くが F 上昇を認め、細動脈へのストレスを反映し腎機能悪化との関連を示唆する可能性がある。

P-364

進行之た CKD 患者へのサイアザイド利尿薬の降圧効果の検討

関西電力病院腎臓内科

戸田 尚宏, 岩木 亮介, 大石 佳央梨, 武曾 恵理, 古宮 俊幸

【背景】サイアザイド利尿薬は降圧剤として広く使用されているが、CKD4 以下ではその効果が減弱するため使用は推奨されていない。【方法】当院で 2016 年から 2019 年にかけて教育入院を行った患者 81 名のうち、入院を契機にサイアザイド利尿薬を開始した eGFR < 30 ml/min/1.73 m² の患者で前後 3 か月のフォローが可能であった 12 名を対象とした。サイアザイド開始前後の血圧、eGFR の変化、尿蛋白などの検討を行った。次にサイアザイドの降圧効果があった群となかった群で比較を行った。【結果】男性 8 名、女性 4 名、平均年齢 68.8 ± 11.4 歳、7 名が糖尿病患者であった。サイアザイド開始前後で SBP (前 141.8 ± 18.4, 後 147.3 ± 13.9 mmHg)、DBP (前 79.0 ± 14.2, 後 82.0 ± 11.7 mmHg) と降圧効果を認めなかったが、開始前後 3 か月の eGFR の変化が (前 -2.81 ± 2.67, 後 -0.725 ± 2.13 ml/min/1.73 m², P = 0.08) と軽快傾向を認めた。その他電解質、尿蛋白などは変化を認めなかった。次にサイアザイドの効果あり群 5 名と効果なし群 7 名で検討を行った。効果あり群では開始時の SBP (154.6 ± 16.6, 132.7 ± 14.2 mmHg, P < 0.05) が有意に高かった。一方で eGFR の低下速度が増し (-2.60 ± 1.49, 3.77 ± 1.26 ml/min/1.73 m², P = 0.07)、尿蛋白が減少傾向にあった。【結語】血圧管理が不十分な eGFR < 30 以下の患者においてはサイアザイド利尿薬の追加は有効な可能性がある。

P-365

CKD 患者における自動診察室血圧 (AOBP) と従来の診察室血圧との比較

¹浜松医科大学附属病院血液浄化療法部, ²浜松医科大学第一内科

石垣 さやか¹, 大橋 温², 青木 太郎², 松山 貴司², 磯部 伸介², 佐藤 太一², 藤倉 知行², 加藤 明彦¹, 安田 日出夫²

【背景】診察室血圧の測定法として AOBP (automated office blood pressure) が欧米では推奨されつつあるが、本邦では普及しておらず、従来の診察室血圧との差異も明らかでない。【目的】CKD 患者の AOBP と従来の診察室血圧を比較する。【方法】当院の CKD 患者 85 名 (男性 36 名/女性 49 名、年齢 66.9 ± 13.6 歳、eGFR 42.0 ± 22.7 mL/min/1.73 m²) を対象とし、AOBP (Omron Healthcare 社 HEM907) を用い、患者 1 人で静かな個室にて 5 分間の安静の後、1 分間隔で 3 回自動測定した平均値) と、従来の診察室血圧 [外来待合に設置された自動血圧計 (A&D 社 TM-2657P) を用いて患者が自己で単回測定] を比較した。また、家庭血圧も評価した。【結果】(1) AOBP 125.3 ± 17.6/69.0 ± 11.8 mmHg と従来の診察室血圧 125.3 ± 14.4/71.3 ± 10.9 mmHg は平均値ではほぼ一致し、有意な差を認めないが、個々での測定値はばらばらであった。家庭血圧 (朝) 119.0 ± 12.1/69.8 ± 8.1 は AOBP、従来の診察室血圧との間に有意な差を認めた (各収縮期 p < 0.01)。 (2) 各血圧はそれぞれ有意な相関を示した (p < 0.01)。AOBP vs 従来の診察室血圧 (収縮期: r = 0.46)、AOBP vs 家庭血圧 (収縮期: r = 0.52)、従来の診察室血圧 vs 家庭血圧 (収縮期: r = 0.54)。【結論】AOBP は従来の診察室血圧に近似し、家庭血圧をより反映する測定法ではなかった。

P-366

診察室における血圧 2 回連続測定の意義についての検討

¹一般財団法人住友病院腎臓・高血圧内科, ²一般財団法人住友病院健康センター

村津 淳¹, 梅野 怜奈¹, 手代木 紳¹, 寺嶋 謙¹, 三木 渉¹, 奥手 祐治郎¹, 米田 傑¹, 藤本 敬², 森島 淳之¹, 阪口 勝彦¹

【背景】血圧測定について AHA のガイドラインでは、1 分以上あけて血圧測定を連続して測定することが推奨されている。しかし、多忙な臨床現場では血圧を連続測定されないことも多い。今回、診察室における血圧 2 回連続測定の意義について検討した。【方法】2008 年~2018 年まで人間ドックを受診した 7613 症例を対象とした後ろ向きコホート観察研究である。初回受診時連続測定血圧、血液尿検査データ、問診情報を使用した。まず、従属変数を 1 回目と 2 回目の収縮期血圧差とし、多変量線形回帰分析を行った。また、1 回目と 2 回目測定時血圧変動を、心血管イベントの予測因子である尿蛋白 1+ 以上の初回発生をアウトカムと設定しハザード比を算出した。【結果】既報の通り 1 回目測定時の収縮期血圧が高値である程、2 回目の収縮期血圧は高値であった。1 回目と 2 回目の収縮期血圧差を従属変数とし、線形回帰分析をした所、年齢、脈拍数、1 回目測定時収縮期血圧、尿蛋白 1+ 以上陽性、尿酸値、降圧治療ありは独立した有意な規定因子であった。【結論】降圧治療中の症例を含め、診察室での血圧連続測定は血圧管理において有意義であると考えられた。

P-367

Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression

¹Department of Medical Science, Uppsala, Sweden, ²Division of Family Medicine and Primary Care, Department of Neurobiology, Care Science and Society, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden

YI TING LIN¹, Tove Fall¹, Johan Arnlov², Lars Lind¹, Johan Sundstrom¹

The pathophysiology of hypertension remains incompletely understood. We therefore investigated associations of circulating metabolites with longitudinal blood pressure (BP) changes in a population-based cohort. In the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) cohort, circulating metabolite levels were assessed with gas chromatography-mass spectrometry (GCMS) and liquid chromatography tandem mass spectrometry (LCMS/MS) among persons without BP-lowering medication at baseline. We studied associations of baseline levels of metabolites with changes in BP levels and clinical BP stage between baseline and a follow-up examination 5 years later. The false discovery rate (FDR) method was used to correct for multiple testing. We investigated 504 individuals that contributed with 757 observations with paired blood pressure measurements, at which the mean baseline age was 72 (2.4) years; 53% were men, and the mean baseline systolic and diastolic BPs were 144 (19.7)/76 (9.7) mmHg. The mean change in BPs were 3.7 (15.8)/-0.5 (8.6) over 5 years. The metabolites associated with longitudinal diastolic BP change were ceramide, triacylglycerol, total glycerolipids, oleic acid, and cholesterylester. No associations with longitudinal changes in systolic BP or clinical BP stage were observed. In this study of a population-based longitudinal cohort, higher circulating baseline levels of ceramide, triacylglycerol, total glycerolipids, and oleic acid, and lower cholesterylester levels were associated with longitudinal diastolic BP increase. These metabolites could point towards pathophysiological pathways of hypertension.

P-368

食塩感受性高血圧の遺伝的リスク因子を持つ新規 ARPKD モデル動物

藤田医科大学疾患モデル

吉村 文, 釘田 雅則, 熊本 海生航, 坂田 美和, 長尾 静子

多発性嚢胞腎症は腎臓に嚢胞が多数でき、最終的には腎不全に至る遺伝性疾患である。この疾患は高頻度に高血圧を合併するため、腎機能保持のために塩分摂取量を制御する必要がある。我々は、これまでに常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) のモデル動物である PCK ラットに、食餌性に塩分に負荷して嚢胞形成への影響を検討した。しかし、食餌性塩分負荷が嚢胞形成の促進や腎機能悪化に与える影響を明らかにできなかった。そこで本研究では、食塩感受性高血圧を示す Dahl salt-sensitive (SS) ラットに PCK ラットの腎機能と腎組織を観察した。通常塩分摂取では SS-PCK ラットの血圧は PCK ラットより上昇した。腎機能 (血中クレアチニン, BUN) は PCK ラットと同様に悪化した。一方、腎臓の組織学的解析から、SS-PCK ラットでは糸球体硬化と腎線維化が明らかに進行していた。これらの結果から、SS-PCK ラットは高血圧を有する多発性嚢胞腎症の発症機序を検討するのに有用な動物モデルと考えられる。

P-369

メカリンを介する腎内レニン-アンジオテンシン (Ang) 系 (RAS) の動的均衡化制御機構

¹新潟大学腎研究センター・機能分子医学講座, ²新潟大学腎研究センター・構造病理学分野, ³新潟大学腎研究センター・病態栄養学講座, ⁴新潟大学腎研究センター・腎・膠原病内科
後藤 佐和子¹, 吉田 豊², 細島 康宏³, 蒲澤 秀門³, 俣田 亮平⁴, 成田 一衛⁴, 斎藤 亮彦¹

【背景・目的】近位尿管においてメカリンは糸球体を濾過したレニン、アンジオテンシノーゲン (AGT) を再吸収する。腎特異的メカリンノックアウトマウス (KO) とその対照 (Ctl) を用いて、メカリンを介する腎内 RAS 制御機構の詳細を検証した。【方法】質量分析による Ang ペプチド (AngP) (Ang-I, -II, -1-9, -1-7) 定量法を開発し、定常状態と AGT 投与 30 分後の腎・血漿・尿で AngP を測定した。尿中 Na⁺ 排泄, ACE・ACE2 の腎発現等も評価した。【結果】定常状態の腎・血漿 AngP は KO, Ctl で有意差を認めず、尿 AngP は KO で高値を示した。AGT 投与後、血漿 AngP の上昇を伴わず腎 AngP は増加したが、Ang-II の増加は KO において抑制され Ang-1-7 の増加は変わらなかった。尿中 Na⁺ 排泄は AGT 投与により Ctl で減少、KO では保たれた。KO では ACE の腎発現は抑制され、ACE2 は増加していた。【考察】KO 尿での AngP 高値は管腔内での AngP 産生を示唆する。KO では AGT 投与時の腎内 ACE/Ang-II 経路が抑制され、ACE2/Ang-1-7 経路に傾く。【結論】メカリンは腎 AngP の産生・代謝の動的均衡化に関わる。糸球体濾過亢進時、メカリン抑制は腎保護的に働く可能性がある。

P-370

Dahl 食塩感受性と抵抗性ラットの血圧と腎障害への高フルクトース摂取による影響

¹東北大学, ²東北医科薬科大学

Xu Lusi¹, 伊藤 修²

食塩感受性を有する患者の血圧や腎障害への高フルクトース (HF_r) 摂取の影響を明らかにするため、Dahl 食塩感受性 (DS) と抵抗性 (DR) ラットの血圧、腎障害、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) への HF_r 摂取の影響を検討した。雄性 DS ラットと DR ラットに、通常食または HF_r 食 (60% フルクトース) を 12 週間投与し、血圧、生化学的パラメーター、腎組織像、腎内 RAS コンポーネントの蛋白発現を検討した。DS ラットにおいて、RAS 阻害薬の効果をさらに検討した。HF_r は DR ラットでは血圧や GFR を変化させなかったが、DS ラットでは有意に上昇させた。HF_r によるアルブミン尿、糸球体障害、腎間質線維化は、DR ラットに比べて、DS ラットで増強していた。HF_r は DR ラットでは血漿レニン活性を上昇、DS ラットでは低下させた。HF_r は DR ラットでは ACE 発現を増加、レニンとアンジオテンシン II 1 型受容体 (AT1R) 発現を減少させたが、DS ラットでは、レニン、ACE、AT1R 発現を増加させた。DS ラットにおいて、エナラプリルとカンデサルタンは HF_r による血圧上昇、腎機能障害、腎組織障害をほぼ完全に抑制した。DR ラットに比べて、DS ラットでは HF_r による血圧上昇と腎障害は増強し、その機序には腎内 RAS の亢進が関与する。食塩感受性の有無に関わらず、HF_r による血圧上昇や腎障害に対して RAS 阻害薬が著効することが示唆された。

P-371

アルドステロン過剰時の Pendrin 制御と α-ケトグルタル酸

東京大学先端科学技術研究センター

鮎澤 信宏, 広浜 大五郎, 西本 光宏, 河原崎 和歌子, 丸茂 丈史, 藤田 敏郎

β 間細胞に発現する Pendrin は RAAS による制御を受け塩基排泄や NaCl 再吸収を担う。最近我々はアルドステロン過剰時の Pendrin 制御には低 K 血症性代謝性アルカローシスが関与することを報告した (JASN in press)。外的なアルカリ投与時には尿中 α-ケトグルタル酸 (αKG) が増加し GPR99 活性化を介して Pendrin を制御することが報告されており、今回アルドステロン過剰時や低 K 血症性代謝性アルカローシス時の尿中 αKG の変化につき検討した。マウスに高食塩食・アルドステロン投与を行ったところ低 K 血症と高度の代謝性アルカローシスを呈し腎 Pendrin の発現量増加と管腔側膜上への集積を認めたが、尿中 αKG は変化しなかった。次にマウスに重曹投与を行ったところ尿中 αKG の著明な増加を認めた。さらに、重曹投与に K 摂取制限を加えて低 K 血症を起こし、より高度のアルカローシスを生じさせたところ、Pendrin の変化は増強したが尿中 αKG は重曹投与単独時に比べて増加しなかった。以上から、アルドステロン過剰時の Pendrin 制御には αKG に依らない経路が関与することが示唆された。

P-372

5/6 腎摘慢性腎臓病モデルマウスによる高血圧とアンジオテンシン受容体結合因子 (ATRAP) の関係についての検討

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

田中 翔平, 小林 竜, 涌井 広道, 山地 孝祐, 鈴木 徹, 浦手 進吾, 安部 えりこ, 金口 翔, 小豆島 健護, 戸谷 義幸, 田村 功一

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 患者では高率に高血圧を合併する。一方 C57BL/6 マウスは 5/6 腎摘 (Nx) CKD モデルで高血圧抵抗性であり、我々はその機序として ATRAP の関与を報告した (Kobayashi R, et al. Kidney Int 2017)。今回、高蛋白食負荷刺激を用いて高血圧合併 5/6 腎摘 CKD モデルマウスの作成を試み、ATRAP 発現との関係について検討した。【方法】129X1/SvJmsSlc マウスを 5/6Nx+高蛋白食群, sham+高蛋白食群に分けて飼育し、血圧をテイルカフ法で経時的に測定した。手術 14 週間後に解剖し、腎臓の AT1 受容体, ATRAP 発現量を比較検討した。【結果】129X1/SvJmsSlc マウスへの sham+高蛋白食群では手術前後で血圧は不変であった (手術前収縮期血圧 125.9±2.8 mmHg vs 手術 14 週後収縮期血圧 119.1±6.5 mmHg, P>0.05)。一方 5/6Nx+高蛋白食群では手術前に比べて有意な血圧上昇 (手術前収縮期血圧 127.1±1.7 mmHg vs 手術 14 週後収縮期血圧 164.9±3.1 mmHg, P<0.01) を認めた。【結論】今回 129X1/SvJmsSlc マウスに対して 5/6Nx 腎摘+高蛋白食負荷により著名な血圧上昇を認めた。現在、この CKD モデルマウスの血圧上昇と腎 ATRAP 発現調節異常について検討中であり、本総会にて一部結果を報告する。

P-373

ラット腎うっ血モデルにおける腎障害に対する SGLT 阻害の効果

¹東北医科薬科大学腎臓内分泌内科, ²東北大学小児病態学分野
廣瀬 卓男¹, 松木 琢磨², 高橋 知香¹, 矢花 郁子¹, 遠藤 明里¹, 阿南 剛¹, 田島 亮¹, 三宅 由桂¹, 加藤 季子¹, 遠山 真弥¹, 中山 晋吾¹, 関 敬之¹, 中村 はな¹, 衣笠 哲史¹, 谷 淳一¹, 森 建文¹

【背景】最近, 我々は新たなラット腎うっ血モデルを作製し, その腎血行動態と分子機序を報告した。本研究では腎うっ血に伴う腎間質線維化に対する SGLT 阻害の効果を検討した。【方法】ラット下大静脈の左腎静脈合流部下流と右腎静脈合流部下流の間を結紮して左腎のみがうっ血となるラットモデルを作製し, うっ血のない右腎と比較した。SGLT 阻害剤としてフロリジン (400 mg/kg/day) を術前日から毎日皮下投与し, 結紮後 3 日目に腎臓を摘出して評価した。【結果】うっ血側である左腎では尿細管の拡張, 間質の線維化が認められ, 非うっ血側である右腎に対して腎重量が増加していた。フロリジンを投与により, 左うっ血腎の皮質での腎障害マーカーである Kim1, 線維化マーカーである Fn1, αSMA の上昇が抑制されていた。【結論】SGLT 阻害により, 腎うっ血に伴う腎間質線維化が抑制された。

P-374

スタチン治療中の慢性腎臓病患者における抗 PCSK9 抗体製剤の冠動脈不安定プラークへの効果

¹自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科, ²千葉県循環器病センター内科
平井 啓之¹, 今村 茂樹², 平井 愛山², 森下 義幸¹

【目的】抗 PCSK9 抗体製剤 (エボロクマブ) の慢性腎臓病 (CKD) 患者における冠動脈不安定プラークに対する有効性は十分検討されていない。【方法】冠動脈 CT 血管造影で平均 CT 値 < 60 HU かつ remodeling index (RI) > 1.1 を満たすプラークを冠動脈不安定プラークと定義した。スタチン治療中 CKD 患者 52 名 (男/女: 35 名/17 名, 年齢: 75.8 ± 7.0 歳, eGFR: 51.4 ± 6.1 mL/min/1.73 m²) において, エボロクマブ (140 mg/2 週) 投与前と投与 6 ヶ月後の冠動脈不安定プラーク (155 個) の CT 値, RI, 脂質パラメータの変化を検討した。【結果】エボロクマブ投与 6 ヶ月後の冠動脈不安定プラークの CT 値は有意上昇 (50.5 ± 9.9 to 102.4 ± 32.5 HU, p < 0.001), RI は有意低下 (1.28 ± 0.10 to 1.19 ± 0.09, p < 0.001) し不安定プラークの改善が認められた。LDL-C (65.6 ± 22.2 to 18.1 ± 11.8 mg/dL, p < 0.001), 中性脂肪 (156.5 ± 172.3 to 98.1 ± 61.4 mg/dL, p < 0.001), リポ蛋白 (a) (23.9 ± 25.9 to 14.5 ± 19.5 mg/dL, p < 0.001) はそれぞれ有意低下し, HDL-C (52.5 ± 12.7 to 57.8 ± 12.4 mg/dL, p < 0.001) は有意増加した。有害事象として足のつりと倦怠感を 1 例ずつ認めた。【結論】エボロクマブはスタチン治療中 CKD 患者において脂質代謝を改善し, 冠動脈の不安定プラークを安定退縮させる。

P-375

妊娠高血圧症候群 (HDP) ハイリスク症例に対する減塩低蛋白食の発症予防効果の検討

東京都立多摩総合医療センター腎臓内科
西尾 康英, 松永 優里恵, 吉田 駿, 飯田 禎人, 高桑 章太郎, 土岐 徳義, 紀平 裕美, 羽田 学

【背景と目的】妊娠高血圧症候群 (HDP) は発症後の内科的治療介入は困難だが適切な食事指導介入により発症予防が期待できる。減塩低蛋白食指導による HDP 発症予防効果を検討した【対象と方法】当院産科から 2013 年 12 月から 19 年 5 月までに当科に紹介された CKD 合併妊娠 15 例, HDP 既往再妊娠 55 例, 平均年齢 33.4 ± 4.7 歳の HDP ハイリスク症例に対し食塩 6 g, 蛋白 1.0 g/kg/日の食事指導を行い尿検査によりアドヒアランスを評価し HDP 発症率を検討した。【結果】妊娠中の平均食塩摂取量は 6.7 ± 2.2 g, 蛋白摂取量は 0.91 ± 0.19 g/kg でアドヒアランスは良好で, 適切な熱量摂取により栄養障害は回避できた。HDP 発症は CGN 合併 15 例中 5 例, HDP 既往再妊娠例では 55 例中 10 例で, うち 3 例は 35 週以降の発症で従来報告された発生率より低かった。【考察と結論】HDP は将来的高血圧発症のリスクであり, 妊娠中から減塩指導を行うことで高血圧の予防が期待され, 蛋白の過剰摂取を排除することで腎の過剰濾過を緩和し HDP を回避することが可能と考えられる。発症例は食事アドヒアランス不良など指導が不十分不徹底であり, ハイリスク症例の HDP 発症回避のために, 患者の行動変容を目標とした適切な食事摂取量設定と指導管理方法の確立が望まれる。

P-376

北海道における慢性腎臓病出前講座の実践について

国立病院機構北海道医療センター腎臓内科
柴崎 跡也, 伊藤 政典, 宮本 兼玄

北海道は面積あたりの腎臓専門医数が最小の地域であり, 一人の腎臓専門医がカバーする面積は最大である。また札幌市, 旭川市に専門医は偏在しており, 慢性腎臓病患者の病診連携が困難な地域が多くある。そのため, 当院では腎臓専門医と連携しづらい地域へ腎臓病出前講座を 2016 年から開始した。方法: 道内の保健所へ市民向け・メディカルスタッフ向け出前講座の案内を送付し, 依頼があった地域へ出前講座を行う。結果: 2016 年 4 ヶ所 4 件 2017 年 4 ヶ所 6 件 2018 年 4 ヶ所 4 件 2019 年 4 ヶ所 5 件で実施した。(住民向け講座 8 ヶ所, メディカルスタッフ向け講座 11 ヶ所。)住民向け講座は講演会形式, メディカルスタッフ向け講座は講演会のみ, もしくは事例検討も実施した地域があった。考察: 日本腎臓病協会が設立され, 北海道も病診連携体制が今後確立されていくと考えられるが, 腎臓専門医受診が遠距離で困難な地域も多い。その前段階として健診奨励や受診勧奨につながる住民向け講座や腎臓専門医と連携が取りづらい地域の保健師・栄養士との連携を目的とした出前講座を実施している。現時点で複数回行っている地域はなく, 可能であれば複数回実施し, CKD の普及・啓発, 医療連携体制の構築に微力ながら貢献できればと考え, 今後も継続する。

P-377

高度急性期病棟の腎臓内科における腎臓認定薬剤師の役割

¹富山県立中央病院薬剤部, ²富山県立中央病院内科
小泉 洋子¹, 高崎 京子¹, 牧石 祥平², 能勢 知可子², 篠崎 康之², 川端 雅彦²

【目的】腎臓内科における腎臓病薬物療法学会認定薬剤師 (以下, 腎臓認定薬剤師) の役割を考える。【結果】当院は救命救急センターを有する 733 床の高度急性期病棟で, 腎臓・高血圧内科は 20 床, 常勤医師数 6 名 (うち腎臓専門医 3 名), 年間の腎生検は 50-70 件, 新規維持透析導入 55 名, 透析室では血液透析患者 40 名と腹膜透析患者 9 名を治療し, 腎移植手術は年間 6-9 件で移植後外来に 100 名の患者が通院中である。腎臓認定薬剤師は県内に 3 名, 当院は 1 名で腎臓病協会の腎臓病療養指導士の資格を有する。院内の薬剤師数は 25 名, 病床 100 床当たりの薬剤師数は 3.4 名と少ない。当院の腎臓認定薬剤師は, 調剤・ミキシングなどの通常業務に加え, VCM や Tac のトラフ値の評価や抗菌薬・ウイルス治療薬などの腎機能に応じた薬物投与計画の医師への助言, 免疫抑制薬ミコフェノール酸モフェテルの AUC₀₋₁₂ の算出・報告, ステロイド・免疫抑制薬の特徴・副作用についての病棟患者説明, その他に腎臓内科回診, 透析症例や移植症例のカンファレンスに参加している。【結論】薬剤師数は少なく日直を含めた日常業務は多忙で, 外来腎臓病患者の指導に係わる時間は不足している。腎臓認定薬剤師・腎臓病療養指導士数の増加が望まれる。

P-378

当院における糖尿病透析予防指導の現状について

¹帝京大学内科学講座, ²帝京大学付属病院看護部
新井 繁幸¹, 浅川 信一郎¹, 奈倉 倫人¹, 山崎 修¹, 田村 好古¹, 松田 麻耶², 藤垣 嘉秀¹, 柴田 茂¹

【目的】糖尿病性腎臓病の透析導入阻止を目的に, 当院では 2018 年 7 月から外来にて糖尿病透析予防管理を医師, 看護師, 管理栄養士による多職種チームで開始した。【方法】指導 (診療, 生活栄養指導, 服薬指導) は全 3 回で, 症例に応じて追加した。【結果】2019 年 7 月までに 42 人 (男性 25 人, 女性 17 人) に指導教育を実施し, 延指導回数は 76 回, 平均 1.79 回/人。患者の平均年齢 63.9 ± 9.9 歳, BMI 25.7 ± 4.0 と肥満傾向, 開始時の HbA_{1c} 6.8 ± 0.7% で比較的血糖管理の良い患者が多かった。腎機能は Cr 2.0 ± 1.5 mg/dl, eGFR 41.3 ± 21.4 mL/min/1.73 m², 尿蛋白陽性, CKD ステージ G3A3 であった。高血圧合併は 38 人 (90%) で, 収縮期血圧 142 ± 17 mmHg, 拡張期血圧 81 ± 14 mmHg であった。88% の症例で RA 阻害薬を内服していた。1 年間の短期指導後の結果として HbA_{1c} は, 改善 12 人, 維持 19 人, 悪化 11 人であり, 平均 + 改善維持 73%, 改善 29% と比較的良好な結果であった。腎機能, 血圧に関しては (eGFR: 改善 3 人, 維持 35 人, 悪化 4 人, 平均血圧: 改善 3 人, 維持 34 人, 悪化 5 人) でいずれも改善 + 維持は約 90% だが, 改善は 7% にとどまっていた。【結論】今後の課題として, 指導受講の徹底, 減塩指導強化とその評価, 運動療法の導入を検討している。

P-379

腎疾患対策の向上をめざした保健師の現状調査と今後

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

柴田 了, 甲斐田 裕介, 名取 千桂, 矢野 淳子, 深水 圭

【目的】腎疾患対策の中で保険指導や受診勧奨にかかわる保健師の役割は重要であるが、自治体の腎疾患対策の進捗状況やそれにかかわる保健師の指導や知識はさまざまである。保健師のスキルアップは腎疾患対策を普及させるために必須であり、今後腎疾患対策にかかわる保健師を育成していくためにも、各自自治体の保健師の実態把握を目的としアンケート調査を行った。【方法】2019年11月に福岡県南部15市町村の腎疾患対策にかかわる保健師にアンケート調査を行った。【結果】15市町村のうちCKD連携システムが稼働しているのは8市町村であった。保健師が参加するCKD講習会は12市町村で行われていたものの9市町村が年1回程度であった。すべての市町村で血清Creは特定健診受診者全員に測定され、1市町村をのぞいて特定保健指導としてCKDに関する指導が行われていた。日本腎臓病協会、腎臓病療養指導士制度の認知度は60%（9市町村）であり、腎臓病療養指導士の資格をもつ保健師は1人もいなかった。【結論】福岡県南部においては保健師に対するCKDの講習会が不足しており、腎臓病療養指導士制度の認知度も高いとはいえない状況であった。腎臓病療養指導士の資格をもつ保健師は現在不在の状況であり、地域ごとに腎臓病療養指導士育成プログラムを考案していく必要がある。

P-380

腎機能の評価とシックデイルールに基づいた患者教育の実践—保険薬局における取り組みの現状—

1金城学院大薬, 2名大病院腎, 3名大病院薬, 4名古屋市薬剤師会等 浩太郎¹, 安田 宣成², 加藤 佐和子², 矢野 亨治³, 野田 雄二⁴, 網岡 克雄¹, 中尾 誠¹, 山田 清文³, 丸山 彰一²

CKDの予防や治療について薬局薬剤師ならびに病院薬剤師の薬・薬連携による地域での継続したフォローアップが必須と考えられる。本研究では、CKD患者や、体調不良を訴える患者に対する薬局薬剤師の取り組みの現状を明らかにすることを目的として、名古屋市内の薬局薬剤師を対象にアンケート調査を実施した。腎機能低下患者に対する取り組みについて回答が得られた123施設のうち、服薬指導の際に患者の腎機能を参照することが可能と回答したのは107施設であった一方で16施設が参照できないと回答した。腎機能の確認手段は、患者が持参した検査結果（104施設）や口頭（41施設）との回答が多く、お薬手帳、処方箋からと回答したのはそれぞれ5施設であった。また、糖尿病患者を対象としたシックデイルールに基づいた患者教育の実践について回答が得られた122施設のうち、80施設が実践していると回答した。このことから、患者の腎機能を確認するための薬・薬連携や処方医との連携体制の構築の必要性や、シックデイルールに基づいた患者指導のさらなる周知の必要性が示された。

P-381

フェブキソスタットの小児CKD患者への腎保護作用と長期効果

福岡市立こども病院腎疾患科

郭 義胤, 黒川 麻理, 前原 健二

【緒言】高尿酸(UA)血症は慢性腎臓病(CKD)の増悪因子であり、非プリン体尿酸降下薬の腎保護効果が研究されている。今回小児CKD患者に対するフェブキソスタットの腎保護効果と長期効果を検討した。【症例】フェブキソスタットを3年以上投与している小児CKD患者16例。男女比は8:8。原疾患は低/異形成腎7例、逆流性腎症5例、水腎症+無形成腎2例、多発性嚢胞腎1例、溶血性尿毒症症候群1例。投与開始時の年齢は11.9歳(5.4-15.5)歳。eGFRは(mL/min/1.73 m²) 58.8(33.1-75.5)だった。【結果】投与開始時UA(mg/dL)は7.6(5.7-8.3)、1年後は4.5(3.1-7.2)へ低下。投薬前のd-eGFR(mL/min/1.73 m²/年)は-1.4(-15.9-8.0)、投与1年目は-0.63(-7.3-9.9)、2年目は-4.4(-9.9-2.3)、3年目は-0.64(-7.6-6.1)だった。1年目のd-eGFR変化(dd-eGFR)と平均UAとは相関し、UAが低いほどdd-eGFRは高く、11例はd-eGFRが改善した。うち7例は2年目にd-eGFRが悪化した5例はその後改善した。開始時eGFRは1年目、2年目のdd-eGFRとは相関せず、3年目のdd-eGFRと有意に関連し、eGFRが高いほどd-eGFRが改善・保持され、eGFRが低いほどd-eGFRは悪化する傾向だった。【結論】UAが低いほど腎保護効果が強いことと開始時eGFRが低いと3年目以降の腎保護効果が弱くなることから推測された。腎保護に適した目標UA値設定が必要で、eGFRが低下する前に投与開始することが望ましい。

P-382

当院における慢性腎臓病教育入院の現状

1京都桂病院薬剤科, 2同看護部, 3同栄養科, 4同腎臓内科 溝手 彩¹, 井上 達之⁴, 江見 結花¹, 磯川 英里名², 井上 侑香², 稲田 望来³, 川手 由香³, 小林 由佳¹, 宮田 仁美⁴

【背景・目的】慢性腎臓病(CKD)患者の教育入院には腎機能悪化抑制効果が報告されていることから、当院においても薬剤師を含めた多職種で協働し、教育入院を行っている。当院でのCKD教育入院の現状を検討した。【方法】2016年3月~2019年9月の当院CKD教育入院患者83名のうち、入院前後3か月以上の観察が可能であった61名のデータを比較した。【結果】年齢の中央値は74歳。女性が27.9%。原疾患は腎硬化症45.9%、糖尿病性腎症37.7%、CKDステージはG3:21.3%、G4:63.9%、G5:14.8%であった。ΔeGFR(mL/min/1.73 m²/年)は入院前-6.57、入院後-1.72(p<0.001)と有意に改善した。特に、尿蛋白0.5g/日以上との患者と比較し0.5g/日未満の患者では、ΔeGFRの改善効果が大きかった(-3.11 vs 1.65, p=0.037)。他に、性別・年齢・糖尿病の有無・CKDステージ別においても検討したが、有意差は認めなかった。入院時の持参薬鑑別の結果、内服薬の用量調整や中止が必要であった患者は21名であった。内服薬の用量調整あるいは中止の必要性の有無によりΔeGFRを比較したが、有意差は認めなかった。【考察】薬剤調整のみでは有効な結果が得られなかったが、薬剤師介入による薬の一元的な確認の意義は大きい。多職種協働で行うCKD教育入院こそが有効であると考えられる。

P-383

End-stage kidney patients receive treatment mode Discussion

1Cheng Ching Hospital, Chung Kang Branch, Taiwan, 2Department of Nursing, Central Taiwan University of Science and Technology

Yu-Chen KAO¹, Chin-Ching Yu², Yu-Chen Kao²

purpose For patients with end-stage chronic kidney disease, kidney damage has already been caused. The "Chronic Kidney Disease Care and Patient Treatment mode Education Program" (Pre-ESRD program) can still be added to prevent the damage from continuing to worsen. Entering kidney dialysis mode through this program allows patients to have good quality of life in addition to disease control once they need dialysis treatment. method 1. Group treatment mode Education: Pre-ESRD patients are invited every quarter. Includes nephrologists, nurses, peritoneal dialysis patients or hemodialysis patients to share their treatment experience. 2. Individual treatment mode Education: Establish a Pre-ESRD patient treatment mode Education clinic. Ask a physician to consult a health care nurse, who explain to the patient, and listen to the patient's wishes. 3. The multimedia player intervened, and the medical team shoots videos to explaining hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney replacement, let Pre-ESRD patients and families can learn about various treatment situations. 4. Treatment mode Education leaflets compare the advantages and disadvantages of hemodialysis and peritoneal dialysis. 5. Intention analysis form, making analysis forms for hemodialysis and peritoneal dialysis, allowing patients to select their own needs, assisting patients and their families to choose the dialysis method. result Through the treatment mode Education system, 2019.01.01~2019.12.31, a total of 100 Pre-ESRD patients received treatment mode Education: 10 patients received peritoneal dialysis treatment: 20 patients received hemodialysis treatment: 2 patients received a kidney replacement, and the satisfaction of treatment mode Education reached 90%. conclusion The professional and unique Educational guidance to improve the patient's awareness of the disease, so that the patient can have better compliance, and cooperate with clinical medical staff to choose a long-term treatment mode that is suitable for them.

P-384

一般住民における尿アルブミン排泄量と血中脂質・脂肪酸との関連

1弘前大学地域医療学講座, 2弘前大学循環器腎臓内科学講座, 3弘前大学社会医学講座

中村 典雄¹, 奈川 大輝², 中田 真道², 成田 育代², 藤田 雄², 村上 礼一², 島田 美智子², 富田 泰史², 沢田 かほり³, 中路 重之³

【目的】早期の腎障害を反映する尿アルブミン排泄量(UAE)と血清脂質・脂肪酸との関連を明らかにする。【方法】弘前大学社会医学講座を中心として行っている岩木健康増進プロジェクトの2014年に施行した健診のデータ(1153名、男性441名、19歳~91歳)を用いて、UAEと血清脂質・血漿脂肪酸との関連を検討した。血漿脂肪酸は、全血漿脂肪酸4分画[ジホモγリノレン酸、アラキドン酸(AA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸]を測定した。【結果】UAEと中性脂肪(TG, r=0.1562, p<0.001)、EPA/AA(r=0.0753, p=0.0125)、年齢(r=0.1266, p<0.0001)は正の相関を示した。【結論】早期の糸球体障害は加齢、高TG血症と関連する。

P-385

鹿児島市慢性腎臓病 (CKD) 予防ネットワーク事業を通じた当院の取り組み

¹総合病院鹿児島生協病院腎臓内科, ²鹿児島市保健所保健政策課, ³鹿児島大学衛生学・健康増進医学
佐伯 英二¹, 上村 寛和¹, 眞川 昌大¹, 石川 祥子², 堀内 正久³

【はじめに】鹿児島市慢性腎臓病 (CKD) 予防ネットワーク事業 (以下 CKD 対策事業) は 1 年の準備を経て 2014 年度に開始した。当院は腎生検可能な 4 基幹医療機関の一つとして事業に参加。同事業を通じた当院の取り組みの到達点を明らかにし今後の課題を検討する。【方法】CKD 対策事業を通じて受診された患者のうち履歴がわかる 2015 年 4 月から 2019 年 10 月までの患者調査を行った。【結果】延べ人数 114 人、二度受診を除く実人数 107 人、43 人に対して 58 回の食事指導 (外来 30 人、入院 15 人 (外来で受けた人も含む)) を行った。問をにおいて 2 回以上受診・検査を受けた患者の血清 Cr 値は平均初回 1.07 mg/dl で 2 回目 (期間は患者によって異なる) は 1.21 mg/dl とやや悪化していた。かかりつけ医からの紹介は毎年度 10 人前後と変化がなかったが、保険者からの受診勧奨は増加傾向であった。女性の 30 才代受診は一人しかなく残りは全員 50 才以上であり同年代の男性と比較して極端に少なかった。膀胱癌が一人見つけ手術につながった。【考察】以前と比較して早期に患者紹介が行われるようになった。30 才代、40 才代女性の健診受診の低さを分析するとともにかかりつけ医とのさらなる連携強化が必要と思われた。

P-386

神奈川県慢性腎臓病診療連携に関するかかりつけ医へのアンケート調査

¹神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会, ²横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学, ³昭和大学横浜市北部病院内科, ⁴東海大学腎内分泌代謝内科
小林 一雄¹, 菱木 俊匠¹, 田村 功一², 衣笠 えり子³, 深川 雅史⁴, 金森 晃¹

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 診療連携におけるかかりつけ医の意識調査を行った。【方法】神奈川県内科医学会会員 1600 名にアンケートを郵送し 203 名 (13%) が回答した。【結果】かかりつけ医の腎機能に関し、「すべて把握」が 41%、「大抵把握」が 42% だった。90% が eGFR を指標とする一方で、gCr 当たりの蛋白定量実施は 37% にとどまった。32% は eGFR (ml/分/1.73 m²) 45 未満は自院での診療不可と回答した。CKD 患者の紹介レベルは、eGFR では 30 未満が 41%、45 未満が 28%、蛋白尿 (gCr) では 1 g 以上が 25%、0.5 g 以上が 26%、0.15 g 以上が 13% であった。紹介先に関しては 84% が大学や地域支援中核病院であった。26% は連携での問題を経験し、「返事が無い」、「軽くあしらわれる」、「逆紹介がない」、「必要な指導が不足」などが主な不満点であった。紹介先への期待に関しては栄養指導 63%、外来 CKD 教育 59%、検査や治療導入 54%、急変対応 42%、教育入院 29% であった。【結論】かかりつけ医の CKD 診療や紹介レベルにはばらつきがあり、専門医との連携にて不十分な点が明らかになった。

P-387

慢性腎臓病診療連携に関するかかりつけ医への全国アンケート調査 (CKD 診療編)

¹日本臨床内科医学会学術委員会腎電解質班, ²内藤内科クリニック
立松 覚¹, 宇都宮 保典¹, 大谷 晴久¹, 宮崎 正信¹, 磯崎 泰介¹, 八田 告¹, 楠本 托生¹, 内藤 毅郎², 小林 一雄¹

【背景】慢性腎臓病 (CKD) 診療連携におけるかかりつけ医の全国調査を行った。【方法】日本臨床内科医学会会員 15000 名に CKD 診療に関するアンケートを郵送し 601 名 (4%) が回答した。【結果】CKD 診療ガイドラインを「頻繁に利用」は 28% である一方、34% は「持っているが利用せず」、35% は「持っていない」であった。CKD 診断に関して 79% は「eGFR と尿蛋白を両方実施」と回答したが、gCr 当たりの尿蛋白定量実施は 61% であった。腎機能評価に関しては、97% は eGFR を利用していると回答したが、血清シスチン C での評価実施は 35% であった。血圧管理に関しては 62% が診察室と早朝家庭血圧の評価を行っており、蛋白尿陽性での目標血圧値に関しては、130/80 mmHg 未満との回答が 65% だった。赤血球造血刺激因子製剤に関しては 60% が自院で判断し使用しており、その時のヘモグロビン目標値は 11 g/dL は 27%、10 g/dL は 36%、9 g/dL は 11% であった。【結論】eGFR への理解は高かった一方で、尿蛋白定量検査の実施や CKD 診療内容に関して課題があると考えられた。

P-388

医療過疎地域の病院統合に伴う CKD スクリーニング法の樹立

神栖済生会病院
永井 恵, 中島 健太郎, 堀口 翔介, 松原 史典

K 市は、現在人口 9.5 万人に対して病院常勤の腎臓専門医は 1 人である。医療過疎により同市の中核病院は統廃合され、結果として当院の腎疾患患者は倍増した。その混乱の中、市内の腎不全進行例の透析導入を県外施設に緊急依頼した経緯から、保存期腎不全例の全例把握が喫緊の課題となった。統合前の血清クレアチニン (Cre) 検査数および統合後の数は、2809 ± 168 件 vs 3237 ± 154 件 (月平均 ± 標準偏差, P < 0.001) であった。電子カルテシステムから検索された 2019 年 1 月から 12 月まで当院で血清 Cre を測定した 15718 人のうち、323 人が Cre 2 mg/dL 以上であった。このうち、維持血液透析患者は 80 人、新規血液透析導入者は 20 人であり、既に腎臓内科通院者を含めて非透析の慢性腎臓病が疑われる患者は 129 人と見積もられた。本スクリーニング法により、適切な腎臓内科による介入が得られる可能性がある。

P-389

蒲郡市の蒲郡慢性腎臓病ネットワークの運用

¹蒲郡クリニック, ²カワイ外科, ³あおば内科クリニック, ⁴蒲郡市民病院, ⁵蒲郡市役所
村上 和隆¹, 河合 雄², 鈴木 高志³, 太田 圭祐⁴, 中村 真梨子⁵, 石黒 美佳子⁵

【背景】蒲郡市の糖尿病性腎症重症化予防プログラムは平成 28 年度より運用を開始している。しかし、その運用は十分でなく、かかりつけ医と腎臓病専門医の連携にも問題があった。【目的】慢性腎臓病全体を包括した蒲郡市の腎臓病ネットワークを構築する。【方法】蒲郡市、蒲郡市民病院、蒲郡医師会の合意のもと糖尿病性腎症以外の慢性腎臓病患者も包括した蒲郡慢性腎臓病ネットワークを構築し、受診勧奨および保健指導を行った。さらに、かかりつけ医から腎臓病専門医への連携を簡便にするため、独自の連携パスを作成した。蒲郡市民病院には腎臓内科の常勤医師が一人であり十分な対応が困難であるため、腎臓病専門医の常在する 2 か所の市内診療所が入院を要さない患者の受け入れをすることで慢性腎臓病患者の紹介、連携を容易にした。【結果】2019 年 4 月から行政、市民病院、医師会を含めた蒲郡慢性腎臓病ネットワークの運用が開始された。運用開始半年で市内診療所からの腎臓病専門医へ 100 件を超える慢性腎臓病患者が紹介された。腎臓病専門医受診後、患者は 100% かかりつけ医に戻り治療が継続された。【結論】行政、病院、診療所の連携が深まることで慢性腎臓病の進行抑制が期待される。

P-390

地域高齢者における腎機能の推移とサルコペニアの関連性

¹東京都健康長寿医療センター腎臓内科, ²東京都健康長寿医療センター研究所
山中 法子¹, 松野 志歩¹, 山口 靖子¹, 野藤 悠², 北村 明彦², 新開 省二², 湯村 和子¹, 板橋 美津世¹, 武井 卓¹

【目的】高齢者健診受診者を対象に腎機能の推移がサルコペニアに与える影響について検討する。【方法】群馬県草津町において 2018 年と 2019 年に高齢者健診を受診した 65 歳以上のうちサルコペニアおよび腎機能検査の解析が可能な 455 名 (平均年齢 76.2 歳, 女性 271 名) を対象とした。サルコペニアは簡易基準案 (NILS-LSA) を使用し、脆弱高齢者群、正常群に分類した。推定糸球体濾過量 (eGFR) は高齢者の体格を考慮して体表面積未補正を使用し、2018 年と 2019 年の推移を eGFR の変化率 (2019 年 eGFR - 2018 年 eGFR / 2018 年 eGFR) とし、サルコペニアに関する因子との関連を調べた。【結果】2018 年に脆弱高齢者群と診断されたのは 138 名 (30.3%) であったが 2019 年は 165 名 (36.2%) と増加していた。eGFR の変化率 (平均 0.03 ± 0.11) が低下すればするほど BMI (p < 0.0001)、除脂肪量 (p < 0.001)、握力 (p < 0.05) の低下が増大し、歩行速度は低下の傾向であった (p = 0.1)。しかしアルブミン尿との関連は見出せなかった。【結論】地域在宅高齢者住民を対象として腎機能低下とサルコペニアの経時的な関連性を明らかにした。高齢慢性腎臓病患者の早期発見・治療はサルコペニアの発症抑制に寄与する可能性が示唆された。

P-391

尿 Alb/Cr 比 (ACR) 30 mg/gCr 未満における ACR と心血管、全死亡との関連

¹Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, ²Fielding School of Public Health, UCLA, ³日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科
小林 洋輝¹, 井上 浩輔², 中村 吉宏³, 阿部 雅紀³

【目的】一般人口集団において微量アルブミン尿 (ACR 30-299 mg/gCr) の存在は心血管、全死亡の増加と関連することが知られているが、ACR 30 mg/gCr 未満の集団においても ACR の増加に伴う死亡リスクの増加を認めるかについては未だ明らかでない。【方法】米国民健康栄養調査を用いた米国人一般人口集団 (平均年齢 47.5 歳, 女性 52%, 人種構成: 白人 49%, 黒人 20%, ヒスパニック 17%, その他 14%) の中で ACR が 30 mg/gCr 未満の集団 (N=31,495) を対象に ACR と心血管、全死亡との関連を Cox 比例ハザード回帰モデルで解析した。又、年齢、性別、人種、教育水準による層別化解析を行った。【結果】ACR 30 mg/gCr 未満の集団においても ACR 増加と死亡リスク増加について線形性の関係を認め、ACR 5 mg/gCr 未満の集団と比較して 5-10 mg/gCr の集団で有意に全死亡のリスク増加を認めた (HR 1.2; 95%CI 1.1-1.4)。この傾向は 65 歳以上, 女性, 白人, 教育低水準の集団においてより顕著であった。一方でアジア人を含む集団においては ACR と死亡リスクとの有意な関連を認めなかった。【結論】KDIGO が推奨する ACR のカットオフは至適な値より高値の可能性があり、人種を含めた背景因子に応じて適切なカットオフ値によるリスク評価が必要である。

P-392

顕微鏡的血尿単独で腎生検を施行した 74 例の検討

¹田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科, ²京都華頂大学現代家政学部
鈴木 洋行¹, 武曾 恵理¹, 遠藤 知美¹, 垣田 浩子¹, 塚本 達雄¹

【目的】顕微鏡的血尿単独での腎生検意義を検討する。【方法】当院において尿潜血陽性、尿蛋白 150 mg/dL 未満で腎生検を行った 74 名を抽出し、病理診断、臨床的特徴を retrospective に検討を行った。【結果】74 例 (男 27 例, 女 47 例) の臨床的特徴は、年齢 41.8 歳, 尿蛋白 58.1 mg/gCr, eGFR 93.2 ml/min/1.73 m², 高血圧合併 20.2% であった。病理診断の内訳は、メサンジウム増殖性腎炎 (IgA 腎症 35 例, non-IgA 腎症 20 例), minor glomerular abnormalities 6 例, 他 13 例で、IgA 腎症が最多であった。電子顕微鏡所見で非薄基底膜病を疑うのは 1 例のみであった。IgA 腎症のうち病理所見にて予後比較的不良群又は H-Grade III 以上 (以下予後不良群) が 12 例あり、うち 5 例でステロイド治療を開始した。予後不良群 (12 例) は予後良好群 (23 例) に比し、尿沈渣での赤血球・顆粒球円柱の存在 (91.6% vs 30.4% p=0.006), 随時尿蛋白排泄量 (98.8 mg/gCr vs 53.4 mg/gCr p=0.001), IgA/C3 比 (4.07 vs 3.24 p=0.030), 高血圧の存在 (50.0% vs 13.0% p=0.037) が有意に多かった。多変量解析では、円柱の存在 (p=0.011), 随時尿蛋白排泄量 (p=0.034) において病理所見での予後不良との関連を有意に認めた。【結論】赤血球・顆粒球円柱陽性症例は蛋白尿が軽微でも治療を要する IgA 腎症の可能性があり腎生検を施行する必要がある。

P-393

沖縄県中部地区における CKD・糖尿病性腎臓病重症化予防の取り組み

¹すながわ内科クリニック, ²沖縄県立中部病院腎臓内科, ³中頭病院腎臓内科, ⁴沖縄県中部地区医師会理事
砂川 博司¹, 宮里 均², 金城 一志³, 仲地 健⁴

沖縄県中部医療圏 (人口約 52 万) において、中部地区医師会、協会けんぽ沖縄県支部、うるま市 (12.4 万)、沖縄市 (14.2 万) の四者が協定を結び、糖尿病性腎臓病を含む慢性腎臓病 (以下 CKD) の重症化および新規透析導入の阻止・遅延を目的に、病診連携事業に取り組んでいる。その連携内容、現況と課題について報告する。【連携内容】1. 診療所医師と中核病院腎臓専門医の連携を構築。2. 要医療者に対する保険者と診療所医師、専門医の連携を構築。3. IT 医療ネットワークを活用し、情報の共有化並びに透析導入ハイリスク患者の全数把握に努める。4. 平成 29 年 11 月 1 日より本事業の運用を開始。毎年進捗評価・実績報告を行う。【現況】1. 36 施設、診療所医師 54 名、腎専門医 12 名を登録。2. 平成 29~30 年度両市検診受診者のうち要医療判定者 593 人 (DM 患者 102 人) が診療所医師または腎専門医へ紹介。診療所医師から腎臓診療医へ 209 名が紹介。3. 2 中核病院でハイリスク患者 367 名を抽出し治療経過を確認。【課題】1. 腎保護作用報告のある薬物治療の標準化。2. 多職種連携における指導の標準化。3. 未治療者・治療中断者への介入対策【まとめ】4 者協働の本プログラム遂行により、新規透析導入の阻止、遅延が期待される。

P-394

当院および近隣医院での ADPKD 患者診療の実態と考察

日本大学内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野
丸山 高史, 秋谷 友里恵, 松岡 友美, 宮里 紘太, 田中 裕也, 阿部 雅紀

【目的】常染色体優性多発性嚢胞腎 (以下 ADPKD) は最終的には 60 歳までに約 50% が透析導入に至ると言われているが、トルバプタンによる嚢胞の進展抑制の治療法が開発されるなど早期発見、治療が重要である。そこで近隣施設での有病率の関する調査や当院での ADPKD 患者の診療実態について調査した。【方法】近隣医院に以下の内容を調査した。(1) 患者本人・家族・親戚に ADPKD と診断された患者の有無について。(2) 画像上 ADPKD が疑われる患者の有無について。(3) 疑い患者の専門施設への紹介歴の有無について。次に、当院におき ADPKD 患者の診療実態を調査した。【結果】ADPKD を疑う患者が存在する近隣施設は問診上約 40%、エコー上 30% 存在したが、専門施設へ紹介した割合は約 40% であった。また当院での診療実態として主科は当科腎臓内科の割合が 89% と他施設と比べて高い割合であったが、他科が主科の場合 ADPKD の進展抑制の治療は行っていない現状が診られた。【結論】大学病院の内外共に ADPKD という疾患の早期発見、治療の意義を訴える啓蒙活動が今以上に必要であると思われる。

P-395

校区イベントを活用した新たな腎疾患啓発

¹久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門, ²久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門
矢野 淳子¹, 甲斐田 裕介¹, 名取 千桂¹, 柴田 了¹, 鶴田 宗久¹, 野村 政壽², 深水 圭²

【目的】CKD 患者数は増加の一途を辿っているが、一般市民の CKD 認知度は低い。CKD 普及活動の重要性が提言されているものの、これまで行った普及活動は参加する層が高齢者や CKD 患者やその家族が中心となることが多い点や啓発の効果が評価しにくいなどの問題をかかえていた。我々は久留米市における校区イベントを活用した腎疾患啓発を計画し、効果について検証した。【方法】2018 年 11 月から久留米市の 14 校区で開催されたイベントの際に、CKD 認知度調査を行った。イベント直後に CKD 認知度の変化について検証した。【結果】参加総数 1228 名 (男性 442 名, 女性 783 名, 年齢 63.7 ± 41.1 歳) であり、989 名 (80.5%) が校区内からの参加者であった。イベント開始前の CKD 認知度は 21.3% (262 名) であった。年齢別の CKD 認知度は 50 代が 24.3% と最も高く、20 代が 14.3% と最も低かった。校区別の CKD 認知度も 8.7 から 32.2% と地域差を認めた。イベント直後にテストを行い CKD を理解し得た参加者は 1179 名 (96.0%) であった。【結論】CKD 認知度は年齢、地域に差があった。校区イベントを活用した腎疾患啓発は幅広い年齢層への CKD 認知度上昇に寄与し、参加者の多くが校区内在住であるため確実に経過を追うことができる。啓発の効果を評価するのに有用と考える。

P-396

小児の急性巣状細菌性腎炎は尿中白血球数が急性腎盂腎炎より少ない

¹大阪医科大学小児科, ²市立ひらかた病院小児科, ³有澤総合病院血液浄化センター
松村 英樹¹, 藤井 裕子¹, 山崎 哲司¹, 白数 明彦², 中倉 兵庫³, 芦田 明¹

【緒言】有熱性尿路感染 (fUTI) は日常診療では白血球尿で診断される。尿白血球数は、従来は沈渣による半定量評価だったが、近年は自動分析による定量評価が可能になっている。今回、急性腎盂腎炎 (APN) と比較して、急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) では尿白血球数ははじめとした尿所見がより軽微ではないか、との日常臨床で感じたクリニカルクエストを検討した。【方法】過去 5 年間の小児 fUTI 入院患者を後方視的に検討した。CAKU 以外の基礎疾患を有する患者、入院前に予防内服以外の抗菌薬投与を受けた患者は除外した。画像検査で、腎実質内に腫瘤形成を認めるものを AFBN、それ以外の fUTI を APN とした。自動分析による検尿所見を 2 群で比較し検討した。【結果】対象症例は 38 例で、入院時年齢は AFBN が有意に高く (中央値 4.7 歳 vs 0.4 歳)、AFBN は女児が多かった。尿白血球数は、APN に比べて AFBN は明らかに少なかった (1,294 vs 63/μL)。【考察・結語】今回の検討では、ほとんどの症例で尿白血球数は基準値 (20/μL) を上回っており、基準からすれば有意な膿尿を認めていたが、より重症である AFBN の方が尿白血球数は軽微だった。尿中白血球数があまり多くない発熱患者ほど、AFBN を見逃さない慎重な判断が必要である。

P-397

Trustable professional activity (EPA) を用いた、腎臓内科を研修する初期臨床研修医の到達目標と評価基準の作成

¹名古屋大学腎臓内科, ²名古屋大学医学部附属病院卒後臨床研修・キャリア形成支援センター, ³京都大学医学部附属病院緩和医療科
田中 章仁¹, 近藤 猛², 宮地 由佳³, 丸山 彰一¹, 錦織 宏²

【背景】卒後臨床研修の到達目標は2020年度に改訂されることとなり、「医師臨床研修指導ガイドライン-2020年度版-」が公開された。この中で評価方法についても述べられているが、全ての臨床研修病院に当てはまる文言とするために、抽象的な側面がある。そこで我々は、これらを現場の状況に落とし込み、腎臓内科での具体的な到達目標、評価項目を作成することとした。【方法】合意形成のため修正 Delphi 法を行う。研究班内に到達目標、評価基準初期リストを作成する。エキスパートパネルは腎臓内科医25名。回答は5件法(5:含めるべき, 1:含めるべきでない)で、(a)平均が4以上かつ標準偏差が1未満, (b)75%以上が4以上と回答, の(a)(b)いずれも満たす場合には合意が得られたものとし、次のラウンドへ残す。自由記載による追加や修正も行う。このラウンドを繰り返す。【結果】11項目の初期リストを作成した。Delphi ラウンドを行った所、4項目が削除、新規に4項目が追加された。【結論】具体的かつ普遍的な到達目標、評価基準は存在せず、localization が重要である。引き続き Delphi ラウンドを行い、到達目標、評価基準を完成する。

P-398

腎生検における止血剤投与の有用性の検討

¹公立つるぎ病院腎高血圧内科, ²公立松任石川中央病院腎高血圧内科, ³公立松任石川中央病院小児科
高澤 和也¹, 高枝 知香子², 山村 雄太², 舟本 智章², 上田 典司³

経皮腎生検時(RB)の出血に対してトラネキサム酸(TXA)の静注(IV)またはカルバゾクロムスルホン酸(CZM)の併用を勧めているが有効性は明らかでない。そこで、RB前からTXA投与した場合(前T群)とRB直後にTXA単独(T群)またはTXAとCZM併用(TC群)の止血効果を検討した。方法:対象は一人の医師がRBを施行した109名で、前T群(TXA:250mg IV)10名、T群54例およびTC群(CZM:100mg IV)45例の3群で出血量を検討した。RB90分後・24時間後の出血量をRBC・Hbの変化量に加え循環血液量を小川式で計算し(EBV)、出血時間(BT)・sCrと穿刺回数等も検討した。結果:3群間でBT・sCrや穿刺回数等の背景因子に差はなかった。前T群の90分後の出血量は、RBCで $29.8 \pm 24.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hbでは $0.9 \pm 0.7 \text{ g/dL}$ 、EBVは $324.9 \pm 296.0 \text{ mL}$ であり、それぞれT群の $13.2 \pm 26.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、 $0.4 \pm 0.8 \text{ g/dL}$ 、 $129.6 \pm 282.0 \text{ mL}$ 、TC群の $12.2 \pm 22.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、 $0.4 \pm 0.7 \text{ g/dL}$ 、 $110.5 \pm 218.8 \text{ mL}$ と、3群間で差はなかった。24時間後の出血量も前T群・T群・TC群でそれぞれRBC: 8.1 ± 20.8 、 6.5 ± 27.1 、 $5.7 \pm 23.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb: 0.2 ± 0.7 、 0.2 ± 0.8 、 $0.2 \pm 0.7 \text{ g/dL}$ 、EBV: 94.9 ± 271.1 、 62.5 ± 279.7 、 $43.6 \pm 220.9 \text{ mL}$ であった。いずれも3群間で差を認めなかった。結論:経皮腎生検においてTXAの使用およびTXAとCZMの併用、のいずれも止血効果は認められない。

P-399

抗血小板・抗凝固薬休薬後の腎生検と合併症の関連:コホート研究

佐久総合病院
大沢 紘介, 村上 稔, 佐々本 格, 柳澤 紀子, 降旗 俊一, 山口 博, 池添 正哉

【目的】抗血小板・抗凝固薬を休薬のうえ腎生検を施行することが腎生検合併症と関連するかどうかを検討すること。【研究デザイン】コホート研究。【対象】セッティング 2014年から2018年に当院で自己腎生検を受けた患者。【要因】要因は抗血小板・抗凝固薬休薬後の腎生検(休薬群)。対照は同薬剤を内服していなかった腎生検(通常群)。【評価項目】主要評価項目は腎生検のメジャー合併症(輸血や血管内治療、腎摘出術を要する出血)、副次的評価項目はマイナー合併症(腎周囲血腫、肉眼的血尿)、腎生検前後の心血管疾患の合併および採取した糸球体数とした。【統計解析】log-binomial regression modelを用いて調整リスク比(95%信頼区間)を推定した。交絡因子は傾向スコアによる重み付けで調整した。【結果】メジャー合併症は通常群の1名(0.4%)のみであった。休薬群の57名(65.5%)、通常群の205名(71.9%)にマイナー合併症を認めた(調整リスク比1.00[95%CI 0.77-1.08])。心血管疾患の合併は両群ともになかった。採取した糸球体数の中央値(四分位範囲)は休薬群18(13-30)、通常群21(14-30)であった。【結論】抗血小板・抗凝固薬を休薬のうえ施行した腎生検は合併症の増加と関連しないことが示唆された。

P-400

75歳以上の後期高齢者に対する腎生検の安全性および有用性についての検討

島根大学医学部附属病院腎臓内科
福永 昇平, 園田 裕隆, 星野 祐輝, 川西 未波留, 山内 明日香, 加藤 志帆, 吉金 かおり, 伊藤 孝史

【目的】75歳以上の後期高齢者に対する腎生検の安全性、有用性について検討を行う。【方法】2008年1月1日から2018年12月31日までに腎生検を行った後期高齢者52例(男性29例、女性23例)を対象とした。これらの症例に対して腎生検の安全性、有用性について後ろ向きに検討した。【結果】腎生検の適応理由はネフローゼ症候群が最も多く22例、ついで急速進行性糸球体腎炎が12例、無症候性の検尿異常は12例であった。組織診断は膜性腎症が12例と最も多く、ANCA関連腎炎が8例、微小変化型ネフローゼ症候群が6例、膜性増殖性糸球体腎炎が5例、IgA腎症が4例、糖尿病性腎症が3例であった。臨床診断と組織診断の一致率は53.8%であった。腎生検の合併症は、輸血を必要とする出血を1例(1.9%)で認めた。腎生検前後のHb値は、腎生検前が $10.9 \pm 0.29 \text{ g/dL}$ 、腎生検後が $10.1 \pm 0.29 \text{ g/dL}$ であり、 $0.5 \pm 0.05 \text{ g/dL}$ の低下を認めた。【考察】過去の全年齢を対象としたアンケート調査では、腎生検後に1.7-2.2%の症例で輸血以上の処置を要したと報告されている。本検討でも1.9%と同程度であり、後期高齢者でも比較的 safely 腎生検が施行できる。また、臨床診断と組織診断も約半数が異なっており、後期高齢者に対する腎生検は有用と考えられる。

P-401

ANCA関連血管炎において、スタチン製剤は再燃抑制に寄与する可能性がある

愛知医科大学
山口 真, 勝野 敬之, 野畑 宏信, 岩垣津 志穂, 鬼無 洋, 坂野 章吾, 伊藤 恭彦

【背景】これまで、ANCA関連血管炎における再燃の関連因子について検討された報告はあるが、スタチン療法と再燃との関連性は不明である。【研究デザイン】後ろ向きコホート研究。【セッティング】愛知医科大学病院で、2009年~2017年にANCA関連血管炎と診断された98名の患者。【測定】スタチン療法と再燃との関連性について、Cox比例ハザードモデルによる単変量・多変量解析で評価した。【アウトカム】主要アウトカムは初回寛解から初回再燃までの期間とした。【結果】中央値24ヶ月(四分位範囲、9-50)の観察期間中に、91(92.9%)人が寛解し、その中で38(41.7%)人が再燃をきたした。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析により、スタチン非内服群(補正HR、2.44 [95% CI, 1.08-5.47])において、再燃との関連性が示された。【研究の限界】後ろ向き研究のため、未測定の交絡因子の調整が不可能である。【結論】ANCA関連血管炎において、スタチン療法は再燃抑制に寄与する可能性が示唆された。今後、さらなる検証が必要である。

P-402

血液透析に導入となった患者の紹介時血清クレアチニン値と導入までの期間の検討

香川県済生会病院腎臓内科
小路 哲生

かかりつけ医から慢性腎臓病(CKD)治療の基幹病院である香川県済生会病院腎臓内科に紹介された患者のうち、2012年以降に血液透析に導入された52人の紹介時の血清Cr値と透析導入までの期間について検討した。CKDの原疾患は、糖尿病が26人、腎硬化症が14人などであった。平均年齢は70.7歳で、男性35人、女性17人、糖尿病症例だけみると、平均年齢が66.1歳だった。透析までの期間と受診時血清Crについて回帰曲線で検討したところ、受診後約60ヶ月で透析導入になった患者の平均血清Cr値はmg/dlであった。Isekiら(Kid Int 1997)は、血清Cr値はmg/dlの場合透析導入まで64ヶ月と報告しており、ほぼ同様の結果であった。また紹介された症例では、患者全体の半分以上がCKD重症度分類でCKDG5であり、透析導入目的の紹介が多かったと考えられた。今回は透析導入症例の検討であるため、紹介時の検査から導入時期の推測については一概には言えない。しかしこれらの結果を用いて透析導入までの期間と血清Cr値の関係の実際を具体的に患者に説明することが、患者の透析回避の意欲向上に、またかかりつけ医と腎臓専門医の併診によるCKD治療の工夫がCKD進行抑制につながるのではないかと考える。

P-403

保存期CKD患者において、血清亜鉛濃度の低下は鉄動態と独立した貧血増悪因子である

1市立東大阪医療センター, 2日本生命病院
柴田 祥吾¹, 藤村 龍太¹, 徳田 竹千代¹, 田中 綾子¹, 水本 綾², 原田 環¹, 中田 裕人¹

【目的】保存期CKD患者を用いて血清亜鉛(Zn)濃度と貧血の関連性について検討した。【方法】2014年11月から2017年11月までZn濃度が測定された378例を診療データベースより抽出し、Zn製剤内服例・悪性腫瘍・活動性の感染症・消化管出血・虚血性心疾患・肝疾患・血液疾患・透析例を有する患者を除いたeGFR 60 mL/min/1.73 m2未満の保存期CKD患者182例を解析した。血清Zn濃度60 µg/dL未満をZn欠乏とした。【結果】182名中のZn濃度は58 [50-66]であり、58.8%がZn欠乏であった。Zn濃度は以下のものと相関した: log (eGFR) (r=0.168, p=0.0232), Hb (r=0.264, p<0.01), Ht (r=0.311, p<0.01), Alb (r=0.316, p<0.01)。Zn濃度は鉄動態(Fe, TSAT, フェリチン)と相関しなかった。鉄欠乏の如何に関わらず、Zn欠乏群ではZn非欠乏群に比し、Hb及びHtが有意に低値であった(p<0.001)。ROC曲線から得たHb<10 g/dLとなるZn濃度のカットオフ値60 µg/dLを下回る場合、Hb<10 g/dLとなるオッズ比は3.10 [1.66-5.75] (補正なし)および4.59 [1.98-10.6] (年齢, 性, log (eGFR), CRP, 血清Alb濃度, Feで補正)であった。【結論】要医療者集団では腎機能低下に伴いZn欠乏の頻度は上昇し、鉄動態とは独立して貧血の増悪に関与する可能性がある。CKD患者では潜在的Zn欠乏を念頭に腎性貧血対策を行う必要がある。

P-404

特定検診6年間の追跡調査における、慢性腎臓病(CKD)に対する喫煙の影響

1星晶会あい病院, 2兵庫医科大学内科学腎・透析科, 3大阪大学腎臓内科, 4厚生労働科学研究費補助金「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」
松本 綾子¹, 長澤 康行², 山本 陵平³, 新澤 真紀³, 名波 正義², 蓮池 由起子², 倉賀野 隆裕², 猪阪 善隆³, 井関 邦敏⁴, 山縣 邦弘⁴, 鶴屋 和彦⁴, 吉田 英昭⁴, 藤元 昭一⁴, 旭浩一⁴, 守山 敏樹⁴, 渡辺 毅⁴

【対象】2008~2014年に全国で実施された特定検診受診者のうち、2008年度の検診で尿蛋白陰性、60≤eGFR<120 mL/min/1.73 m2であった149,260人【方法】尿蛋白1+以上とeGFRが2008年から15 mL/min/1.73 m2以上の低下をアウトカムとし、喫煙の有無、観察期間中に尿蛋白発症の有無との関連を、Kaplan-Meier法、Log-rank検定およびCox比例ハザード法にて解析を行った。【結果】男女いずれも喫煙有無では、喫煙者で尿蛋白陽性率とeGFR低下の発症率が有意に上昇していた(p<0.001)。喫煙と観察期間中の尿蛋白陽性で4群に分けると、喫煙あり尿蛋白陽性(S+UP+)群、S-UP+群、S+UP-群、S-UP-群の順で、eGFR低下の発症率が有意に上昇していた(p<0.001)。尿蛋白陽性に関して、喫煙はハザード比(HR)1.24 (95%CI 1.15-1.34, p<0.001)、eGFR低下に関して喫煙はHR 1.24 (95%CI 1.16-1.31, p<0.001)であった。【結論】喫煙者は非喫煙者と比べて尿蛋白、eGFR低下ともに発症の割合が高く、腎予後に関連がみられた。

P-405

CKD患者における腎臓内科初診外来受診時の塩分・タンパク質摂取量の検討

自治医科大学附属さいたま医療センター
矢内 克典, 睦好 祐子, 植田 裕一郎, 平井 啓之, 大河原 晋, 森下 義幸

【背景】減塩・タンパク質摂取制限を中心とした適切な食事管理は全てのCKD患者で重要である。本研究はCKD患者における当センター腎臓内科初診外来受診時の塩分・タンパク質摂取管理について検討した。【方法】2017年4月-2018年3月までの1年間に当センター腎臓内科初診外来受診CKD患者のうち着尿検査を実施した108名(男/女70/38名, 平均年齢62.9±35.4歳)を対象とし、腎臓内科外来受診直後に実施した24時間蓄尿から推定一日塩分・タンパク質摂取量をそれぞれ田中・Maroniの式で算出し解析した。【結果】検査時平均eGFRは46.7±55.4 mL/min/1.73 m2であった。検査時推定塩分摂取量は8.38±9.1 g/日、推定タンパク質摂取量は54.3±39.0 g/日であった。CKD塩分摂取目標(3-6 g/日)達成率は27.8% (30/108)であった。CKDステージ別のタンパク質摂取目標(CKD stage 3a : 0.8-1.0 g/kg 標準体重/日, CKD stage 3b-5 : 0.6-0.8 g/kg 標準体重/日)達成率はCKD stage 3aで5.6% (1/18), CKD stage 3b-5で30.5% (17/59)であった。【考察】CKD患者における腎臓内科初診外来受診時の塩分・タンパク質摂取量目標達成率は低く、腎臓内科受診後の栄養指導、診療連携強化が必要である。

P-406

血清亜鉛と腎機能の関連性及び血清亜鉛に関与する因子の検討

東京慈恵会医科大学
丸山 之雄, 中島 章雄, 松尾 七重, 丹野 有道, 大城戸 一郎, 横山 啓太郎, 横尾 隆

【目的】亜鉛は必須微量元素(必須微量元素)の1つで、生体に必要不可欠なものであり、亜鉛欠乏においては様々な症状を呈する。慢性腎臓病(CKD)では、摂取不足や尿中の排泄亢進などにより亜鉛欠乏を呈しやすいと言われているが、詳細は明らかではない。【方法】「厚生労働省電子的診療情報交換推進事業」(SS-MIX: Standardized Structured Medical Information eXchange)を用いて、東京慈恵会医科大学附属病院で2018年4月から2019年3月の間に血清亜鉛を測定した全症例を抽出し、亜鉛含有製剤使用症例とクレアチニン値が欠損している症例を除外した816例を対象として、血清亜鉛と腎機能の関連性、及び血清亜鉛に関与する因子を検討した。【結果】亜鉛欠乏症(60 µg/dL未満)を250例(31%)に、潜在性亜鉛欠乏症(60-80 µg/dL)を427例(52%)に認めた。CKDステージが進行すると血清亜鉛が低値になる傾向があったが、推定糸球体濾過量(eGFR)と血清亜鉛には有意な相関関係を認めなかった。多変量解析では血清アルブミンとヘモグロビン値が独立した血清亜鉛の規定因子だった。【結論】血清亜鉛には腎機能のみならず、貧血や栄養状態など多彩な因子が影響していると思われる。

P-407

高齢CKD患者における血清ヘモグロビンレベルと腎予後の関連

1福島県立医科大学腎臓高血圧内科, 2福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科, 3岩手医科大学腎・高血圧内科, 4福島県立医科大学生活習慣病・慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座
田中 健一¹, 藤原 もも子¹, 齋藤 浩孝¹, 岩崎 剛史¹, 小田 朗¹, 渡辺 秀平¹, 中島 彩¹, 菅野 真理¹, 鳥袋 充生², 旭浩一³, 渡辺 毅⁴, 風間 順一郎¹

【目的】高齢CKD患者における血清Hbレベルと腎予後の関連について検証する。【方法】当科のCKD患者コホートの1,324例(G1+2: n=386, G3a: n=471, G3b: n=276, G4+5: n=191)を対象にベースラインの血清Hbレベルと腎イベント(末期腎不全またはベースラインからの血清Cr倍化)の関連について75歳以上、75歳未満でそれぞれ検討した。【結果】CKDステージ進展とともにHb 11 g/dL未満の割合は増加し、G4以降の75歳以上では53%がHb 11 g/dL未満であった。観察期間(中央値)2.8年のうちに121例の腎イベント到達があり、Hb 11 g/dL未満の群では腎イベント到達が有意に多かった(log-rank P<0.001)。年齢、性別、喫煙歴、肥満、心血管疾患既往、糖尿病、高血圧、eGFR、尿蛋白、ESAおよびRAS阻害薬使用にて調整してもHb 11 g/dL未満における腎イベントリスクはHR 1.86 (95%CI 1.19-2.91)で、75歳以上(3.69, 95%CI 1.45-9.35)および75歳未満(1.86, 95%CI 1.10-3.16)いずれでも有意であった。【結論】75歳以上の高齢CKD患者においても血清Hb 11 g/dL未満は腎イベントリスク上昇と関連していた。

P-408

初期慢性腎臓病患者における貧血による腎機能低下, CVイベント発症および死亡のリスク

1アステラス製薬株式会社, 2昭和大学
森田 真正¹, 小野澤 慧¹, 木村 友美¹, 山本 治¹, 秋澤 忠男²

【目的】初期CKD患者において腎機能低下, CVイベント発症及び全死亡のリスクと貧血との関連を検討すること。【方法】JMDCの健康診断データと保険請求レセプトデータを使用し、初期CKD患者(初めてeGFRが60 mL/min/1.73 m2未満になった患者)の腎機能低下(eGFRが2-3年以内に30%以上低下, SCr倍化, またはRRT開始), CVイベント(心筋梗塞, 心不全, 不安定狭心症, 脳梗塞)発症, 及び死亡まで追跡した。貧血は腎性貧血治療ガイドラインの診断基準に従って定義した。【結果・考察】対象患者32870人のうち1396(4.2%)が貧血だった。結果を表に示す。初期CKD患者において、貧血は各リスクと関連していた。CVイベント歴のある群の調整HRは全体と同程度で、糖尿病群では貧血はCVイベントのリスクではなかった。【結論】貧血は初期CKD患者の腎・心・生命予後と関連していた。

Table with multiple columns and rows, likely a Kaplan-Meier survival plot or a data table showing patient outcomes over time. The table is partially obscured and difficult to read in detail, but it appears to contain survival data for different groups.

P-409
腎進行期腎不全患者における腎機能と Quality of Life の関連性の検討

¹南長野医療センター篠ノ井総合病院, ²REACH-J Steering committee
 中村 裕紀¹, 穴山 万理子¹, 牧野 靖¹, 田村 克彦¹, 長澤 正樹¹, 岡田 浩一², 成田 一衛², 和田 隆志², 柏原 直樹², 山縣 邦弘²

【背景】慢性腎臓病 (CKD) は高い死亡率のみならず quality of life (QOL) の低下と関連する。しかしながら、我が国の保存期 CKD 患者における QOL の実態は十分に調査されていないのが現状である。【目的】進行期 CKD 患者の QOL の実態を明らかにする。【方法】国内多施設共同前向きコホート研究である REACH-J-CKD コホート研究登録時の患者アンケート調査から腎疾患による負担・症状の程度と腎機能の関係について横断的に検討した。対象患者は 2248 人、平均年齢 69.1 歳、平均 Cr 2.63 mg/dL。【結果】C K D ステージ (G3b, G4, G5) 別の患者背景因子、合併症、心機能における記述的評価では、年齢、性別、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患の項目で有意差を認め、傾向検定にて、筋肉の痛み、胸の痛み、手足の痺れ、吐き気は CKD 進展とともに有意な悪化を認め、筋肉のけいれん、皮膚のかゆみ、皮膚の乾燥、息切れ、立ちくらみは有意に軽快していた。今後は多変量解析を行う。【考察】進行期腎不全に付随する症状は腎機能の低下とともに悪化と軽快が混在する可能性がある。長期的には入院率や早期の透析導入・死亡率と関連すると考えられその特徴を認識することが重要と思われる。

P-410
CKD 患者における 1 日食塩排泄量 (USALT) とアルブミン尿との関連について：福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

¹国立病院機構九州医療センター, ²九州大学大学院病態機能内科学, ³奈良県立医科大学腎臓内科学
 福井 明子¹, 松隈 祐太¹, 吉富 亮太¹, 中山 勝², 田中 茂², 鶴屋 和彦³, 中野 敏昭², 北園 孝成²

【背景】大規模な一般住民を対象としたコホート研究においては USALT とアルブミン尿との関連はいくつか報告されているが、大規模 CKD コホート集団ではその関連は明らかではない。【目的】大規模 CKD コホート集団において USALT と尿アルブミン/クレアチニン比 (UACR) および顕性アルブミン尿 (MA) との関連を明らかにする。【方法】対象は FKR 研究に登録された保存期 CKD 患者 4075 名。随時尿を採取し田中法により USALT を算出。対象を USALT の四分位で分けた。年齢、性、DM, SBP, BMI, RAAS 使用、利尿薬使用、eGFR, HDL-C, LDL-C を調整因子とし、線形およびロジスティック回帰分析を行い、USALT と logUACR 並びに USALT と MA との関連を検討。【結果】USALT 中央値 8.45 g/H, MA は 44% に認めた。USALT 第 1 四分位に対し、第 3 四分位 (Coefficient, 0.305; 95%CI, 0.154-0.456) と第 4 四分位 (Coefficient, 0.601; 95%CI, 0.447-0.756) で logUACR との有意な関連を認め、同様に、USALT 第 1 四分位に対し、第 3 四分位 (OR, 1.33; 95%CI, 1.09-1.62) と第 4 四分位 (OR, 1.89; 95%CI, 1.54-2.32) で MA に対する OR の有意な上昇を認めた。【結論】CKD 患者において USALT はアルブミン尿と独立して関連していた。

P-411
進行性腎障害に与える尿酸代謝異常の関与と治療適応に関する解析

埼玉医科大学総合医療センター
 中村 裕美子, 黒澤 明, 濱田 隆行, 佐藤 紗映子, 原 宏明, 清水 泰輔, 小川 智也, 叶澤 孝一, 長谷川 元

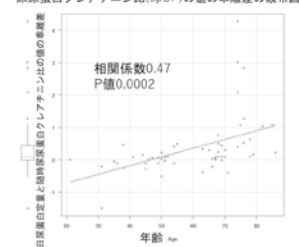
【目的】高尿酸血症は痛風腎の原因となり間質性腎炎を起こす事で慢性腎不全の原因になるとされている。近年、無症候性高尿酸血症が慢性腎不全を促進させる様々な仮説が提唱されている。我々は 2015 年から 2017 年の間に当院で透析導入となった症例を対象に、尿酸が進行性腎障害に及ぼす影響を検討した。【方法】2015 年 1 月から 2018 年 12 月までの間に透析導入となった患者のうち、原疾患として糖尿病腎症と泌尿器科的疾患を除外し、導入半年前の血液検査が確認できる 142 例を対象とした。6 か月前に CKDstage 1~4 であったにもかかわらず、半年で導入に至った群を rapid 群とし、それ以外を slow 群とし、主要評価項目を導入時血清尿酸値とし、後方視的解析を行った。【結果】rapid 群は 35 例、slow 群 109 例であり rapid 群の導入時尿酸値は 8.62 ± 2.56 mg/dl であり slow 群の導入時尿酸値は 7.14 ± 1.60 mg/dl であった。両群を t 検定で比較すると P < 0.01 と rapid 群では導入時尿酸値が有意に高い結果となった。6 か月前の尿酸値は両群で有意な差はなかった。【考察】両群間で、6 か月前の尿酸値に差はなかったが導入時の尿酸値には有意な差を認めたため、尿酸値のコントロールが不良であると慢性腎不全の進行が促進される可能性がある事が示唆された。

P-412
24 時間蓄尿蛋白量と随時尿蛋白 g/gCre の乖離についての検討

JCHO 千葉病院
 杉原 裕基, 長谷川 茂

【背景】随時尿蛋白 g/gCre 値 (以下 sUP) と 24 時間蓄尿蛋白量 (以下 dUP) の差が数 g である事を時々経験するが、AKI 以外にもこの事象に関する因子の検討が必要である。【方法】病状が安定的で蓄尿 UP 陽性の通院患者 119 名 (男 62 名, 女 57 名) を対象とし、sUP と dUP の差 (sUP-dUP) を生ずる因子を検討した。【結果】基礎疾患は IgAN 51 名, MN 25 名, 腎硬化症 13 名等。男性で | sUP-dUP | > 0.2 を示したのは 32 名 (51.6%)、内訳は sUP > dUP が 13 名, sUP < dUP が 19 名。女性で | sUP-dUP | > 0.2 を示したのは 31 名 (54.4%)、内訳は sUP > dUP が 23 名で, sUP < dUP が 8 名。女性で随時尿蛋白が過大評価される傾向がみられた。また、男性の乖離はほぼ 1 g 未満であるが、女性は 70 歳以上で乖離が 1 g 以上となる例が目立った。女性で年齢と sUP-dUP に正の相関を認め Fig (相関係数 0.47, P=0.0002)、男性は認めなかった。【結論】sUP は簡便で CKD の診断や経過観察に用いられるが特に高齢女性では dUP との乖離に注意を要する。

Fig : 女性における年齢と 1 日尿蛋白定量 (24UP) と随時尿蛋白 g/gCre (sUP) の乖離の散布図



P-413
糖尿病性腎臓病 (DKD) による慢性腎臓病 (CKD) G4-5 を対象としたトルバプタンの有効性の検討

¹東京労災病院, ²東邦大学医学部腎臓学講座
 須藤 友紀¹, 登坂 真依¹, 宜保 智樹¹, 酒井 兼², 内藤 隆¹

【背景】末期腎不全ではトルバプタン (TLV) の反応が乏しくなることが予測されるが、近年 CKD G3b-5 でその有効性を示す結果も報告されている。ループ利尿薬のみでは浮腫の改善を認めない CKD 増悪患者に対して、当院ではループ利尿薬と TLV の併用療法を行っている。【目的・方法】ループ利尿薬を使用している DKD を原疾患とする CKD G4-5 で、透析導入までループ利尿剤のみを使用した群 (L 群: 21 例) とループ利尿薬に加えて TLV を開始した群 (L+T 群: 24 例) の 2 つに分けた。透析導入までの日数と各パラメーターとの関連性を後ろ向きに比較検討した。また、CKD G4-5 の際に TLV を開始した 9 症例に対して、透析導入までの BNP 値の変化を検討した。【結果】各群で eGFR 15 ml/min/1.73 m² 未満になってから透析導入までの日数の中央値は L 群 355 日, L+T 群 332 日で有意差はなかった。また、TLV 群のうち BNP がフォローされている 9 例において、TLV 導入時 eGFR は 10.7 ± 3.4 ml/min/1.73 m²。TLV 開始前 BNP は 1665.1 ± 2542.1 ng/l, TLV 追加後の 1-3 か月後の BNP は 564.2 ± 571.5 pg/l (p=0.015)。6 か月後の BNP は 2975.5 ± 4893.3 pg/l (p=0.50) となった。【考察】DKD を原疾患とする CKD G4-5 の患者に対して TLV を導入することは、浮腫を改善させる可能性があるがその効果は短期間にとどまることが示唆された。

P-414
24 時間蓄尿検査で評価した SGLT2 阻害薬の GFR 低下の抑制効果

宇陀市立病院内科
 丸山 直樹, 松倉 康夫

【はじめに】当院ではユリメジャー法による 24 時間蓄尿検査を導入し、推定一日蛋白摂取量、一日塩分摂取量、尿蛋白量を算出し、望ましい食生活を指導している。【方法】定期受診ごとに 24 時間蓄尿検査を実施し、SGLT2 阻害薬を投与した 13 名 (男/女 9/4 名, 糖尿病腎症 4 期 4 名, 糖尿病合併 CKD 9 名, 平均年齢 68.5 歳, BMI 26.6, HbA1c 6.4%, GFR 29.3 mL/min/1.73 m², 1 日尿蛋白量 3.35 g/日, 平均推定 1 日塩分摂取量 10.0 g/日) に、減塩指導後に SGLT2 阻害薬を投与した。SGLT2 阻害薬投与前に対して SGLT2 阻害薬投与 3 ヶ月後, 6 ヶ月後を比較対象にして、推定 1 日蛋白摂取量, 塩分摂取量, 1 日尿蛋白量および GFR について検討した。蓄尿検査は、患者側のバイアス (蓄尿手技の成否, 蓄尿時にだけ減塩した, 季節性変化など) による変動が大きいため、前後 3 回の蓄尿検査結果の平均値について検討した。【結果】投与した SGLT2 阻害薬は、Canagliflozin 4 名, Empagliflozin 3 名, Dapagliflozin 6 名。塩分摂取量 (塩分排泄量) は、指導直後は著しく減少したが、徐々に緩む傾向にあった。尿蛋白の減少効果は、SGLT2 阻害薬投与より減塩による減少効果の方が大きかった。推定 1 日塩分摂取量および 1 日尿蛋白量から予想される年間 GFR 低下速度 (ΔGFR) は、SGLT2 阻害薬投与後により低下した。【結論】SGLT2 阻害薬投与により、ほどほどの減塩ができれば、腎機能低下を抑制できる可能性が示唆された。

P-415

脈拍数と eGFR の相関性について

北信総合病院腎臓内科

南 聡, 長岡 俊陽, 倉澤 幸史, 上條 浩司, 洞 和彦

【目的】心拍数は心拍出量の規定因子の1つである。健康人の腎血流量は、心拍出量の約20%である。心拍数が変化すれば、心拍出量とともに腎血流量も変化し、GFRに影響が及ぶ可能性がある。今回我々は、心拍数を脈拍数で代用し、eGFRとの相関性について分析した。【方法】当院腎臓内科外来通院中で、1年以上明らかな腎障害の進行を認めない慢性腎臓病患者を対象とした。入院加療を要する感染症、悪性腫瘍、病勢コントロール困難な自己免疫性疾患、精神疾患、白衣高血圧、出血性病変の合併、及びコントロール困難な胸腹水・浮腫が存在する症例は除外した。個々の症例毎に、外来診察時の脈拍数とeGFRを複数回後ろ向きに記録し、Excelで散布図(X軸:脈拍数, Y軸:eGFR)を作成し、回帰分析を行った。【結果と考察】曲線回帰で回帰分析を行ったところ、対象33例中23例(70%)で、上に凸の二次関数のグラフが表示された(重相関係数 $R \geq 0.2$)。そのうち8例では、回帰のP値が0.05未満の有意な相関関係を認めた。多くの症例では、eGFRが最大値を示す脈拍数は70~90 bpmであり、その脈拍数よりも速い場合も遅い場合もeGFRは低下した。検索した限りでは、脈拍数とeGFRの相関性を示した文献は見当たらなかった。脈拍数が腎機能に及ぼす影響について示した唯一の研究結果であり、今回が初めての報告となる。

P-416

慢性腎臓病における貧血管理~Kakusyo 3C Studyからの検討

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山大学CKD・CVD地域連携包括医療学, ³岡山大学循環器内科学内山 奈津実¹, 内田 治仁², 西脇 麻里子¹, 大高 望¹, 辻 憲二¹, 北川 正史¹, 田邊 克幸¹, 木野村 賢¹, 吉田 賢司², 前島 洋平¹, 杉山 齊¹, 伊藤 浩³, 和田 淳¹

【目的】Kakusyo 3C Study登録CKD患者における貧血管理の状況を把握する。【方法】この研究は、全8施設における循環器内科/腎臓内科外来通院中のCKD患者184人に対する前向き観察研究である。今回、登録時と登録3年後の貧血管理について比較検討した。【結果】Hb値は、登録時 13.1 ± 1.9 g/dL、登録3年後 13.1 ± 2.2 g/dLと横ばいで推移した。3年後でのHb 11 g/dL未満の症例は16.2% (22/136)、Hb 10 g/dL未満の症例は7.4% (10/136)であった。ESA製剤使用者は、登録時7.1% (13/184)、3年後8.0% (11/136)と著変なし。ESA製剤使用群においては、Hb 10.0 g/dL以上達成率は84.6%から70.0%に、Hb 11.0 g/dL以上達成率は38.5%から20.0%と変化した。ESA使用者において、TSAT20%以下かつフェリチン値 100 ng/mLを満たす割合は45.5%であった。【結語】Hb値に関しては変化を認めなかった。しかしESA製剤使用者のうち貧血治療目標達成率は低下していた。目標Hb達成率は不十分であり、貧血改善適正管理に向けたより積極的な介入が必要である。CKD・CVDイベント発症との関連を含め今後前向きに追跡していく。

P-417

中四国地域におけるCKDおよびCVDの関連に関するコホート研究Kakusyo 3C Study:登録3年後のCKD管理状況

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山大学CKD・CVD地域連携包括医療学, ³岡山大学循環器内科学西脇 麻里子¹, 内田 治仁², 大高 望¹, 辻 憲二¹, 北川 正史¹, 田邊 克幸¹, 木野村 賢¹, 吉田 賢司², 前島 洋平¹, 杉山 齊¹, 伊藤 浩³, 和田 淳¹

【目的】Kakusyo 3C StudyにおけるCKD管理状況を明らかにする。【方法】この前向き観察研究に対して、全8施設での循環器内科/腎臓内科主治医の外来CKD患者184人を解析した。今回登録後3年間での副次評価項目を用いたCKD管理状況について検討した。【結果】全登録患者における管理目標達成率は、血圧は53.3%から60.0%、糖尿病は86.4%から90.3%、尿酸値は69.0%から75.8%に上昇した。一方で、脂質管理は63.6%から60.1%と明らかな上昇は認めなかった。病診連携率は、この3年間で18.5%から37.0%に上昇した。病診連携あり群での3年後の各項目達成率をみると血圧55.8%、糖尿病88.3%、尿酸68.8%、脂質57.7%であった。なお登録時に血圧、糖尿病、尿酸値、脂質の管理目標を全て達成していたのは34名であったがCKD・CVDイベントは3年間で発生していない。【結語】他の副次評価項目を含め各管理目標達成率は上昇傾向にあるが、まだ不十分である。管理目標を達成することによりイベント発生の現象が期待される。今後、病診連携を通じて達成率向上を目指していきたい。

P-418

内シャント作成術前後でのeGFRの変化に関する検討

昭和大学横浜市北部病院

朝倉 慶, 藤田 崇史, 三村 優樹, 大澤 基, 吉田 輝龍, 斎藤 佳範, 加藤 雅典, 竹島 亜希子, 伊藤 英利, 緒方 浩顕

【背景・目的】これまでに内シャント作成術後にeGFR低下速度の改善を認めたという海外からの報告があり、日常臨床においても同様の経験をする事が多い。そこで当院における内シャント作成術前後のeGFR低下速度の変化とその要因について検討を行った。【方法】2014年1月1日から2019年3月31日の間に当院で内シャント作成術が施行された症例を対象に、内シャント作成術前後でのeGFRの変化に関して後方的検討を行った。【結果】対象症例は86例(平均年齢 70.4 ± 11.7 歳, 女性30.2%, DKD 46.5%)。追跡開始時eGFR 17.1 ± 7.8 ml/min/1.73 m², 内シャント作成時 6.9 ± 1.9 ml/min/1.73 m², 追跡終了時 5.4 ± 1.6 ml/min/1.73 m²であった。年間eGFR低下は術前 -5.69 ml/min/1.73 m²に対して、術後 -0.61 ml/min/1.73 m²であり、内シャント作成術前後におけるeGFR推移の近似曲線の傾きは術前 -0.44 に対して、術後 -0.05 であった。【結語】内シャント作成前後でeGFR低下速度は異なる可能性がある。

P-419

外来・入院患者における尿定性と尿蛋白/クレアチニン比(PCR)の比較検討

¹国際医療福祉大学三田病院腎臓・高血圧内科, ²日本大学医学部病態病理学系検査医学分野, ³国際医療福祉大学医学部臨床検査医学小島 智亜里¹, 梅村 啓史², 下澤 達雄³, 中山 智祥²

【目的】診断システム支援DSS(アボットジャパン社)を利用し、日本大学医学部附属板橋病院内の外来・入院患者に実施された尿蛋白試験紙法、尿蛋白/クレアチニン比(PCR)等の検査データを基に、尿蛋白評価の問題点について検討した。【結果】2018年1月~12月に尿検査を施行した18歳以上の患者を対象とした。同一患者も含む14,851検体について尿蛋白定性とPCRを比較した。尿蛋白陰性は5,642検体(36.8%)、尿蛋白1+以上は7,174検体(48.3%)であった。PCR A1(<0.15 g/gCr)は33.0%、A2(0.15-0.49 g/gCr)は23.6%、A3(>=0.5 g/gCr)は43.4%を占めていた。尿蛋白陰性または尿蛋白±検体でPCR A3であったのはそれぞれ158検体(2.9%)、486検体(21.9%)に及んだ。尿蛋白±検体でPCR A3陽性適中率が最も高い尿比重は1.010で、尿比重1.010未満での陽性適中率は68%であった。希釈尿では偽陰性が、濃縮尿では偽陽性が増加したが、尿pHの影響はみられなかった。【まとめ】過去の健診での報告と比べ、尿蛋白試験紙法およびPCR陽性例が多く、外来・入院患者において慢性腎臓病(CKD)患者が多いことが示唆された。合併症を有する患者では試験紙法では不十分である可能性があり、PCRによる判定を加え、正確にCKD評価を行う必要がある。

P-420

CKD患者における心血管病の既往と鉄欠乏の関連:福岡腎臓病データベース(FKR)研究

¹田川市立病院腎臓内科, ²九州大学病態機能内科学, ³奈良県立医科大学腎臓内科学吉田 健¹, 大仲 正太郎¹, 田中 茂², 鶴屋 和彦³, 中野 敏昭², 北園 孝成²

【背景】慢性腎臓病(CKD)患者では、鉄欠乏の合併が多いことが知られている。鉄欠乏は貧血の主たる要因であり、貧血は心血管病(CVD)イベントと関連することが知られているが、鉄欠乏と心血管病の直接的な関連をみた報告は少ない。【方法】多施設前向き観察研究(福岡腎臓病データベース研究)に登録された4476名のうち、臨床評価項目欠損例などを除外したCKDステージ3-5の2822名を横断的に解析した。鉄欠乏(フェリチン<100 ng/mlかつトランスフェリン飽和度<20%)の有無で2群に分け、CVD既往をアウトカムとして、ロジスティック回帰分析を行った。【結果】353名(12.5%)に鉄欠乏を認めた。既知の危険因子で多変量調整後も、鉄欠乏はCVD既往の独立した寄与因子であった(OR1.43 [95%CI: 1.090-1.890], P=0.011)。【結語】CKD患者の横断的解析において、鉄欠乏はCVD既往の独立した寄与因子であった。鉄欠乏がCVD発症の危険因子であるかについては、今後の縦断研究が必要である。

P-421

ラジオ波焼灼術を施行した肝細胞癌患者の予後と腎機能

¹三井記念病院腎臓内科, ²三井記念病院消化器内科
小倉 吉保¹, 大木 隆正², 加茂 紗耶香¹, 井上 大輔¹, 竹中
悠人¹, 羽柴 豊大¹, 古瀬 智¹, 三瀬 直文¹

【目的】ラジオ波焼灼術 (RFA) を施行した肝臓癌患者の腎機能別の予後について検討した。【方法】当院消化器内科で、2000年2月から2017年12月まで、RFAを初回治療として施行した肝臓癌患者を対象に、後ろ向き観察研究で予後を検討した。A群 (eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m²), B群 (30 \leq eGFR $<$ 60), C群 (eGFR $<$ 30), 及び透析群に分類し、腎機能別の生命予後を調べた。【結果】全480例 (A群 329例, B群 116名, C群 9名, D群 26名) のうち、HCV抗体陽性331例 (69%), HBs抗原陽性35例 (7.3%), アルコール多飲100例 (21%) であった。50%生存期間は、A群 71月, B群 73月, C群 63月, D群 85月であり、各群に有意な生存率の差はみられなかった。(Log Rank検定, p=0.537) 【結語】腎機能は、RFAを施行した肝臓癌患者の生命予後に影響は与えなかった。

P-422

当院におけるCKDハイリスク症例の抽出

¹沖縄県立中部病院, ²すながわ内科クリニック
宮里 均¹, 砂川 博司²

我々はうるま市、沖縄市 CKD重症化予防として“ちゅらまーみプロジェクト”を2017/11より開始した。その事業としてハイリスク患者の抽出を行っている。今回、5年以内に透析導入が予想される患者を抽出し得られたデータを後方視的に評価した。【対象】2016/4/1-2018/3/31に当院 (病床数550) 入院、または通院した患者で年齢は20歳から90歳までのeGFR60未満かつeGFRを3回以上測定しその3点を比較し、その傾きより5年以内に腎代替療法を必要とする予想された患者。途中経過で死亡した患者は除外される。【結果】検索患者数 入院 20065人 外来 69210人このうち3点計測法により5年以内にeGFR5未満と予想されたのは204例。2019/11/30までに78例が死亡した。不適切と考えられる症例23例を除き、解析対象は103例となった。2016/4/1-2019/11/30に腎代替療法76例導入されその内33例がこの調査に捕捉されている。ロジスティック回帰モデルにてESRDのリスクは2+以上のタンパク尿でオッズ比30.6、インスリン使用有無、DM有無はそれぞれ2.87、1.79であり後2者は統計的に有意ではなかった。【まとめ】当院において透析導入となる患者のうち43%が定期通院していた。既知ではあるが2+以上のタンパク尿はハイリスクであることが確認された。より一層の院内での治療介入の必要性を認識した。

P-423

CKD患者と健常人におけるHTLV-1陽性率の比較

¹久留米大学病院内科学講座腎臓内科部門, ²沖縄医療生活協同組合とよみ生協病院, ³久留米大学医学部先端イメージング研究センター, ⁴久留米大学医学部病理学教室
中山 陽介¹, 高嶺 朝広², 中村 奈央¹, 黒川 佑佳¹, 中村 成男², 太田 啓介³, 大島 孝一⁴, 深水 圭¹

【背景】HTLV-1はレトロウイルスの一種であり、主にCD4+T cellに感染し、ATLに加えHAMなどのHTLV-1関連炎症疾患を引き起こすことが知られている。また、HTLV-1はリンパ球以外の細胞にも感染し、様々な病態に関与している可能性がある。以前我々はHTLV-1ウイルスが関与したと考えられた膜性腎症症例を経験した。その際、マイナス鎖にコードされるHTLV-1特異的蛋白であるHTLV-1bZIPfactor (HBZ) に着目し初めてHTLV-1ウイルスがヒトの腎組織に存在することを明らかにした。しかしながら腎疾患とHTLV-1の詳細な関連性については明らかではない。以上よりCKD患者のHTLV-1関連腎症の可能性について検討した。【方法】沖縄県とよみ生協病院において人間ドック目的に受診した177名と透析患者230名のHTLV-1抗体陽性率を比較した。【結果】健常者の8名 (4.5%) がHTLV-1陽性率であり、透析患者においては29名 (12.6%) と陽性率が高値であった。【考察】HTLV-1感染はHBZを介してTGF- β を誘導することが報告されている。HTLV-1感染による腎障害進展の可能性が示唆される。

P-424

CKD患者における認知機能低下の同定に有用な臨床指標の探索的検討

¹藤田医科大学腎臓内科学, ²藤田医科大学看護学科
尾形 宗士郎¹, 林 宏樹¹, 高橋 和夫¹, 明石 優美², 小出 滋久¹, 坪井 直毅¹, 稲熊 大城¹, 長谷川 みどり¹, 湯澤 由紀夫¹

【背景】CKDは認知機能低下のリスク要因と報告されている。本研究はCKD患者を対象に認知機能低下の同定に有用な指標を探索的に検討する。【方法】本学腎臓内科のCKD患者を対象に横断研究を実施した。認知機能得点をTICS-Jで評価し、臨床指標 (年齢、性別、BMI、CKDステージ、eGFR、透析の有無、栄養評価 [SGA]、血清指標 [Na、K、Cl等]、ADL等々) を電子カルテから抽出した。認知機能得点と探索変数の関連を一般化線形モデル (GLM) により検討した。【結果】49名のCKD患者 (平均年齢 [SD]: 71.3 [9.1] 歳、女性31%、平均eGFR [SD]: 14.7 [13.4] ml/min/1.73 m²) を解析対象とした。性別、BMI、CKDステージ、eGFR、透析有無、SGA、Na、Cl、ADLは認知機能得点と有意な関連はなかった。血清K濃度のsecond tertile群 (4.1-4.5 mEq/L) と比し、first tertile群 (<4.1 mEq/L) は有意に認知機能得点が低く (調整済み平均差 [95% CI] = -3.1 [-6.1, -0.2], p=0.04) で、third tertile群 (>4.5 mEq/L) とは有意差はなかった。【考察】症例数が少なく統計学パワーの低さから低認知機能の同定に有用な変数を検出できなかった可能性がある。血清K濃度に影響を及ぼすRAS阻害薬・フロセミドの服薬や低栄養状態を考慮して、血清K低濃度群の低認知機能得点を解釈する必要がある。

P-425

糖尿病性腎臓病患者におけるCKD病期分類と貧血発症頻度の相関

¹高知大学内分泌代謝・腎臓内科, ²高知大学医学情報センター
堀野 太郎¹, 永田 桂太郎², 畠山 豊², 松本 竜季¹, 奥原 義保², 寺田 典生¹

【背景・目的】糖尿病性腎臓病 (DKD) は末期腎不全や腎代替療法の原因であるとともに貧血の原因でもある。しかし、DKD患者の臨床病期と貧血頻度の関係については明らかとされていないため、我々は当院における臨床データベースを用いて検討した。【方法】1981年から2016年までに当院を受診した糖尿病性腎臓病患者11621人を対象とした。貧血の判定はWHO基準を用い男性はHb<13 g/dL、女性はHb<12 g/dLとした。エントリー時に、Hb、HbA1c、SCr、尿蛋白量のデータがある患者群 (A群) を抽出し、貧血のある群 (B群) とない群 (C群) に分けた。【結果】A群は4508人、そのうちB群は2036人、C群は2472人であった。年齢、Hb、HbA1c、SCr、尿蛋白量は貧血発症と有意に相関していた (いずれも p<0.001)。A群中でCKD分類別に貧血発症の発症頻度を解析するとG1からG4/G5へeGFRが悪化するほど、A1からA3へ蛋白尿量が増加するほど貧血頻度上昇した。C群で5年後に貧血発症した患者は321人 (12.9%) で、G1-G3よりG4/G5、A1よりA2、A3のほうが貧血の発症頻度が高かった。【考察】本邦のDKD患者ではCKD分類による臨床病期が悪いほど貧血有病率、将来の貧血発症率が高くなり、eGFRのみならず尿蛋白排泄量も貧血発症に悪影響を与えていることが示唆された。

P-426

非糖尿病性CKDにおける脂質プロファイルと腎予後の関連

東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科
小此木 英男, 清水 昭博, 川村 哲也, 横手 伸也, 隅山 昌洋, 丹野 有道, 松本 啓, 小池 健太郎, 坪井 伸夫, 宮崎 陽一, 池田 雅人, 横尾 隆

【背景と目的】脂質管理目標値はCKDでは高リスク区分であるが、近年のスタチン治療を考慮し残余リスクが検討されている。一方stiffnessの包括的指標であるCAVIは心血管系疾患予後のみならず腎機能予後とも関連し、予後因子の検討に有用である。脂質プロファイルの臨床的意義を明らかにすることを目的として、腎生検時CAVI、および腎予後との関連を検討した。【方法】過去起点コホート研究。対象は2008年2月~2009年3月に初回腎生検を施行した症例の内、血管炎及び糖尿病合併例を除外した57名 (eGFR中央値56.4, LDL-C 120以上患者28名)。腎生検時脂質プロファイルと、腎生検時CAVIとの相関、および腎予後との関連をCox比例ハザードモデル (Cox PHM) で検討した (アウトカムは腎生検時よりeGFR 30%低下または透析導入。観察期間中央値97.5ヶ月)。【結果】LDL-C管理目標値を満たしていない患者は49%であった。脂質プロファイルとCAVIの間には、LDL-C、TG、non-HDL-C、RLP-C、アポB/AIは有意な相関を認めなかったが、Lp (a) は有意な正相関を認めた (r=0.372, p=0.005)。Cox PHMでもLp (a) は有意な予後因子であった (p=0.027)。【結語】Lp (a) はstiffnessに関連し、腎予後の危険因子であることが示唆された。

P-427

eGFRを再考する(クレアチニンとシスタチンCの乖離)

兵庫県立西宮病院腎臓内科

松下 泰祐, 福田 俊悟, 米本 佐代子, 林 大祐, 藤井 直彦

【背景】腎機能の評価は、クレアチニン (Cre) やシスタチン C (Cys-C) から算出する推定糸球体濾過量 (eGFR) が広く使われている。日本では2009年に imai horio らにより報告された推算式が使われ、慢性腎臓病の診断や治療に大きく貢献してきた。【方法】当院で2014年から2019年でCys-Cを測定した患者433名の患者(男性234名、女性199名、平均年齢61.1歳)のCreから算出されるeGFR (eGFRcre) とCys-Cから算出されるeGFR (eGFRcys) を比較、検討する。【結果】全患者のeGFRcreの平均は51.4±22 ml/分/1.73 m²、eGFRcysの平均は61.4±29.6 ml/分/1.73 m²で、eGFRcys/eGFRcreの比は1.19 [95%信頼区間 (CI) 1.16-1.21] と20%程の相違がみられた。また同比はステロイド使用症例では有意に低値を示し、腎機能低下や高齢、アルブミン低下により有意に高値となった。一方、実際にイヌリンクリアランス (mGFR) を測定した腎移植ドナー候補患者に限ってみると、eGFRcre/mGFR=0.877 [95%CI 0.838-0.917]、GFRcys/mGFR=1.01 [95%CI 0.967-1.05]で前者で過小評価の傾向があった。【考察】筋肉量や食事摂取によりクレアチニン値は上昇し、ステロイド投与によりシスタチン値上昇するといわれており、本研究の結果と合致していた。本研究の患者でeGFRcreが低く算出された背景には、推算式作成に用いられた imai horio らの症例と本研究の患者で、筋肉量や食事摂取などが異なった可能性が示唆される。

P-428

A Systematic Review of Complementary and Alternative Medicine Therapies for Uremic Pruritus among Chronic Kidney Disease Patients

¹Duke NUS Medical School, Singapore, ²Department of Pharmacy, Singapore National Eye Centre, ³Department of Pharmacy, Singapore General Hospital, ⁴Renal Medicine, Tan Tock Seng Hospital
Cheng Teng Yeap¹, Tiffany Eri Yo², Ying Lin Cheryl Tan³, Seng Teck Adrian Liew⁴, Jun Jie Benjamin Seng¹

Introduction Uremic pruritus (UP) is a symptom that commonly presents among chronic kidney disease (CKD) patients and is associated with poorer quality of life. The optimal therapy for UP remains unclear as existing treatment modalities are often derived from small studies or have conflicting results. The objective of this review is to summarize the role of complementary and alternative medicine (CAM) for treatment of UP. Methodology A systematic review was performed in Medline, PsychINFO, Embase, Scopus and CINAHL in accordance to the PRISMA checklist, till September 2019. Randomized controlled trials (RCTs) which evaluated the use of CAM for UP were included. The Jadad score was used to evaluate each study's methodological quality. Categories of CAM included alternative medical systems, mind-body interventions, biologically-based therapies, manipulative and body-based methods and energy therapies. Treatment outcomes were assessed from the change in UP intensity. Results Of 4023 articles screened, 30 RCTs were included. Eighteen treatments were identified, which included acupuncture (n=5), acupressure (n=3), topical capsaicin (n=3) and oral fish oil (n=3). 14 (46.7%) studies had a Jadad score of more than 4. Only 10 (33.3%) studies had a sample size of more than 50. Acupuncture (n=5), acupressure (n=3), topical capsaicin (n=3) or sericin (n=1), oral fish oil (n=2) and live music (n=1) were shown to be effective in improving uremic pruritus. Nicotinamide and ergocalciferol were not effective for the treatment of UP. Conclusions Acupuncture, acupressure and topical capsaicin have the largest body of evidence for efficacy. Larger and higher quality RCTs are required to examine the efficacy of promising CAM.

P-429

医療情報データベースを用いたアムホテリシンBリポソーム製剤開始後の腎障害の回復に寄与する因子の検討

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学大学院臨床感染疫学, ³大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部
太田 祐樹¹, 小畑 陽子¹, 高園 貴弘², 田代 将人², 馬場 健次³, 若村 友太郎³, 宮崎 泰可³, 泉川 公一³, 西野 友哉¹

【背景】深在性真菌症治療のキードラッグであるアムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) は腎障害を起こす可能性がある。腎障害発現時には補液やL-AMBの減量/中止が行われるが、その有効性はわかっていない。【方法】メディカルデータベース株式会社から提供された全国多施設の診療データを用い、選択基準を満たした18歳以上の89症例について解析を行った。腎障害は血清Cr値が投与前と比較し1.5倍以上の上昇、回復は30日以内のCr値のベースラインへの改善と定義した。検証因子として補液(細胞外液10 ml/kg/day以上)およびL-AMB減量/中止を定義し、調整因子にeGFRと累積投与量を加えて多変量ロジスティック回帰分析を行った。【結果】腎障害からの回復率は腎障害発現日以降2日以内に補液した症例と補液していない症例と比較して有意差なく、腎障害発現後にL-AMBを減量/中止した症例でも減量/中止していない症例と比較して有意差がなかった。【結論】L-AMBの腎障害後に補液やL-AMB減量/中止を行うことによる腎機能回復への有効性は証明されなかった。今後より多くの症例での検証が望まれる。

P-430

当院におけるVAカテーテル挿入代行体制の現況と安全性の検証

¹東京医科歯科大学医学部附属病院腎臓内科, ²同クオリティ・マネジメント・センター

池ノ内 健¹, 鳥羽 三佳代², 萬代 新太郎¹, 森 崇寧¹, 岡戸 文和¹, 吉嶺 朝陽¹, 安藤 史顕¹, 磯部 清志¹, 須佐 紘一郎¹, 飯盛 聡一郎¹, 内藤 省太郎¹, 蘇原 映誠¹, 頼 建光¹, 伏見 清秀², 内田 信一¹

【背景・目的】当院ではvascular access (VA) カテーテルの挿入に際し、安全を最大限に図るため全病院的な挿入代行システムを近年構築したため、現況と安全性を検証する事とした。【方法】レセプト電算コードを用い2018年4月~2019年3月の間の当院退院症例のうち、小児を除く短期型VAカテーテル挿入例を抽出し192例を解析対象とした。【結果】平均年齢67±15歳、穿刺部位の77%が内頸静脈であった。代行実施例は57症例(30%)。代行実施科は腎臓内科が30例(52%)、集中治療科と救急科を合わせ24例(42%)であった。依頼科は神経内科が23例(40%)、膠原病リウマチ内科が14例(25%)、主な実施目的は血漿交換であった。集中治療科と救急科による7例を含む9例(16%)が休日に挿入された。気胸を始め重大後遺症に繋がる合併症の発生は0件であった。【結語】当院では3割でカテーテル挿入代行システムが活用され、その半数が腎臓内科で最多であった。週末の挿入件数は多く、安全性の面からも今後の検討課題と考えられた。

P-431

シスプラチンによる急性腎障害の後ろ向き研究

¹順天堂大学付属順天堂医院泌尿器科, ²順天堂大学大学院医学研究科電子医療情報管理学講座, ³セコム株式会社IS研究所
日野 安見子¹, 武藤 智¹, 島田 陽介³, 大野 実³, 堀 賢², 堀江 重郎¹

シスプラチン(CDDP)は、多くの種類のがんに対するがん化学療法の重要な薬剤であり、最も使用されている薬剤の1つである。CDDP使用例の3分の1は急性腎障害(AKI)を合併すると想定されており、その後のCDDP投与はAKIによって制限されることが多い。さらに、慢性腎疾患(CKD)に進行する可能性もある。今回我々は化学療法後のAKIの発生率とAKIの発症を予測する危険因子、また治療後の長期的腎機能予後についての予測因子を検討した。2008年から2017年にかけて、順天堂医院においてCDDPを含む化学療法を行った患者のうち、長期追跡調査を行った901例について評価した。AKI発症予測因子にはロジスティック回帰分析を使用し、長期のeGFRの変化(ΔeGFR=最新のeGFR-治療前eGFR)予測因子は重回帰分析にて評価した。血清クレアチニン(P=0.000)、血清アルブミン(P=0.001)ヘモグロビン(P=0.037)膠原病(P=0.001)糖尿病(P=0.007)高血圧(P=0.018)高尿酸血症(P=0.038)AKI発症の予測因子となった。CDDPによるAKI発症は、長期腎機能低下を有意に導くことが分かった(p=0.003)。またCDDP総投与量が多いほど長期腎機能低下が有意に大きく(p=0.011)、マンニトールは腎機能低下抑制に有用であった(p=0.000)。

P-432

年齢調整罹病率(透析導入率)で検討した本邦における導入時透析原疾患の経年的推移

¹こね森内科医院, ²広島大学原爆放射線医科学研究所計量生物研究分野
小根森 元¹, 川西 昌弘²

【はじめに】前回我々は、日本透析医学会の統計調査資料(CD-ROM版)から年齢3区分別に原疾患別に新規透析導入患者の検討を行い、導入患者の増加は80歳以上の患者数の増加によるものであり、この患者数の増加は高齢者人口の増加が主因で80歳以上の罹病率を増加させている原疾患(腎硬化症など)の関与も考えられると報告した(透析会誌53(1), 2020)。若杉らは全体の年齢調整罹病率(透析導入率)が低下したと報告しているが、原疾患別年齢調整罹病率の推移は明らかにしていない。今回我々は、新規透析導入患者の透析原疾患の経年的推移を明らかにするため、過去8年間における日本透析医学会の統計調査資料より年齢3区分別に年齢調整罹病率を検討した。【結果】年齢区分別年齢調整罹病率では、20歳から80歳未満で減少し、80歳以上で増加した。全年齢と20歳から80歳未満の原疾患別年齢調整罹病率では、糖尿病性腎症と慢性糸球体腎炎は減少し、腎硬化症と不明は増加した。80歳以上では、慢性糸球体腎炎は減少し、腎硬化症と不明は増加した(各々p<0.01)。【結語】新規透析導入患者数を減少させるためには、腎硬化症と原疾患不明(腎硬化症である可能性が高い)に焦点を絞った対策が重要である。

P-433

福知山市における血液透析患者の糖尿病実態の調査
¹市立福知山市市民病院腎臓内科, ²京都府健康福祉部
 金森 弘志¹, 糸井 利幸²

【背景】糖尿病患者の透析移行防止に向け、国は2016年4月に糖尿病性腎症重症化予防プログラムを策定、各地域で始動している。【目的】糖尿病治療の中断経験のある透析患者の社会的特徴を治療中断のない患者との比較により抽出し、介入方法を検討する【研究デザイン】横断的観察研究【対象】福知山市内の2病院で2018年11月に血液透析を受けている患者【方法】調査参加に同意した110名に、職業、食習慣、同居家族・相談者の有無、生活指導の有無など無記名自記質問紙調査を行った。治療中断者の性格の特徴をみるため、東大式エゴグラムを参考に調査した。透析開始時の検査値などカルテより採取した。【結果】治療中断者は透析開始時年齢が有意に低く、糖尿病診断時から透析までの期間が働き盛りの年齢層で短い傾向にあった。治療中断者は「同居家族なし」「無職」が有意に多く「生活指導なし」も多い傾向にあり、食習慣も不規則であった。エゴグラムでは「頑固おやじ型」でNP優位型(優しく世話好き)であった。【結論】糖尿病治療中断者は、相談者が少なく食生活も不安定であるが気のいい性格であることが特徴的である。受診勧奨の契機として、訪問医療スタッフや産業医療スタッフらによる生活指導を考慮すべきである。

P-434

血液透析患者における低亜鉛血症と大動脈弁狭窄症罹患との関連の横断的調査

¹三菱京都病院腎臓内科, ²京都大学大学院医療経済学分野
 松井 敏¹, 天久 朝廷¹, 高田 大輔², 小野 晋司¹

【背景】末期腎不全患者は低亜鉛血症に陥りやすく、味覚異常や貧血など多様な臨床症状を呈する。近年、腎不全モデル動物において低亜鉛血症の動脈石灰化への寄与が示された。しかし、ヒト腎不全における低亜鉛血症の動脈石灰化への寄与に関する報告は極めて少ない。動脈石灰化が関与する心血管合併症の中でも、血液透析(HD)患者の大動脈弁狭窄症(AS)は臨床的大きな問題となる。【目的】HD患者の低亜鉛血症とAS罹患との関連を横断的に調査する。【方法】当院通院中のHD患者114名のうち、透析歴2年未満の患者、亜鉛含有製剤内服患者を除外した93名が追跡・評価が可能であった。血液検査データは、週初めの透析前の採血検体を用いた。低亜鉛血症は血清亜鉛値を10分位で分けて下位10%に入るか否かで二値変数で定義した。エコー検査にて中等度以上のASが確認されているもしくはAS術後をAS罹患と定義して多変量ロジスティック回帰を行った。【結果】解析対象集団の血清亜鉛値は $61.3 \pm 13.9 \mu\text{g/dL}$ であった。交絡因子(性別、年齢、糖尿病、透析歴、血圧、血清Ca \times P)調整後も低亜鉛血症を呈する群では、AS罹患が有意に多かった(オッズ比5.0(95%CI 1.2-20.8))。【結論】当院血液透析患者において、低亜鉛血症とAS罹患に関連を見出した。

P-435

血液透析患者に合併した肝性脳症に対する分枝鎖アミノ酸製剤静注と死亡の関連

¹東京大学糖尿病・生活習慣病予防講座, ²東京大学大学ヘルスサービスリサーチ講座, ³東京大学臨床疫学・経済学, ⁴東京医科大学医学部医療政策情報学, ⁵東京大学腎臓・内分泌内科, ⁶帝京大学医学部附属溝口病院病態栄養学講座
 岡田 啓¹, 山名 隼人², 山口 聡子¹, 倉川 佳世¹, 松居 宏樹³, 伏見 清秀⁴, 南学 正臣⁵, 門脇 孝¹

【目的】維持透析患者を対象とし、肝性脳症に対する分枝鎖アミノ酸(BCAA)投与と予後の関連を検証した。【方法】厚生労働科学研究DPC研究班データベースを用いて、2010年7月から2017年3月の間に肝性脳症で入院し、末期腎不全に対して血液透析を入院2日以内に受けた患者を対象とした。入院2日以内にBCAA静注製剤の投与を受けた患者をBCAA群、受けなかった患者を対照群とした。背景因子と入院2日以内の治療等を用いた傾向スコアによる重み付け調整を行い、院内死亡率を比較した。【結果】対象395名のうち入院中死亡は48名であり、354名がBCAAを2日以内に投与されていた。調整後の解析では、BCAA群で対照群と比べて低い院内死亡率を認めた(11.3% vs. 19.5%, $p=0.134$)。【結論】症例数が少なく検出力不足の影響は考えられたものの、血液透析患者の肝性脳症に対するBCAA静注療法は肝性脳症の予後を改善させる可能性が示唆された。

P-436

血液透析(HD)を導入した末期腎不全(ESRD)患者におけるRDWの臨床的意義

愛知県厚生連安城更生病院腎臓内科

服部 敬太, 鈴木 美也, 田中 翔一朗, 寺嶋 貴史, 下村 泰史, 石川 重史, 伊藤 岳司, 森永 貴理, 玉井 宏史

【背景】冠動脈疾患(CVD)や慢性腎臓病、透析患者において高RDWは予後不良因子である。今回ESRD患者においてRDWと1)臨床データの相関、2)HDの影響、3)生命予後を調査した。【方法】2011年から2013年に愛知透析導入コホート研究(AICOPP)に登録された17施設873人が対象。HD導入時(I)と、HD導入後(II)の臨床データを比較した。RDW 15.5%をcut offとして、RDW(I)-RDW(II)をHigh-High(HH), High-Low(HL), Low-High(LH), Low-Low(LL)4群の生存曲線を分析した。全死亡、CVD死、感染症死、腫瘍死をアウトカムとして多変量解析を行った。【結果】HHは最も高い死亡率を示した。次いでLH, LL, HLの順だった($P<0.001$)。追跡期間の中央値は1,297日間で、228人が死亡した。全死亡(HR 1.41: 95% CI 1.07-1.86), CVD死(1.65: 1.07-2.61), 感染症死(2.72: 1.44-5.60)は高RDW群で高かった。腫瘍死との相関は認めなかった(1.09: 0.58-2.11)。【結論】HD導入後RDW低値群は生命予後が良好である事が示された。HD患者では、導入時RDW高値かつ導入後RDW低値の症例において予後良好であった。RDW高値は感染症死とCVD死のリスクとなる事が示された。

P-437

腹膜透析と血液透析患者の亜鉛欠乏症の比較

日本大学

清水 諭, 高島 弘至, 鄭 立晃, 岡村 真喜誉, 中村 吉宏, 小熊 秀隆, 丸山 高史, 阿部 雅紀

血液透析患者(Hemodialysis: HD)では透析での除去や食事摂取不良、腸管での吸収率低下によって、血清亜鉛欠乏を起こすことが知られている。しかしながら、腹膜透析患者(Peritoneal dialysis: PD)での文献は少ない。【方法】PD患者47名と透析歴をマッチさせたHD患者47名の血清亜鉛濃度を測定し、亜鉛欠乏の有病率を調べた。亜鉛欠乏は $60 \mu\text{mol/L}$ 未満、潜在性亜鉛欠乏は $60-80 \mu\text{mol/L}$ 未満と定義した。【結果】亜鉛欠乏の有病率はPD患者の59.6%、HD患者の61.7%に認め、潜在性亜鉛欠乏の有病率はPD患者の40.4%、HD患者の38.3%に認めた。これらはいずれも有意差は認めなかった。多変量解析では、年齢、BMI、血清アルブミンがPD患者での亜鉛との相関を示した。【結論】PD患者の亜鉛欠乏は59.6%、潜在性亜鉛欠乏は40.4%に認めた。これらは血液透析患者と同等であった。

P-438

血液透析導入時の骨格筋指数と動脈硬化の関連

JCHO大阪病院

加藤 紗香, 宮川 博光, 松井 翔, 森岡 史行, 岩橋 恵理子, 青木 克憲, 鈴木 朗

【目的】一般高齢人口において筋肉量は生命予後と関連することが知られており、血液透析患者においても同様の報告が相次いでいる。しかし、筋肉量減少がいかにして生命予後を悪化させるのかは不明である。今回、我々は血液透析導入時に測定した筋肉量と動脈硬化指標との関連について横断的に検討した。【方法】2017年2月から2019年7月までに当院で血液透析導入となり、ドライウェイトに達した後に筋肉量を測定した53人の患者のうち75歳以上の患者25人(年齢79.2歳[77.3-84.4], 男性11例, 女性14例)を対象とした。骨格筋指数(SMI: 骨密度測定用のDEXA法で測定した、両側上下肢の除脂肪量の和を身長(m)の2乗で割ったもの)は筋肉量との相関が報告され、またサルコペニアの基準としても使用されているため、今回の解析に用いた。また透析導入時に測定した脈波伝播速度(baPWV)を動脈硬化の指標として用い、SMIとbaPWVの関連を線形回帰分析にて検討した。【結果】SMIとbaPWVの相関係数は -0.4 であった。多変量解析を用いて年齢、性別、収縮期血圧、グリコアルブミン、心血管イベントの既往、プレアルブミンで調整を行った結果、SMIとbaPWVは有意に関連があることが示された($\beta = -0.13$, $P=0.03$)。【結論】血液透析導入期において筋肉量とbaPWVは関連することが示された。

P-439

BIA法を用いたCKDステージG5D患者の浮腫値に関する検討：傾向スコアマッチング解析

¹自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ²医弘会かわしま内科クリニック

村上 琢哉¹, 齋藤 修¹, 齋藤 孝子², 上野 幸司², 秋元 哲¹, 長田 太助¹

【背景】透析患者の血管外浮腫はDry weight等の関与により影響されるが、健常者との比較による浮腫発症因子の検討はこれまでほとんど行われていない。本研究ではCKD 5D患者の浮腫値規定因子を検討し、年齢、性別、BMI等を補正した傾向スコアマッチング解析で、非CKD患者との浮腫発症因子の違いに関する新たな知見を得たので報告する。【方法】CKD 5D患者117名と非CKD患者303名を対象にBIA法を用いて浮腫値を測定し、臨床検査値との関係を分析した。【結果】CKD 5D群と非CKD群間で年齢、性別、BMIに有意差がみられた。これらの因子は浮腫値に影響があり、傾向スコアマッチングで両群間の差を調整し解析した。CKD 5D群の浮腫値は非CKD群より有意に高値であった(p<0.001)。浮腫値に対して重回帰分析を施行し、非CKD群では筋肉量が最も影響のある因子(p<0.0001)であり、次が年齢(p=0.025)であった。一方、CKD 5D群では血清Alb値が最も影響のある因子(p=0.0006)であった。【結論】CKD 5D患者では浮腫値は血清Albに強く影響されることが分かった。血清Alb低値はCKD 5D患者の予後不良と関連していることが知られているが、今回の研究から低Alb血症による浮腫値悪化が、その機序に関与している可能性が示唆された。

P-440

血液透析患者のサルコペニアと骨粗鬆症の実態と関連性

石川 崎クリニック

若狭 幹雄, 熊田 千晶, 伊藤 賀恵, 中島 豊, 衣笠 えり子, 宍戸 寛治

【目的】透析患者のフレイル・サルコペニア・骨粗鬆症合併は、予後に影響を及ぼす。今回骨格筋量(Skeletal Mass Index: SMI)、筋力、骨密度と栄養状態の関連性について検討した。【方法】3ヶ月以上週3回HD施行中の270名(男性:女性, 180:90, 平均年齢64.1:65.9歳, 平均透析歴8.6:11.6年)を対象とした。骨密度検査(DXA法)時のSMI(kg/m²)男性7.0未満, 女性5.4未満を筋肉量減少(プレサルコペニア), さらに握力低下(男性26kg未満, 女性18kg未満)を伴う場合サルコペニアと判定した。SMIに対し年齢、透析歴、大腿骨頸部YAM%, 握力, BMI, 体重減少, PCR, Kt/V, %CGR, GNRI, β 2MG, Albとの関連を調べた。【結果】プレサルコペニアは94名(34.8%) (男性39.4%, 女性25.6%), サルコペニアは51名(18.9%) (男性20.0%, 女性16.7%)に存在した。SMI低下は、男性で年齢、骨密度、握力, BMI, %CGR, β 2MGと、女性で透析歴、握力, BMI, 体重減少と関連していた(p<0.05)。51名のサルコペニアのうち骨粗鬆症レベルYAM70%以下は、男性25名(69.4%), 女性12名(80%)に認められた。【結論】血液透析患者のサルコペニアは、栄養・運動の諸問題と同時に骨粗鬆症を多く合併している実態が判明した。今後、筋骨連関を考慮した治療が必要であると考えられる。

P-441

The relationship of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with target cardiovascular proteins in hemodialysis patients

¹Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicines, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, ²Department of Biotechnology, College of Life Science, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, ³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan
Ping-Hsun Wu¹, Shih-Shin Liang², Mei-Chuan Kuo³, Shang-Jyh Hwang³

Indoxyl sulfate (IS) and p-cresyl sulfate (PCS) are protein-bound uremic toxins and both are associated with all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). However, possible mechanisms have not been elucidated. We explored the association between the free form of IS and PCS and 181 cardiovascular-related proteins in patients receiving hemodialysis (HD). Cardiovascular-related protein were quantified by a proximity extension assay in 333 stable HD patients. In the discovery phase, we investigated associations between the quantified proteins and the free form IS and PCS with correction for multiple testing. In the second phase, the independent association was assessed using Daggyty derived multivariable-adjusted models. Ranking the cardiovascular proteins related to protein-bound uremic toxins by ascending p-value was also done with bootstrapped confidence intervals. Free form IS was negatively associated with six proteins (C-C motif chemokine 15, complement component C1q receptor, perlecan, bleomycin hydrolase, cluster of differentiation 166 antigen, and signaling lymphocytic activation molecule family member 5) and positively associated with one protein (fibroblast growth factor 23). Free form PCS was negatively associated with three proteins (C-C motif chemokine 15, complement component C1q receptor, and interleukin-1 receptor-like 2). IS and PCS were associated with several cardiovascular-related proteins involved in cell adhesion, endothelial barrier function, inflammation, complement system, and phosphate homeostasis. Multiplex proteomics appears to be a promising way to explore novel aspects of uremic toxin pathophysiology.

P-442

出生体重1500g以上の児における出生時の血清シスタチンCの基準範囲

倉敷中央病院小児科

澤田 真理子, 時岡 孝平, 南 征樹, 上田 和利, 吉崎 加奈子, 久保田 真通, 高橋 章仁, 綾 邦彦, 渡部 晋一

【緒言】新生児の出生時腎機能評価では、血清クレアチニン値(SCr)は不適である。血清シスタチンC(CysC)は母体の影響が少ないが、基準範囲は不明である。出生体重1500g以上の新生児の血清CysC基準範囲を検討した。【方法】2018年12月から2019年12月に入院した出生体重1500g以上の新生児302例のうち、奇形症候群、CysC未計測の症例を除外した252例を対象とした。CysCはラテックス免疫比濁法を用い、室温で測定した。CysC値の平均値±3SDを超えた2例を除外した250例の平均値±2SD以内を基準範囲とした。母体・新生児情報を、診療録を用いて後方視的に収集した。CysCと他要因との関連を検討した。【結果】女児119例(47.6%)、在胎週数37.2±2.2週(30.9~42.0週)であった。血清CysC値は、基準値1.75mg/L、標準偏差0.24mg/L、基準範囲1.27~2.24mg/Lであった。性別、在胎週数、身長・体重、入院理由等との関連はなかった。母体腎機能や母体因子との関連もなかった。【考察】新生児の血清CysC値は生後3カ月の基準値(1.06mg/L)より高く、糸球体濾過量低値を示唆し得る。血清CysC値の基準範囲が設定できれば、臨床上有用な検査となり得る。

P-443

先天性心疾患を合併したDown症候群患者における血清クレアチニン値上昇に関する検討

兵庫県立こども病院腎臓内科

青砥 悠哉, 貝藤 裕史, 稲熊 洋祐, 田中 亮二郎

【背景】Down症候群(DS)は多臓器に形態的および機能的異常をもたらすが、特に先天性心疾患(CHD)の合併率が高い。近年、CKDを合併したDS患者の報告が散見されるが、その原因やリスク因子、とりわけCHDとの関連については明らかでない。今回、DS患者においてCHDが血清クレアチニン(Cr)値上昇に関連するかを検討した。【対象と方法】2009年1月1日から2019年11月31日に当院受診歴のあるDS患者99例(年齢:0.25~18.9歳, 総検査回数:262件)を対象とした。対象患者をCHDの治療歴の有無で分類し、身長(m)とCrの関係を回帰直線および共分散分析で検討した。【結果】治療介入を要するCHDは50例だった。CHDの有無で共分散分析を行ったが有意な交互作用を認めなかった。一方心臓手術の有無で検討したところ、手術あり群(40例)はCr=0.421×身長(Spearman検定, R²=0.695, P<0.0001)、その他の患者群はCr=0.375×身長(R²=0.576, P<0.0001)で、共分散分析で両者に有意な交互作用を認めた(心臓手術の既往P=0.0004, 身長P<0.001, 交互作用P=0.0376)。【結論】心臓手術の既往を持つCHDを合併したDS例では、そうでないDSに比して身長の増加に対するCr値の上昇率が有意に高かった。手術を要したCHDを有するDS患者においては、腎機能の推移についてより慎重に観察する必要がある。

P-444

移行困難な小児期発症腎疾患を有する思春期・成人期患者についての検討

¹東北大学小児科, ²東北大学血液免疫科, ³東北大学腎高血圧内分分泌科

菅原 典子¹, 内田 奈生¹, 佐藤 紘子², 宮崎 真理子³

【はじめに】成人期を迎える患者は適切な期間での移行が検討されるが様々な理由により移行が困難な場合もある。移行が進まないために年齢に伴う病態変化や合併症に即した適切な医療を受けられないことも懸念される。このような患者の現状と今後の課題を検討した。【対象】2019年1-12月に小児科を受診した18歳以上の腎疾患を有する患者46人のうち成人診療科の定期受診がなく小児科で診療を受けている11名。【結果】男女比は5:6。年齢は19-38歳(平均24.4歳)、原疾患は先天性腎尿路異常3名(腎移植後1名)、ネフローゼ症候群3名、遺伝子異常によるFSGS, SLE, シヤント腎炎, チアノーゼ腎症, 化学療法後晩期障害による腎障害が各1名。移行困難である理由は、合併疾患7名(血液疾患2名, 神経疾患2名, 染色体異常症1名, 心疾患1名, その他1名)、本人・家族の希望2名、居住地域に腎臓内科医がいない1名、ひきこもり1名だった。合併疾患をもつ7名中4名は知的障害を有していた。観察期間中1名に計画外妊娠が判明し成人診療科と併診を開始した。【考察】様々な背景をもつ患者により適切な医療体制を形成するため、小児科医は成人診療科医や多職種と連携しながら成人期発症疾患の知識を深め、地域での医療資源を熟知する必要がある。

P-445

医療情報データベースを用いたアムホテリシン B リポソーム製剤による低 K 血症と腎障害の関連評価

¹長崎大学病院腎臓内科, ²長崎大学大学院臨床感染症学, ³大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部
太田 祐樹¹, 小畑 陽子¹, 高園 貴弘², 田代 将人², 馬場 健次³, 若村 友太郎³, 宮崎 泰可², 泉川 公一², 西野 友哉¹

【背景】アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) は低 K 血症と腎障害をきたしうる薬剤である。L-AMB 投与中の低 K 血症自体が腎障害を進行させる可能性があり、その際に低 K 血症を補正することが腎障害の発症を抑制できるかどうかはわかっていない。【方法】メディカルデータベースから提供された 2008 年 4 月から 2018 年 1 月までの診療データを用い、L-AMB で入院治療し低 K 血症 (K < 3.5 mEq/L) をきたした 172 症例について腎障害の発症率や背景を解析した。【結果】L-AMB 投与後に低 K 血症をきたした症例で、K を正常化できた群は K を正常化できなかった群と比較して腎障害の発症率に差がなかった。しかし、L-AMB 投与前から低 K 血症がある症例で、K を正常化できた群は K を正常化できなかった群と比較して腎障害の発症率が低い傾向がみられ、層別解析では重症低 K 血症群 (K < 3.0 mEq/L)、ACE 阻害薬/ARB 非投与群、炭酸水素ナトリウム非投与群、女性において、腎障害の発症率が有意に低かった。【結語】L-AMB 投与前より低 K 血症を補正することで、L-AMB 投与後の腎障害の発症を抑制できる可能性が示唆された。

P-446

日本人高カリウム (K) 血症患者におけるジルコニウムシクロキ酸水素ナトリウム (SZC) の長期安全性

¹川崎医科大学, ²AMC 西梅田クリニック, ³那珂記念クリニック, ⁴八尾徳洲会総合病院, ⁵聖マリアンナ医科大学病院, ⁶アストラゼネカゲイザーズバーク, ⁷アストラゼネカ株式会社
柏原 直樹¹, 山崎 義光², 遅野 健³, 原田 博雅⁴, 柴垣 有吾⁵, Zhao June⁶, 金 孝成⁷, 矢島 利高⁷, 皿井 伸明⁷

日本人高 K 血症患者 (K \geq 5.1 mmol/L) を対象として、SZC 長期投与の安全性及び有効性を評価する多施設共同非盲検長期投与試験を実施した。補正期で SZC 10 g を 1 日 3 回 (1~3 日) 投与後、維持期で SZC を 1 日 1 回 (開始用量 5 g, 以降 5 g 隔日~15 g で調整)、1 年間投与した。主要評価項目は維持期の安全性、副次評価項目は維持期の血中 K 正常化割合等とした。登録者 281 名のうち、SZC 投与対象の 150 名全例が補正期を経て維持期に移行した。維持期の有害事象は 131 名 (87%) に発現したが、その多くは軽度であった。関連があると試験医が判断した有害事象は 30 名 (20%) にみられ、主なものは便秘 (6.7%)、末梢性浮腫 (4.0%)、高血圧 (2.7%) 等であった。血中 K の 3.5 mmol/L 未満への低下が 29 名 (19.3%) でみられたが、2.5 mmol/L 未満への低下はみられなかった。血中 K 正常化割合は維持期投与中はほぼ一定で推移し、最終投与時で 78% であった。1 年間の SZC 投与の安全性は良好で、大部分の患者で血中 K 正常域が維持されたことから、日本人高 K 血症患者の治療における SZC の有用性が支持された。

P-447

CKD 患者における随時尿と 24 時間尿のナトリウム・カリウム排泄量の関連性検証

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山大学 CKD・CVD 地域連携包括医療学
岡本 修吾¹, 内田 治仁², 奥山 由加¹, 大高 望¹, 北川 正史¹, 杉山 齊¹, 和田 淳¹

【背景】CKD 患者における随時尿と 24 時間尿における Na/K 比の関連性を検討した。また Na/K 比測定デバイス (ナトカリ計) の精度を検討した。【方法】20 歳以上 85 歳未満の当科入院中 CKD 患者を対象とした。2 日間連続で 24 時間蓄尿及び定点で随時尿を 4 回採取し、両者間における尿中の Na および K 排泄量、Na/K 比との関連性を検討した。また、同検体を用いて、デバイス測定値と院内測定値とを比較した。【結果】症例は 61 名 (64 ± 14 歳)、Cr 2.5 ± 1.9, eGFR 37 ± 27。2 日間の蓄尿中 Na/K 比と随時尿中 Na/K 比 (早朝: 朝食後: 昼食後: 夕食後) の相関を検討したところ、CKD stage 1-3 の症例では相関係数 (r 値) が各々 0.58 : 0.72 : 0.68 : 0.66 と比較的強い相関が認められた。一方 CKD stage 4-5 の症例では r 値が各々 0.13 : 0.13 : 0.21 : 0.09 と相関は弱かった。また、デバイスと院内測定で得られた尿中 Na/K 比の r 値は各々 0.93 : 0.95 : 0.98 : 0.97 と、いずれも強い相関が認められた。【結語】CKD stage 1-3 患者において、24 時間尿中 Na/K 比と随時尿中 Na/K 比とに良好な関連性が認められた。デバイス測定値と院内測定値の相関は良好であった。CKD 患者にナトカリ計を用いて日々の食事内容を評価できる可能性が示された。

P-448

中四国地域における CKD および CVD の関連に関する前向きコホート研究: Kakusyo 3C Study: 登録 3 年後の中間解析

¹岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, ²岡山大学 CKD・CVD 地域連携包括医療学, ³岡山大学循環器内科学
大高 望¹, 内田 治仁², 西脇 麻里子¹, 辻 憲二¹, 北川 正史¹, 田邊 克幸¹, 木野村 賢², 吉田 賢司², 前島 洋平¹, 杉山 齊¹, 伊藤 浩³, 和田 淳¹

【目的】CKD 患者における CKD・CVD 進行のリスク因子を明らかにする。【方法】この前向き観察研究に対して、全 8 施設における循環器内科/腎臓内科主治医の外来 CKD 患者 184 名 (循環器内科 70 名、腎臓内科 114 名) を登録した。過去当会で登録時データを解析し報告したが、今回登録後 3 年間の複合腎エンドポイント (R-E) および心血管イベント (CVD-E) 発症率について検討した。【結果】R-E 発症は 21 人、CVD-E 発症は 18 人であった。R-E および CVD-E 発症者の中で、登録時 CKD ヒートマップが赤であったのは、それぞれ 90.5%、50.0% であった。R-E および CVD-E 発症率については、循環器内科と腎臓内科の間では有意差は無かった。イベント発症率を CKD ステージ間で比較したところ、G5 群では他の群に比べて R-E 発症率が高く (p < 0.001)、G4 群でも G3a・G3b と比べて発症率が高かった (p < 0.005)。CVD-E に関してはステージ間による差を認めなかった (p = 0.633)。【結語】登録時の CKD ステージが重症なほど R-E 発症率が増加していた。一方で CVD-E 発症は CKD ステージによる差は認めなかった。今後も追跡調査を継続する。

P-449

CKD 未発症の健診受診者における動脈硬化と CKD 新規発症リスクに関する検討

¹川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, ²Department of Family Medicine and Community Health, Duke University
板野 精之¹, 矢野 裕一期², 長洲 一¹, 柏原 直樹¹

【背景】CKD を有さない集団における動脈硬化の存在が、将来的な CKD 発症にどの程度関連するか明らかではない。【方法】日本健康増進財団法人ドック受診者のデータベースを使用し、2005 年から 2015 年の期間内に 2 回以上受診歴のある者を対象とし、ベースラインにおいて CKD (尿蛋白 1+ 以上または eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満と定義) を有する者は除外した。動脈硬化指標として Cardio-ankle vascular index (CAVI) を用い、ベースラインの CAVI 値とその後 10 年間の CKD 新規発症の関連を検討した。【結果】24,297 人 (平均年齢 46 ± 13 才, 男性 40.5%) を解析対象とした。平均観察期間 3.1 年において 1,435 人が新規に CKD を発症した。ベースラインの CAVI 値を四分位に分け、第 3 四分位数 (CAVI 値 = 8.1) より高値の群 (Q4) と、低値の 3 群を統合した群 (Q1-3) で比較した。CKD 新規発症を目的変数とした Cox 回帰分析では、Q1-3 に対する Q4 の Adjusted Hazard Ratio 1.28 (95% 信頼区間 1.11, 1.48) であった。【結論】CKD を有さない集団において、CAVI \geq 8.1 で評価した動脈硬化の存在は独立した CKD 新規発症リスクであると考えられた。CAVI 高値を有する例では将来の CKD 発症を視野に入れたフォローアップや介入が重要となる可能性がある。

P-450

The association between kidney function and subclinical atherosclerosis progression evaluated by coronary artery calcification in Japanese men: SESSA study

¹Department of Public Health, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan.
²Department of Hygiene, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan.
³Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan.
⁴Department of Public Health, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan
Namuun Ganbaatar¹, Aya Kadota¹, Katsuyuki Miura¹, Akira Fujiyoshi², Itsuko Miyazawa³, Keiko Kondo¹, Ebtehal Salman¹, Hiroyoshi Segawa¹, Sayuki Torii¹, Shinji Kume³, Takashi Hisamatsu⁴, Shinichi Araki³, Hiroshi Maegawa³, Hirotosugu Ueshima⁴

Background : Among population-based studies, the relationship of urinary albumin and estimated glomerular filtration rate (eGFR) to coronary artery calcification (CAC) progression may differ, but not clarified yet. We investigated the relationship between kidney function and coronary artery calcification progression in general Japanese men. Methods and results : This is a longitudinal investigation of an observational population-based study. Participants were 760 men (average age 64.0 ± 9.4 years) and follow up period was 4.9 ± 1.3 years. Kidney function was measured as eGFR by cystatin C (< 60 mL/min/1.73 m²) and urinary albumin per creatinine (> 30 mg/g). CAC score was calculated according to Agatston method. CAC progression defined as the annual increase of > 10 Agatston unit (AU) among those with CAC between 1 and 100 AU at baseline, that of > 10% among those CAC > 100 AU and any progression for those with CAC = 0 at baseline. Odds of CAC progression by presence of either albuminuria or low eGFR were computed using multivariable logistic regression. The CAC progression was 45.8%. We found that albuminuria (OR : 1.69; 95% confidence interval 1.15 to 2.50; p = 0.008), and low eGFR (OR : 1.72; 1.11 to 2.69; p = 0.015) in age, follow up time, and CT type adjusted models were significantly positively associated with CAC progression. After further adjusting for hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, CRP, and lifestyle factors, albuminuria (OR : 1.52; 1.0 to 2.30; p = 0.047) and low eGFR (OR : 1.56; 0.99 to 2.48; p = 0.054) were marginally associated with the progression of CAC. Conclusion : Progression of CAC is associated with reduced kidney function in the general male population.

P-451

健診受診者における推算糸球体濾過量 (eGFR) 低下の危険因子の探索的研究

¹倉敷中央病院リバーサイド臨床検査室, ²川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
中川 裕美¹, 神田 英一郎², 佐々木 環²

【目的】明らかな腎疾患のない健診受診者において, eGFR の低下に関与する危険因子を明らかにするため後ろ向きコホート研究を行った。【方法】2017年~2018年に当院にて健康診断を受けた受診者のうち, 10年前から受診歴がある5,278名を対象とした。10年間のeGFRのslope値を求め従属変数とし, 研究開始時のTC・HDL-C・LDL-C・TG・尿酸・尿蛋白・血圧・BMIの検査項目と, 生活習慣・服薬情報を独立変数とした重回帰分析を行った。【結果】研究開始時の平均年齢(SD)は45±12.9歳, 平均eGFRは85.0±17.2 ml/min/1.73 m²で, 10年間の平均eGFR slope値は-0.93±1.05であった。eGFR slope値は性別*, 収縮期血圧**, 拡張期血圧*, 尿酸*, HbA1c**と統計学的有意に関係していた(*p<0.05, **p<0.001)。年齢別の層別解析において, 10~30歳代では高脂血症薬服用**, 40歳代は糖尿病薬服用*, 50歳代は収縮期血圧**とBMI*と睡眠*, 60~70歳代は尿酸*, eGFR slope値と相関していた。【結語】eGFR変化の要因は年齢によって異なっており, eGFR低下の軽減のために年齢に応じた介入の重要性が示唆された。

P-452

CKD医療連携に関する腎臓専門医を対象とした全国アンケート調査

¹埼玉医科大学, ²岩手医科大学, ³鳥根大学, ⁴筑波大学, ⁵保谷医院, ⁶内科クリニックこぼやし, ⁷八田内科医院, ⁸内藤内科クリニック, ⁹川崎医科大学
岡田 浩一¹, 旭 浩², 伊藤 孝史³, 山縣 邦弘⁴, 宇都宮 保典⁵, 小林 一雄⁶, 八田 告⁷, 内藤 毅郎⁸, 柏原 直樹⁹

【目的】CKD医療連携の実態について全国調査を行う。【方法】腎臓専門医5317名にメーリングリストを通してWEBアンケートへの参加を呼びかけ, 2019年9月1日から10月31日までに727名から回答を得た。【結果】回答を得られた腎臓専門医において, かかりつけ医からの紹介患者数1~5名/月が45.6%, 6名/月以上が48.5%であり, 逆紹介については50%以下が70%を占めていた。依頼内容としては, 約80%の腎臓専門医が蛋白尿・血尿や血清クレアチニン上昇の原因検索の, また約35%が腎機能悪化防止や透析導入を目的とする紹介を受けていた。一方, 患者教育や食事指導, 腎代替療法の説明のための紹介を受けているのは10%以下であった。またCKD医療連携専用のクリニカルパスを利用しているのは10.4%であった。【結論】保存期CKDの管理を中心に, 医療連携が十分ではない実態が示唆された。この体制整備は, 「腎疾患対策検討会報告書(2018)」でCKD対策の柱の一つとされているが, この報告書を知らないが過半数(50.9%)を占めた。腎臓専門医へのさらなる情報発信とともに, 医療連携体制の整備が必要である。

P-453

飲酒者では食塩摂取量とアルブミン尿の関連が増強する

¹大阪大学腎臓内科学, ²大阪大学キャンパスライフ健康支援センター, ³塩野義健康保険組合
芦村 龍一¹, 山本 陵平², 新沢 真紀¹, 尾崎 晋吾¹, 富量平¹, 森口 恭明³, 猪阪 善隆¹, 守山 敏樹²

【背景】食塩摂取量はアルブミン尿のリスク因子である。その関連性は人種や性別に依存するが, 飲酒等の生活習慣が及ぼす影響は明らかではない。【デザイン】コホート研究【対象】2017年と2018年に健診を受診した塩野義製薬職員448例【暴露因子】食塩摂取量の変化量: ΔNaCl (g/日) = 2018年NaCl - 2017年NaCl【アウトカム】アルブミン尿(UACR)の変化量: $\Delta\text{LogUACR}$ (Log mg/gCr) = 2018年LogUACR - 2017年LogUACR【結果】2017年健診時所見: 年齢中央値45歳 (IQR 39-51), 男性70%, UACR 29 mg/gCr (19-52)。多変量線形回帰モデルにおいて, ΔNaCl と $\Delta\text{LogUACR}$ の関連が認められ (ΔNaCl per 1.0 g/日, β 0.16 [95%CI 0.14-0.19]), NaCl 1.0 g/日あたりUACRが $e^{0.16} = 1.17$ 倍 (1.15-1.21)に増加した。飲酒頻度別サブグループ解析では, ΔNaCl のtertile 1に対するtertile 3のUACRの増加率が, ほとんど飲まない群1.66倍 (1.24-2.22), 機会があれば飲む群1.81倍 (1.48-2.22), ほぼ毎日飲む群2.40倍 (1.76-3.28)であった。【結論】飲酒頻度が高いほど食塩摂取量とアルブミン尿の関連が強い

P-454

一般市民における慢性腎臓病(CKD)の認知度に関するアンケート調査

¹NPO法人日本腎臓病協会, ²協和キリン株式会社
岡田 浩一¹, 徳永 紳², 中村 博樹², 伊藤 孝史¹, 柏原 直樹¹

【目的】日本国内における慢性腎臓病(CKD)の認知度を把握する。【方法】20~50歳代の一般市民を対象に, 健康診断の受診状況と合わせて, CKDに関する認知度について, インターネットによる全国アンケート調査を実施した(2019年11月, 回答数1,727例)。【結果】CKDについて, 「症状も含めて知っている」あるいは「病名だけは知っている」と回答したのは全体の50.7%であった。年代別にみると, 若年層(20及び30代)においては半数以下の認知度であった。また, 定期健康診断を受けていない回答者で認知度が低い傾向がみられた。CKDを認知している回答者のうち, CKDにあてはまる症状として回答が多かったのは, 「タンパク尿」と「むくみ」でそれぞれ48.4%, 48.2%であった。「タンパク尿」や「血清クレアチニン高値」を放置することにより起るものは何かという設問では, 「人工透析による継続的な治療」が最も多く, 56.6%であった。【結論】CKD対策を進めていく上で, 疾患に対する正しい知識は重要であり, ある程度の認知度は得られていることが示されたが, 理解度にはばらつきがあることが判明した。さらなる情報発信に際しては, 世代に応じて最適な方法を選択すべきである。

P-455

長崎県壱岐市の一般住民健診における, 血清尿酸値がCKD新規発症と増悪に及ぼす影響

¹福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学, ²福岡大学医学部衛生・公衆衛生学, ³長崎県壱岐病院
多田 和弘¹, 前田 俊樹², 高橋 宏治¹, 伊藤 建二¹, 安野 哲彦¹, 三宅 勝久¹, 向原 茂明³, 有馬 久富², 升谷 耕介¹, 中島 衡¹

【背景】多くの研究で血清尿酸値の上昇はCKD発症の独立した危険因子であると報告されているが, 未だに見解は一致しない。今回, 我々は一般住民を対象として血清尿酸値がCKDの新規発症および増悪に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。【方法】2008年から2016年に壱岐市の特定健診を受診した7,645名のうち, 健診を1度しか受診していない者, 血清Cr値・尿酸値が欠損している者を除外した5507名を対象に, 後ろ向きコホート研究を行った。血清尿酸値とCKD新規発症, またCKD増悪との関連を調べるためCox比例ハザードモデルを用いて評価した。交絡因子には性別, 年齢, 肥満, 喫煙, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病を用いた。【結果】血清尿酸値の上昇によるCKDの新規発症は多変量解析にて調整ハザード比1.14 (95% confidence interval 1.07-1.21) ($P < 0.001$)と有意な増加を示していた。一方, CKDの増悪に関して血清尿酸値の上昇は1.08 (95% confidence interval 0.96-1.21) ($P = 0.190$)と有意なリスク因子ではなかった。【結語】血清尿酸値の上昇はCKD新規発症のリスク要因であるが, CKD増悪では有意なリスク因子ではなかった。

P-456

当院における, 管理目標チェックシートを用いた糖尿病透析予診外来の診療内容

¹JCHOさいたま北部医療センター, ²自治医科大学付属さいたま医療センター
森 穂波¹, 陸好 祐子², 黒木 昌寿¹, 吉田 昌史², 船崎 俊介², 森下 義幸², 黒田 豊¹

【目的】diabetic kidney disease (以下DKD)患者に対し, 管理目標チェックシート(血圧, 血糖, 体重, 運動量, 塩分量, タンパク摂取量, 禁煙, LDL値, 尿酸値, アルコール量などの管理目標と患者の現在の状況, アルゴリズム化された指導項目を可視化した表)の使用による治療目標設定により, 短期的には尿たんぱく改善の有無, 指導の効率化の可能性, 長期的にはestimated glomerular filtration rate (以下GFR)推移, 腎代替療法, major adverse cardiac events (以下MACE)の改善が得られるかを検討する。【対象】当院腎臓内科を新規受診し半年以上通院する予定の, 糖尿病性腎症2~4期にあるDKD患者。管理目標シート使用群と非使用群に無作為に割り付け予後と比較する。方法: 初診から半年・1年後のスプレッド尿中蛋白質/クレアチニン比を短期outcome, 1年ごと最長5年後のeGFR, 腎代替療法, MACEを長期outcomeとする。チェックリストに挙げた生活療法以外に, 投薬内容(sodium glucose cotransporter2阻害薬, glucagon like peptide-1作動薬, renin angiotensin aldosterone System系阻害薬の有無), 診療期間, Diabetes Therapy Related QOLを見る。【研究仮説】管理目標シートの使用によって腎予後の改善, 指導の効率化が期待できる。現在患者登録中。

P-457

生活習慣病による慢性腎臓病患者の顕微鏡的血尿とアルブミン尿の関連：福岡腎臓病データベース (FKR) 研究

¹九州大学病態機能内科学, ²奈良県立医科大学腎臓内科学
中川 兼康¹, 田中 茂¹, 鶴屋 和彦², 中野 敏昭¹, 北園 孝成¹

【背景】近年、腎炎患者において顕微鏡的血尿が血管内皮障害のマーカーとなり得ることが報告されている。生活習慣病を背景とする慢性腎臓病患者では、血管内皮障害の指標であるアルブミン尿と顕微鏡的血尿との関連は明らかではない。【目的】顕微鏡的血尿とアルブミン尿との関連を検討する。【方法】多施設前向き観察研究（福岡腎臓病データベース研究）に登録された4476名のうち高血圧性腎硬化症もしくは糖尿病性腎症を原疾患とし、強拡大1視野あたりの尿沈渣赤血球数（尿RBC）と尿中アルブミン/尿中クレアチニン比（Ualb/Ucr, mg/g）を測定した1170名を対象とした。対象者を尿RBCで3群に分類し（T1：<5個 [867名]、T2：5-9個 [247名]、T3：≥10個 [56名]）、Ualb/Ucrとの関連を横断的に検討した。【結果】Ualb/Ucrの中央値（四分位範囲）はT1：364（53, 1228）、T2：343（80, 1307）、T3：751（213, 1852）であった。重回帰分析で、T1群に対するT3群は対数変換後のUalb/Ucrと関連を認めた（ $P < 0.001$ ）。また、Ualb/Ucr 300以上をアウトカムとしたロジスティック回帰分析で、T1群に対するT3群の調整オッズ比（95%信頼区間）は2.6（1.2-5.6）であった。【結論】生活習慣病による慢性腎臓病患者で尿RBC ≥ 10個の顕微鏡的血尿と尿中アルブミン高値の関連が示唆された。

P-458

当院におけるCKD診療の現状と紹介率向上を目的としたCKDリスク判定モデルの試作

パナソニック健康保険組合松下記念病院腎不全科
安田 考志, 萩原 暢久

2018年度当院における全患者30,335人の内、採血や尿検査など何らかの検査を実施した割合は、66%、19,932人であった。そのうち、Creと尿蛋白を同日実施した割合は38%であった。CKD重症度分類を行った結果、専門医への紹介を必要とする割合は31%であった。実際専門医に紹介された割合は、中リスクで4%、高リスクで18%と低率であった。専門医の介入の有無では、介入なしの群が経過中11.8%腎機能悪化を認めたが、介入ありの群では6.3%であった。ここまでの結果で、Creと尿タンパクの実施割合が低いこと、紹介率が低いこと、専門医が介入することで腎機能悪化が抑制されうることが判明したが、より実臨床に即した方法が構築できないか模索し、薬剤、年齢、BMI、Cre、尿蛋白からなる因子でデータマイニング手法を用い検討した。データマイニングの結果からは、CKD患者の特徴として、「冠血管拡張剤」「痛風治療剤」「糖尿病用剤」「利尿薬」の服用が上げられる。薬剤とeGFRでRisk群の判定も可能であった。より詳細な解析を行い、今後実臨床に応用できるか検討していきたい。

P-459

HDL-C、中性脂肪、血清アルブミン値が腎機能低下速度に及ぼす影響

¹横須賀共済病院腎臓内科, ²関西労働保健協会アクティ健診センター, ³川崎医科大学医学部, ⁴東京医科歯科大学医学部附属病院保険医療管理部
森本 靖久¹, 田中 啓之¹, 今岡 渉², 山本 泰司², 神田 英一郎³, 藍 真澄⁴

【背景】高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、中性脂肪（TG）、血清アルブミン（Alb）は腎機能の低下速度と関連することが報告されているが、これらが相対的に腎機能低下速度に及ぼす影響に関する検討は乏しい。【方法】2016年4月～2019年3月に健康診断に参加した成人男女15,654名を対象に、2016年度と2018年度の推定糸球体濾過量の差（ Δ eGFR）の平均値をベースラインのHDL-CまたはTGの三分位で分けた3群間、Albの中央値で分けた2群間で比較した。次に Δ eGFRを従属因子とした多変量回帰分析を施行し、HDL-C、TG、Albがそれぞれ有意に Δ eGFRと関連するか検討した。【結果】HDL-C高値群とAlb高値群はそれぞれ低値群と比較し有意にeGFRの低下量が少なかった。TG高値群と低値群の間では有意差はなかった。多変量解析ではAlbは男女各群において Δ eGFRと正の相関を示した。男性と閉経後女性においてHDL-Cは Δ eGFRと正の相関を示した。TGは男性において Δ eGFRと負の相関を示した。【結論】Albは2年後の腎機能低下量と有意に相関し、HDL-Cは男性と閉経後女性において有意な相関を示した。TGは男性の腎機能低下量と関連した。慢性腎臓病の早期発見においてこれらの測定が有用である可能性がある。

索引 — 司会者

司会	セッション	日時	会場
K			
Kashihara, Naoki	Special Session	8月19日(水) 13:30~15:30	第1会場 (F201~204)
N			
Nangaku, Masaomi	Special Session	8月19日(水) 13:30~15:30	第1会場 (F201~204)
あ			
浅沼 克彦	一般演題(口演) 優秀演題賞	8月21日(金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
阿部 貴弥	教育講演2	8月20日(木) 14:00~15:00	第10会場 (G301+G302)
い			
飯島 一誠	ワークショップ4	8月20日(木) 15:00~17:00	第10会場 (G301+G302)
飯田 真介	シンポジウム15	8月20日(木) 14:00~16:00	第2会場 (G303+G304)
猪阪 善隆	教育講演6	8月21日(金) 9:00~10:00	第3会場 (G314+G315)
井関 邦敏	Late Breaking Abstracts (特別発表)	8月21日(金) 14:00~14:30	第4会場 (G316+G317)
伊藤 貞嘉	Educational Symposium	8月21日(金) 14:00~15:45	第10会場 (G301+G302)
稲城 玲子	一般演題(口演) 優秀演題賞	8月21日(金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
井上 剛	シンポジウム5	8月19日(水) 9:00~11:00	第12会場 (G403+G404)
う			
植木浩二郎	シンポジウム11	8月20日(木) 9:00~11:00	第2会場 (G303+G304)
上田 誠二	ワークショップ2	8月20日(木) 10:05~11:05	第3会場 (G314+G315)
内田 明子	ワークショップ7	8月21日(金) 9:00~11:00	第10会場 (G301+G302)
内田 啓子	大島賞受賞講演	8月19日(水) 15:30~16:10	第1会場 (F201~204)
内田 信一	ワークショップ3	8月20日(木) 16:00~18:00	第2会場 (G303+G304)
内田 治仁	シンポジウム13	8月20日(木) 8:30~11:00	第11会場 (G401+G402)
乳原 善文	シンポジウム16	8月20日(木) 15:00~17:00	第11会場 (G401+G402)
お			
大家 基嗣	教育講演9	8月21日(金) 15:00~16:00	第2会場 (G303+G304)
岡田 浩一	シンポジウム11	8月20日(木) 9:00~11:00	第2会場 (G303+G304)
	ワークショップ8	8月21日(金) 14:00~16:00	第11会場 (G401+G402)
小川 弥生	シンポジウム1	8月19日(水) 9:15~11:15	第2会場 (G303+G304)
小原まみ子	一般演題(口演) 優秀演題賞	8月21日(金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
か			
柏原 直樹	総会長特別企画1	8月20日(木) 9:00~12:00	第1会場 (F201~204)
	総会長特別企画2	8月20日(木) 14:00~17:00	第1会場 (F201~204)
片渕 律子	一般演題(口演) 優秀演題賞	8月21日(金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
勝見 英正	シンポジウム6	8月19日(水) 15:10~17:10	第2会場 (G303+G304)
要 伸也	シンポジウム21	8月21日(金) 13:55~14:55	第3会場 (G314+G315)
	ワークショップ7	8月21日(金) 9:00~11:00	第10会場 (G301+G302)
菅野 義彦	ワークショップ5	8月20日(木) 14:00~16:00	第12会場 (G403+G404)
き			
北村 博司	シンポジウム1	8月19日(水) 9:15~11:15	第2会場 (G303+G304)

く

熊谷 裕生	特別シンポジウム	8月21日(金)	9:00~11:00	第1会場 (F201~204)
-------	----------	----------	------------	-----------------

さ

佐藤 博	シンポジウム 22	8月21日(金)	15:00~16:00	第3会場 (G314+G315)
------	-----------	----------	-------------	------------------

し

柴垣 有吾	シンポジウム 9	8月19日(水)	15:00~17:00	第11会場 (G401+G402)
清水 章	シンポジウム 22	8月21日(金)	15:00~16:00	第3会場 (G314+G315)
志水 英明	シンポジウム 23	8月21日(金)	14:00~16:00	第12会場 (G403+G404)
常喜 信彦	シンポジウム 8	8月19日(水)	15:00~17:00	第10会場 (G301+G302)
白井小百合	ワークショップ 6	8月20日(木)	16:00~18:00	第12会場 (G403+G404)

す

杉山 斉	シンポジウム 14	8月20日(木)	8:30~10:30	第12会場 (G403+G404)
鈴木 芳樹	ワークショップ 5	8月20日(木)	14:00~16:00	第12会場 (G403+G404)

せ

瀬川 博子	シンポジウム 12	8月20日(木)	8:30~10:00	第10会場 (G301+G302)
-------	-----------	----------	------------	-------------------

そ

蘇原 映誠	ワークショップ 4	8月20日(木)	15:00~17:00	第10会場 (G301+G302)
-------	-----------	----------	-------------	-------------------

た

竹本 文美	教育講演 1	8月20日(木)	10:00~11:00	第10会場 (G301+G302)
谷口 正智	シンポジウム 12	8月20日(木)	8:30~10:00	第10会場 (G301+G302)
田村 功一	シンポジウム 13	8月20日(木)	8:30~11:00	第11会場 (G401+G402)

つ

辻 隆裕	ワークショップ 6	8月20日(木)	16:00~18:00	第12会場 (G403+G404)
土谷 健	シンポジウム 7	8月19日(水)	15:00~17:00	第3会場 (G314+G315)
鶴屋 和彦	教育講演 3	8月20日(木)	17:00~18:00	第10会場 (G301+G302)

て

寺田 典生	YIA (Young Investigator Award) 受賞講演	8月21日(金)	14:35~15:35	第4会場 (G316+G317)
	教育講演 7	8月21日(金)	10:05~11:05	第3会場 (G314+G315)

と

藤乗 嗣泰	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日(金)	9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
豊田 雅夫	シンポジウム 17	8月21日(金)	9:00~11:00	第2会場 (G303+G304)
豊田麻理子	シンポジウム 18	8月21日(金)	9:00~11:00	第11会場 (G401+G402)
鳥巢久美子	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日(金)	9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)

な

中川 直樹	シンポジウム 8	8月19日(水)	15:00~17:00	第10会場 (G301+G302)
長瀬 美樹	Educational Symposium	8月21日(金)	14:00~15:45	第10会場 (G301+G302)
長田 道夫	シンポジウム 4	8月19日(水)	9:00~11:00	第11会場 (G401+G402)
	シンポジウム 19	8月21日(金)	9:00~11:00	第12会場 (G403+G404)
中西 浩一	シンポジウム 7	8月19日(水)	15:00~17:00	第3会場 (G314+G315)
中野 大介	シンポジウム 5	8月19日(水)	9:00~11:00	第12会場 (G403+G404)
長浜 正彦	シンポジウム 9	8月19日(水)	15:00~17:00	第11会場 (G401+G402)
中村 敏子	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日(金)	9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)

中山 昌明	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日 (金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
成田 一衛	特別企画	8月19日 (水) 14:10~15:10	第2会場 (G303+G304)
	シンポジウム 2	8月19日 (水) 9:00~11:00	第3会場 (G314+G315)
南学 正臣	大島賞受賞講演	8月19日 (水) 15:30~16:10	第1会場 (F201~204)
	シンポジウム 20	8月21日 (金) 14:00~16:00	第1会場 (F201~204)

に

西 慎一	シンポジウム 20	8月21日 (金) 14:00~16:00	第1会場 (F201~204)
西 裕志	ワークショップ 1	8月20日 (木) 8:30~10:00	第3会場 (G314+G315)

は

長谷川一宏	シンポジウム 6	8月19日 (水) 15:10~17:10	第2会場 (G303+G304)
長谷川みどり	シンポジウム 3	8月19日 (水) 9:00~11:00	第10会場 (G301+G302)
濱崎 祐子	シンポジウム 4	8月19日 (水) 9:00~11:00	第11会場 (G401+G402)
林 香	ワークショップ 1	8月20日 (木) 8:30~10:00	第3会場 (G314+G315)
原 章規	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日 (金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)

ひ

廣村 桂樹	シンポジウム 14	8月20日 (木) 8:30~10:30	第12会場 (G403+G404)
-------	-----------	----------------------	-------------------

ふ

深川 雅史	CSA (Clinical Scientist Award) 受賞講演	8月19日 (水) 16:10~16:30	第1会場 (F201~204)
	総会長特別企画 1	8月20日 (木) 9:00~12:00	第1会場 (F201~204)
	総会長特別企画 2	8月20日 (木) 14:00~17:00	第1会場 (F201~204)
福岡 利仁	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日 (金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
藤田 直也	シンポジウム 3	8月19日 (水) 9:00~11:00	第10会場 (G301+G302)
藤田 芳郎	教育講演 5	8月20日 (木) 17:00~18:00	第11会場 (G401+G402)
古市 賢吾	シンポジウム 17	8月21日 (金) 9:00~11:00	第2会場 (G303+G304)

ほ

星野 純一	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日 (金) 9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
-------	-----------------	----------------------	------------------

ま

槇野 博史	理事長講演	8月21日 (金) 11:00~12:00	第1会場 (F201~204)
升谷 耕介	シンポジウム 18	8月21日 (金) 9:00~11:00	第11会場 (G401+G402)
松原 雄	シンポジウム 15	8月20日 (木) 14:00~16:00	第2会場 (G303+G304)

み

宮崎真理子	ワークショップ 8	8月21日 (金) 14:00~16:00	第11会場 (G401+G402)
-------	-----------	-----------------------	-------------------

む

向山 政志	ワークショップ 3	8月20日 (木) 16:00~18:00	第2会場 (G303+G304)
村島(田川)美穂	Late Breaking Abstracts (特別発表)	8月21日 (金) 14:00~14:30	第4会場 (G316+G317)

も

守山 敏樹	シンポジウム 21	8月21日 (金) 13:55~14:55	第3会場 (G314+G315)
門川 俊明	シンポジウム 19	8月21日 (金) 9:00~11:00	第12会場 (G403+G404)
	シンポジウム 23	8月21日 (金) 14:00~16:00	第12会場 (G403+G404)

や

安田 隆	シンポジウム 16	8月20日 (木) 15:00~17:00	第11会場 (G401+G402)
山縣 邦弘	シンポジウム 10	8月19日 (水) 15:00~17:00	第12会場 (G403+G404)
山本 陵平	シンポジウム 10	8月19日 (水) 15:00~17:00	第12会場 (G403+G404)

よ

横山啓太郎	一般演題 (口演) 優秀演題賞	8月21日 (金)	9:00~12:00	第4会場 (G316+G317)
-------	-----------------	-----------	------------	------------------

わ

和田 淳	特別シンポジウム	8月21日 (金)	9:00~11:00	第1会場 (F201~204)
和田 隆志	教育講演 4	8月20日 (木)	13:50~14:50	第11会場 (G401+G402)
和田 健彦	教育講演 8	8月21日 (金)	14:00~15:00	第2会場 (G303+G304)

索引 — 演者

・本索引は著者が登録した内容に基づき作成しております。

入力方法が必ずしも統一されていないことにより、同一人物が別枠に記載されている場合がございますが、ご了承ください。

・抄録が英語の演題は、英語表記で掲載しております。

理事長講演：理事長講演 大島賞：大島賞受賞講演 CSA：CSA (Clinical Scientist Award) 受賞講演
YIA：YIA (Young Investigator Award) 受賞講演 AM：総会長特別企画 SS：Special Session
SPS：特別シンポジウム 学会企画説明：学会主導プログラム SP：特別企画 S：シンポジウム
ES：Educational Symposium 教育講演：教育講演 W：ワークショップ
LBA：Late Breaking Abstracts (特別発表) O：一般演題口演 P：一般演題ポスター *：筆頭演者

【A】	Chen, Jin-Bor P-293	P-043	P-294*
Adachi, Masataka P-044	Chen, Lan O-034	Fukushima, Kazuhiko O-119	Humphreys, Benjamin D. O-033
Agarwal, Anupam SS-1*	O-043	Fukushima, Sachiko P-246	P-226
Agarwal, Rajiv O-117	P-088		Hwang, Shang-Jyh P-441
P-113	Chen, Xi O-041	【G】	【I】
Akai, Yasuhiro P-224	Cherney, David P-111	Ganbaatar, Namuun P-450*	Idorn, T O-121
Aoto, Yuya O-019	Chi, Hsi-Hua O-029*	Greene, Tom O-116	O-126
Araki, Shinichi P-450	Chung, Wook-Jin P-112	O-117	Iijima, Kazumoto O-019
Arase, Hokuto P-356	Cobitz, Alexander R. P-141	P-115	Ikeda, Masahiro S5-1
Arnlov, Johan P-367	Craig, Jagriti P-113	Gullipalli, Damodara O-015	Inagi, Reiko S5-3
	Crawford, Nigel P-328	【H】	Inaguma, Daijo P-156
	Cseprekál, Orsolya P-321*	Ha, Kyoung Hwa P-112	Inoue, Hiroyuki P-247
	P-322*	Hagiwara, Aika P-247	Inzucchi, Silvio P-111
【B】	【D】	Hamano, Naoto P-043	Ishiko, Sinya O-019
Bakris, George O-116	de Zeeuw, Dick O-117	Hansen, P-043	Ishioka, Chigusa P-043
O-117	P-113	Pernille B. Laerkegaard AMI-3*	Ito, Daisuke O-015*
P-111	P-115	Hariri, Ali P-328	Ito, Osamu P-176
P-115	Deng, Qinyuan P-044*	Hashikami, Kentarou P-175	Itoh, Hiroshi P-247
Bonventre, Joseph V O-118	【E】	Hayashi, Terumasa LBA-1	Iwakura, Yorichiro O-029
Brodovicz, Kimberly G. P-112	Edwards, Robert O-116	Heerspink, Hiddo O-117	Iwano, Masayuki P-246
Brooks, Craig R O-118	Eriguchi, Masahiro P-224	P-111	Iwata, Yasunobu P-044
	【F】	P-113	Izumi, Yuichiro P-044
【C】	Fajol, Abul P-043*	P-115	【J】
Canaud, Guillaume O-118	Fall, Tove P-367	Hirakata, Hideki LBA-1	Jardine, Meg O-116*
Cannon, Christopher P-115	Fang, Qijun P-174	Hisamatsu, Takashi P-450	O-117*
Capuano, George O-116	Fintha, A P-322	Horinouchi, Tomoko O-019	P-113*
P-113	Foldes, K. P-321	Hu, Nan P-027*	P-115*
Charytan, David O-116	Freeze, Hudson_H. O-041	Huang, Ming Hui	Jenkinson, Celia O-010
O-117	Fujii, Kentaro P-247*		Jha, Vivekanand SS-2*
P-113	Fujiyoshi, Akira P-450		Jiang, Zongpei P-195
P-115	Fukagawa, Masafumi		Junge, Guido AMI-2*
Chen, Ching Ju P-320*			

【K】

Kadota, Aya P-450
 Kaihan, Ahmad Baseer O-067
 Kaji, Hiroyuki O-120
 Kakizoe, Yutaka P-044
 Kanasaki, Keizo P-114
 Kao, Yu-Chen P-383
 KAO, Yu-Chen P-383*
 Kashihara, Naoki SS-5*
 O-118
 Kasuno, Kenji P-246*
 Kawachi, Hiroshi O-014
 Kawanishi, Kunio O-041*
 O-120*
 P-175
 Kim, Dae Jung P-112
 Kim, Hangsoo O-015
 Kimura, Hideki P-246
 Kirita, Yuhei P-226*
 Kishi, Seiji S5-5*
 O-118*
 Kitajima, Ken O-041
 Kitamura, Shinji O-119
 Kitazono, Takanari P-356
 Kittikulsuth, Wararat O-179
 Klement, Riho P-112
 Kobayashi, Mamiko P-246
 Kóbori, L. P-321
 P-322
 Kohzuki, Masahiro P-176
 Koitka-Weber, Audrey P-111
 Kojima, Takahiro O-120
 Kokubu, Maiko P-224
 Komaba, Hirotaka P-043
 Komers, Radko O-010
 Komiya, Tomoyuki P-292
 Kondo, Atsushi O-019
 Kondo, Keiko P-450
 Kondo, Yuichiro P-043
 Konishi, Ryo P-087

Koya, Daisuke P-114
 Kraus, Bettina P-111
 Kubo, Akiko P-247
 Kuhnel, Anja_M. O-041
 Kumagai, Asako P-114
 Kume, Shinji P-450
 Kuno, Atsushi O-120
 Kuo, Mei-Chuan P-441
 Kuwabara, Takashige P-044
 Kyaw, Moe P-112

【L】

Lai, Tai-Shuan P-293
 Le, Thu O-201
 Lei, Wei-Yu P-112
 Levin, Adeera O-116
 O-117
 P-113
 P-115
 Li, Jing-Wei O-117
 P-113
 Li, Lei O-179
 Li, Qing P-155
 Liang, Shih-Shin P-441
 Liew, Seng Teck Adrian P-428
 Lin, Chan-Yu P-293
 LIN, YI TING P-367*
 Lind, Lars P-367
 Liu, Buhui P-357*
 Liu, Haijie P-114*
 Liu, Kai O-010
 Liu, Yinglu P-174

【M】

Maeda, Sayako P-087
 Maegawa, Hiroshi P-450
 Maekawa, Hiroshi S5-3*
 Mahaffey, Kenneth O-116
 O-117
 P-113
 P-115
 Mann, JFE O-121
 O-126
 Mao, Zhimin O-014
 P-045*
 Marton, A. P-321
 P-322

Maruyama, Shoichi LBA-1
 P-156
 Masaki, Takao LBA-1
 Máthé, Z P-321
 P-322
 Matsui, Masaru P-224
 Matsushita, Katsuyuki S5-2*
 Mattheus, Michaela P-111
 Michael, Mark O-156
 Micsik, T P-322
 Mikami, Daisuke P-246
 Miura, Katsuyuki P-450
 Miura, Takahiro P-176
 Miwa, Takashi O-015
 Miyashita, Kazutoshi P-247
 Miyashita, Satoshi P-292
 Miyazawa, Itsuko P-450
 Mizumoto, Teruhiko P-044
 Modur, Vijay P-328
 Molnar, M.Z. P-321
 Molnár, S. P-322
 Morinishi, Takuya P-087
 Morita, Sayu P-246
 Morooka, Hikaru P-156*
 Mukoyama, Masashi P-044
 Murashima, Miho P-224
 Muratani, Masafumi O-120
 Murayama, Masanori. A. O-029
 【N】
 Nagai, Sadayuki O-019
 Nagai-Okatani, Chiaki O-120
 Nagano, China O-019
 Nagata, Michio O-120
 P-175
 Nakagawa, Terumasa P-044

Nakajima, Kazuki P-358
 Nakano, Toshiaki P-356
 Nangaku, Masaomi SS-4*
 S5-3
 LBA-1
 Narita, Ichiei LBA-1*
 Natoli, Thomas P-328
 Neal, Bruce O-117
 P-113
 P-115
 Nishikawa, Sho P-246
 Nishikawa, Yudai P-246
 Nishimori, Kazuhisa P-246
 Nishimoto, Masatoshi P-224*
 Nishiyama, Hiroyuki O-120
 Noguchi, Masayuki O-120
 Nozu, Kandai O-019
 Nueangphuet, Phawut P-242

【O】

Oh, Richard O-116
 Ohno, Nobuhiko P-358
 Oikawa, Isao P-292
 Ono, Erina P-087*
 Oshima, Megumi O-116
 P-115

【P】

Palmer, Matthew O-015
 Patonai, A. P-321
 P-322
 Perkovic, V O-121
 O-126
 Perkovic, Vlado O-116
 O-117
 P-113
 P-115
 Pollock, Carol O-116
 O-117
 P-115

【Q】

Qiu, Jiahe P-176*

【R】

Remport, A. P-321
P-322
Ritter, Ivana P-111
Roman, Richard O-203
Rosenthal, Norman
O-116
Rossanti, Rini O-019*
Ryuzaki, Masaki P-247

【S】

Saga, Nobuyuki P-175
Saitoh, Sei P-358*
Sakakibara, Nana
O-019
Salman, Ebtehal P-450
Samejima, Ken-ichi
P-224
Sang, Yizhen O-119*
P-010
Sato, Chihiro O-041
Sato, Hiroshi LBA-1
Sato, Masaaki P-247
Sato, Sayaka O-015
Sato, Takashi O-120
Sato, Yoichi P-176
Sato, Yuki S5-4*
Schoenhofen, Ian
O-041
Segawa, Hiroyoshi
P-450
Seino, Yutaka P-112*
Seng, Jun Jie Benjamin
P-428
Sharma, Jyoti P-328
Sharma, Kumar O-041
Sheu, Wayne H-H
P-112
Shimo, Satoshi P-358
Shindo, Yu P-225
Shrestha, Shreya
O-011
O-013
Sofue, Tadashi LBA-1
Song, Wenchao O-015
Sonoda, Hiroko S5-1*
Suematsu, Makoto
P-247
Sun, Liping P-028*

Sun, Wei P-155*
P-357
Sundstrom, Johan
P-367

【T】

Taguchi, Kensei O-118
Takagaki, Yuta P-114
Takaha, Naoki P-246
Takahashi, Kazuo
P-358
Takahashi, Kensaku
O-119
Takaki, Takashi P-358
Takaori, Koji P-087
Takeyama, Michiyasu
P-175
Tan, Elise Chia-Hui
P-112
Tan, Ying Lin Cheryl
P-428
Tanabe, Kenichiro
LBA-1
Tanaka, Akihito P-156
Tanaka, Shigeru P-356
Titze, Jens O-271
O-275
Torii, Sayuki P-450
Torok, Sz. P-321
Török, S P-322
Tsuboi, Naotake P-358
Tsuji, Kenji O-119
Tsuruya, Kazuhiko
P-224
P-356

【U】

Uchimura, Kohei
O-033*
P-226
Ueda, Yoshiyasu
O-015
Ueshima, Hirotsugu
P-450

【V】

Varki, Ajit O-041
von Eynatten, Maximilian
P-111

【W】

Wada, Jun O-119
Wada, Takashi LBA-1

Wada, Takehiko P-043
Wagner, L. P-321
P-322
Wan, Yigang P-174*
P-194
P-357
Wan, Ziyue P-174
Wang, Meizi P-194*
Wanner, Christoph
SS-3*
P-111*
Wei, Yi P-195*
Weir, Matthew P-111
Wheeler, David O-116
O-117
P-113
P-115
Wu, Haojia O-033
P-226
Wu, Hung-Lien P-293*
Wu, Ping-Hsun P-441*
Wu, Wei P-174

【X】

Xu, Lusi P-176
P-370*

【Y】

Yabe, Daisuke P-112
Yamada, Shunsuke
P-356*
Yamada, Takayuki
P-225*
P-292*
Yamamura, Tomohiko
O-019
Yan, Jin P-155
Yanagita, Motoko
S5-4
Yang, Xiawen O-014*
P-045
Yao, Jian O-014
P-045
Yasui, Atsutaka P-112
Yavin, Yshai P-113
Yeam, Cheng Teng
P-428*
Yingsong, Jiang P-175*
Yo, Tiffany Eri P-428
Yokoi, Seiji P-246
Yu, Chin-Ching P-383

【Z】

Zhang, Hong O-116
O-117
P-113
P-115
Zhang, Xinzhou P-027
Zhao, June P-446
Zhou, Lin O-015
Zinman, Bernard
O-117
P-111
P-115

【あ】

藍 真澄 P-459
相川 厚 SP1-2*
相澤 知美 O-109
IgG4-RKDワーキンググ
ループ LBA-2
会田 政嗣 O-140
相地 誠 O-270
相原 美紀 P-346
青木 克憲 O-298*
P-280
P-438
青木 宏平 O-052
P-061
P-165
青木 太郎 P-095
P-303
P-352
P-365
青木 雄平 P-332*
青木 夕紀 P-282
青砥 悠哉 O-006
O-018
O-231
O-232
P-443*
青松 昭徳 O-193*
青村 大輝 P-203
P-313
青柳 佳子 O-151
青柳 麻衣 O-241
P-086
P-290
青山 芳文 P-039
赤井 靖宏 P-259*
赤垣 冬子 P-116
P-125
P-252
P-305

赤川 翔平	O-075		P-334		P-088	有馬 誠	P-076
	O-108	阿佐美健吾	P-311		P-102		P-300*
	O-196	浅山 敬	O-285		P-181	栗根 尚子	P-094
赤川友布子	O-075	芦田 明	P-396		P-202	安西 尚彦	P-249*
	O-108	芦田 千聖	P-227		P-337	安藤 一郎	P-266
赤坂祐一郎	O-319	小豆島健護	P-362		P-391		P-276*
明石 優美	O-138		P-372		P-394	安藤 太郎	P-018
	P-424	畔上 達彦	P-147		P-437	安藤 史顕	大島賞-1*
秋澤 忠男	O-155		P-180*	阿部 倫明	O-042		O-180
	O-284	麻生久美子	O-206*	阿部 祥英	O-048*		O-181
	O-287	麻生 芽亜	P-090	天野 博明	O-072		O-238
	P-123		P-341		P-197		P-359
	P-141	安宅 映里	O-216	天野 方一	O-153		P-430
	P-142		O-217	甘利 佳史	O-207*	安東 豊	O-115
	P-143	足立 恵理	O-188	網岡 克雄	P-380		P-145
	P-408	安達かおり	O-227	天久 朝廷	P-434	安藤 善孝	O-290
秋久 太良	O-248	安達 京華	O-302	綾 邦彦	P-442	安藤 亮一	P-081
	P-339*	足立 朝美	P-324	鮎澤 信宏	O-166	安藤 亮介	O-250
秋元 哲	P-439	足立 浩樹	O-074		O-186	安德 進一	P-096
秋谷友里恵	O-087		O-165		O-272	安野 江美	P-063
	P-394		O-223		P-371*		P-105
秋山 健一	O-060	足立 浩祥	O-298	新井 繁幸	O-065		P-287*
	P-048	穴山万理子	P-409		P-378*	安倍 寛子	P-275
	P-289*	阿南 剛	P-373	荒井 太一	O-222	安間 由記	O-254*
秋山 真一	O-083*	安部えりこ	P-160		P-314		
	O-101		P-362*	新井 富生	P-071		
秋山由雅子	O-190		P-372		P-097		
	P-169*	安部 功記	O-073	新居 春菜	P-089*		P-145*
秋吉 玲	O-144		O-200*	新井 桃子	O-038*	飯尾健一郎	S4-5
明樂麻依子	P-196		P-012*	新井 洋平	P-211	飯島 一誠	O-006
浅井 昭雅	P-297*		P-067	荒岡 利和	O-035*		O-018
	P-298	阿部 高明	S4-7*		O-204		O-112
浅井 奈央	P-297		O-130		P-029*		O-231
浅尾 りん	O-213		O-137		P-030*		O-232
	O-225		O-190	荒川 裕輔	P-075*		P-209
浅川信一郎	P-171		O-286	荒木 信一	S11-4	飯田 潤一	P-324
	P-378		P-025		W5-6*	飯田 真介	P-353
朝倉 慶	P-418*		P-169		O-156	飯田 貴也	S15-4*
朝田 啓明	O-152		P-253	荒木 真	O-132*	飯田 俊郎	P-018
浅沼 克彦	O-024	阿部 利弘	O-144	荒谷 紗絵	P-213*	飯田 禎人	P-260
浅沼 浩之	P-040	安部 秀齐	O-168	有澤 悠	O-246		P-091
浅野健一郎	P-212		P-198		P-002		P-092
旭 浩一	S10-1	阿部 史人	O-081		P-083	飯盛聡一郎	P-375
	S10-2		P-068		P-134		P-430
	O-148	阿部 誠	O-107	有藺 健二	O-324	飯森 未沙	O-110*
	O-151		P-200*	有田 誠	O-180	家串 和真	P-142
	O-281		P-283	有田美智子	O-230		P-143
	O-319	阿部 雅紀	S9-3*	有馬 秀二	O-243	家田 研人	P-033
	P-404		W7-1*		P-193	生田 悠	P-212
	P-407		O-034		P-258	井口 昭	O-257*
	P-452		O-043	有馬 隆弘	O-219	井熊 大輔	O-093
朝比奈悠太	O-234		O-087	有馬 久富	O-296		O-095*
	O-260		P-031		P-455		O-244
							P-108

【い】

池内 秀和	O-011	石井 達	O-236	石見 壮史	O-068	伊田 絢美	O-157
	O-013	石井 健夫	P-172	石光 晃	O-107	板野 精之	W8-2
	O-076*	石井 正	O-042		P-077*		O-143
	O-077*	石井 直仁	P-325	石光 俊彦	O-107		O-208*
池上 怜花	P-081	石井 洋輝	O-161*		P-017		P-119
池谷 直樹	P-201*		P-278		P-077		P-449*
池島 進	P-107*	石井 保之	P-307		P-200	板橋美津世	P-071
池住 洋平	O-079*	石井 龍太	O-211	石村 栄治	O-227		P-097
池添 正哉	P-399	石井 瑠美	P-307		O-268		P-390
池田 謙三	O-134	石内 直樹	O-031*		P-331	板橋 淑裕	P-317
池田 夏子	P-073	石岡 邦啓	O-097*	石村 拓也	O-030*	板部 洋之	P-020
池田 雅人	P-426		P-004	石村 奈々	O-110	一岡 聡子	O-299
池田 正浩	P-006		P-059	石本 卓嗣	O-046		P-056
	P-242	石岡 広崇	P-079		O-067	市川 和子	O-314
	P-351	石垣 さやか	P-095		P-026	市川 一誠	P-216
池田 康将	O-195*		P-303		P-040	市川 大介	O-167
池田 裕次	O-309		P-352	石森 勇	P-250		P-183
	P-154		P-365*	石森 真吾	O-006		P-234
池田 ゆか	P-335	石垣 直子	O-023		P-209*		P-238
池之上辰義	O-208	石神 直之	O-317	石和 翔	P-018	市川 智彦	教育講演2
	O-224	石川 健	P-222*	泉 治紀	O-061	市川 昌志	O-243
池ノ内 健	P-430*	石川 重史	P-436	泉 尚紀	O-220		P-193
池辺 弥夏	P-124*	石川 祥子	P-385	泉 浩	P-196	市川 峰大	O-228
池森 敦子	O-167	石川 雅浩	P-051	泉 裕一郎	S23-3*	一條真梨子	O-137
	P-183		P-197		O-003		O-190*
	P-234	石川 祐一	O-313*		O-049		P-169
	P-238	石切山拓也	O-174		O-171	市田 公美	O-141
猪阪 善隆	S8-4		O-205		O-280	一瀬 邦弘	S14-3*
	W8-1*		P-188		P-023	市原 淳弘	O-207
	O-076	石倉 健司	O-112	泉川 公一	P-041	市原 詩恵	P-033
	O-077		P-058		P-429	一色 政志	P-104
	O-104	石黒 敦	O-200		P-445	一色 玲	P-062
	O-133	石黒喜美子	O-312	井関 邦敏	S10-2		P-103
	O-234	石黒美佳子	P-389		O-148		P-363
	O-259	石河 慎也	O-006*		P-404	井筒 琢磨	P-096
	O-260		O-018	井関 千穂	S10-2	井手 友美	S8-1*
	O-264		O-231	磯川英里名	P-382	糸井 利幸	P-433
	O-295		O-232	磯崎 泰介	O-318	伊藤 彰彦	P-003
	O-298	石坂 匡則	O-188		O-320		P-309
	P-034	石澤 賢一	P-216		P-387	伊藤 綾香	O-046
	P-127	石田 明夫	O-154	磯島 喜孝	P-099	伊藤 修	O-277
	P-168	石田 純治	O-273		P-309		P-370
	P-190	石田 英樹	P-319	磯部 清志	O-180	伊藤 賀恵	P-440
	P-240	石田 陽一	O-283		O-181	伊藤 聖学	P-132
	P-334	石塚喜世伸	P-018		P-359		P-278*
	P-404	石塚 俊紀	P-146		P-430	伊藤 建二	O-296*
	P-453		P-312	磯部 伸介	S9-4*		P-455
石井 輝	S19-2-2*	石橋 賢一	P-350		P-095	伊藤佐久耶	P-189
	O-030	石橋 駿	P-286		P-233		P-241
	O-177	石原 哲	P-256		P-303*	伊藤 貞利	P-079
	O-279	石原 正治	O-069		P-352	伊藤 貞嘉	O-122*
	P-100		O-270		P-365		O-135
	P-230	石淵 絹人	P-207	磯本 一	O-157		O-178

	O-182		P-401	井上 友彦	O-018*	今村 知明	P-259
	O-282	伊東 悠貴	O-139*	井上なつみ	P-074	今本 徹	P-232
	P-177	伊藤 悠人	P-052	井上 秀樹	O-280		P-271
伊藤 秀一	W4-2*	伊藤 辰将	O-094*		P-023	井山 拓治	O-157
	O-112	伊藤理華子	P-360	井上 大	P-009	伊與田雅之	W1-1*
伊藤 誓悟	O-008	糸川 直樹	P-117		P-025*		O-005
	O-069	稲垣 浩子	O-206	井上 昌俊	P-206		O-086
	O-174*	稲城 玲子	O-194		P-221	伊良部 仁	P-074
	O-205*		P-237	井上めぐみ	O-261	入江潤一郎	O-158
	P-188	稲熊 大城	P-089	井上 侑香	P-382	入江 康文	P-094
伊藤 大介	O-008		P-121	井上 嘉彦	O-070	入谷 智子	O-306
伊藤 孝仁	O-115		P-255	井上 隆輔	O-285	岩垣津志穂	P-401
伊藤 孝史	S2-1*		P-424	井上 玲子	O-002*	岩木 亮介	P-364
	P-250	稲熊 洋祐	P-443	井口 智洋	P-058	岩倉 考政	P-207*
	P-400	稲田 千秋	W4-7*	猪野瀬 渚	P-132	岩倉 主	O-103
	P-452	稲田 望来	P-382	猪谷 哲司	P-236		P-070
	P-454	稲葉慎一郎	P-206	猪又 孝元	S8-2*		P-126
伊藤 貴優	O-197		P-221	伊吹 竜樹	P-346	岩倉 主人	P-080
	O-300*	稲葉 直人	P-279	今井 淳裕	O-103	岩崎 沙理	S1-4*
伊藤 貴康	P-284		P-281		P-070*		O-039
伊藤 岳司	P-436	稲葉 雅章	O-227		P-080	岩崎 剛史	O-151
伊藤 千晴	P-057*		O-228		P-126		O-322
伊東 俊雅	P-349		O-268	今井 恵理	P-063		P-257
伊藤 智章	O-159		P-110		P-105		P-407
	P-243*	稲山 えみ	O-224*		P-287	岩崎 雅子	P-196
井藤奈央子	W3-2*	乾 聖子	O-070	今井健太郎	P-040	岩崎 香子	O-263*
伊藤 英利	O-287	乾 ちひろ	P-029	今井 順子	O-290	岩下 山連	O-241
	P-418		P-030		P-148*		P-069
伊藤 大樹	P-311*	乾 菜々美	P-271		P-316		P-078
伊藤 浩	P-416	井野 純	O-311	今井 直史	P-209		P-086*
	P-417	井上明日圭	P-120	今井 裕一	P-256		P-288
	P-448	井上 和則	O-259	今井 潤	O-285	岩嶋 義雄	O-107
伊藤 裕	S6-4		O-264	今井 陽一	O-011		P-200
	W3-5		P-034		O-013	岩津 好隆	O-262
	O-158	井上 一步	P-168	今井 洋輔	P-145	岩瀬茉未子	P-286
	O-159		P-234	今泉 貴広	O-067	岩田 恭宜	O-020
	O-169		P-238	今泉ちひろ	O-081*		O-028
	O-170	井上 圭右	O-228		P-068		O-185
	O-172	井上 浩輔	P-391	今岡 渉	P-459		O-198
	O-189	井上 大輔	P-421	今給黎敏彦	O-174		O-201
	O-191	井上 貴雄	S6-1*		O-205		P-053
	O-302	井上 達之	O-035		P-188		P-098
	P-147		P-382	今澤 俊之	S4-2*		P-139
	P-180	井上 勉	W8-2		O-064		P-302
	P-243		O-072		O-115	岩田 恭宣	O-129
伊藤 裕之	P-096		P-197*		O-233	岩田 幸真	P-106
伊藤 正明	P-284		P-325	今中 岳洋	P-308		P-149*
伊藤 政典	P-376	井上 剛	大島賞-2*	今中 雄一	O-306	岩谷 博次	O-037
伊藤 恭彦	O-220		O-194	今西茜衣里	O-243		O-147
	P-256		P-237	今福 匡史	O-176		P-137
	P-295	井上 朋子	O-215		P-231		P-326*
	P-297		P-330	今村 茂樹	P-374	岩藤 和広	O-242
	P-298		P-335	今村 隆寿	P-001	岩成 祥夫	P-208

大崎 啓介	O-030			大原 健	O-258		P-409
	O-279	大塚 瑛公	P-267	大平 健弘	O-107		P-452*
	P-230*	大塚 美加	P-242		P-077		P-454*
大崎 博之	O-179	大塚 康洋	P-057		P-200	岡田 麻理	O-078
大崎 雄介	O-277	大坪 俊夫	W7-4	大前 清嗣	O-214	尾形宗士郎	O-138*
	P-177	大仲正太郎	P-420		O-291*		P-089
大迫希代美	P-153*	大西佐代子	O-243	大町 将司	P-136		P-121
大澤 勲	O-213		P-193	大溝 啓揮	P-171*		P-424*
	O-225	大西 孝宏	P-109*	大森 一慶	O-316	緒方 浩顕	O-155
大沢 紘介	P-399*	大西 浩文	O-297	大森 弘基	P-145		O-284
大澤 恒介	W6-2	大西 康史	P-278	大屋 祐輔	O-154		O-287*
大澤 基	P-418	大西 康博	O-316*		P-005		P-123*
大島 一憲	P-201	大野 敦	P-094*		P-054		P-418
大島 孝一	P-423	大野 絵梨	P-344	大山みどり	P-220*	岡戸 丈和	O-238
大嶋 友美	P-041	大野絵里菜	W6-3	大脇 明子	P-206		P-430
大島 直紀	O-174	大野 和寿	O-051*		P-221	岡留 由祐	O-055
	O-205	大野 祥子	O-177	岡 樹史	O-133	岡林 佑典	O-114
	P-188	大野 迪子	O-034*		P-127		O-136
大島 恵	O-129*		P-337	岡 真知子	O-097		P-064*
大城 夢乃	P-340*	大野 道也	O-289		P-004	岡部 匡裕	O-106*
大城 義之	O-316		P-182	岡井 隆広	O-245		O-293
大瀬 貴元	O-098		P-268*	岡崎 敦子	O-234		P-014
	P-144		P-269	岡崎 恵	P-204		P-055
	P-218	大野 実	P-431	岡崎 久宜	O-227	岡村真喜誉	P-181*
太田 和秀	P-074	大野 康	P-340	岡崎 雅樹	O-067		P-437
太田 和道	P-124	大野 良晃	O-228	岡崎 雄介	P-012	岡本 和大	P-116
太田 寛二	P-189*	大庭 成嘉	O-272	岡崎 怜	O-144		P-125
太田 啓介	P-423	大庭 成喜	O-186	岡沢 秀彦	O-036		P-252
太田 圭祐	P-389	大庭 悠貴	O-111*	岡田 晃典	P-227		P-305*
太田 康介	O-316		O-240*	岡田 啓	P-435*	岡本 好司	O-017*
	P-037*	大庭 梨菜	O-136*	岡田 淳志	O-250		O-042*
大田 聡	O-283	大橋 健一	O-095		P-348		O-178
太田 秀一	P-250		P-108	岡田 絵里	S7-2		O-182
太田 祐樹	O-308*	大橋 温	O-317		O-064	岡本 光平	P-157*
	P-210		P-095*		O-233	岡本 修吾	P-447*
	P-301		P-233	岡田 一義	W8-3*	岡本 孝之	S4-1*
	P-429*		P-303		O-215	岡本 拓也	P-335*
	P-445*		P-352		P-253	岡本 岳史	P-282
大高 望	O-316	大橋 徳巳	P-365		P-330	岡本 茉樹	P-104
	P-416	大橋 宏重	O-123	岡田圭一郎	P-335	小川 公己	P-069
	P-417		O-289		O-074		P-078*
	P-447		P-182		O-223	小川 晋	P-177*
	P-448*		P-268	岡田 定規	O-124	小川 哲也	O-214*
大竹 剛靖	O-097		P-269*	岡田 正	P-123		O-291
	P-004		P-340	岡田 朋記	O-250	小川 智也	O-241
	P-059	大橋 隆治	S1-2*	岡田 浩一	SP1-1*		O-278
大竹 喜雄	P-094	大畑 敬一	O-167		教育講演7*		P-078
大谷 晴久	O-318		P-183		W8-2		P-104
	O-320		P-234		O-072		P-288
	P-387		P-238		O-150		P-290
大谷 浩	P-068	大林 孝彰	O-061		P-197		P-411
大塚 武	P-051		O-220		P-215	小川 洋史	O-229*
大塚 智之	O-010		P-298		P-273	小川 将也	O-157

小川 弥生	P-067	尾崎 晋吾	O-295*	小原健太郎	P-328	風間 逸郎	P-021*
荻 真	O-301*		P-453	尾股 慧	O-282	風間順一郎	O-151
荻津 直通	O-173	長南 新太	O-297	尾本 和也	P-319		O-322*
沖野 一晃	O-074	長船 健二	W3-1*	小山耕太郎	P-222		P-257
	O-223		O-035	小山 純司	P-079		P-407
奥嶋 拓樹	P-106*		O-204	小山 直子	P-235	柏原 直樹	理事長講演*
	P-149		P-029	織部峻太郎	O-286*		S2-1
奥田 伸彦	P-141		P-030				W8-4
奥田 英伸	O-207		P-191	【か】			O-026
奥田 拓史	O-042	小澤 潔	P-279*	何 欣蓉	P-169		O-122
奥田 恭行	O-122		P-281	ガールウィリアム			O-135*
	O-135	小澤 咲子	P-350*		O-017		O-143
小口綾貴子	O-160	小澤 政豊	O-081	甲斐 平康	P-345*		O-150
	P-214		P-068	海賀安希子	O-107*		O-274
小口 英世	S18-1*	小澤 裕子	P-260*		P-077		O-321
	O-222	小島 慶恵	P-217*	甲斐田裕介	P-343		P-082
	P-306		P-223		P-379		P-119
	P-314		P-274		P-395		P-167
	P-317	尾関 貴哉	P-089	貝藤 裕史	O-006		P-178
奥津 美夏	O-078	遅野井 健	P-446		P-209		P-179
奥手祐治郎	P-366	小田 朗	O-151*		P-443		P-409
奥野 綾子	P-008		P-257	貝森 淳哉	O-133		P-446*
奥野 仙二	O-227*		P-407		O-234*		P-449
	O-268	小田 圭子	P-284		O-260		P-452
	P-331	小田 寛	P-007*		P-334*		P-454
奥野奈津子	P-135	小田 康弘	P-329*	加賀 一	O-102*	加島 雅之	P-146
奥原 義保	P-425	越智 章展	P-110		P-068	梶本 幸男	O-234
小熊 秀隆	O-087	越智ありさ	O-168	加賀 幸斗	O-039		O-260*
	P-102	小野 淳	W8-2*	加賀谷 侑	O-074		P-334
	P-437		O-072		O-223	梶山 浩	O-048
奥見 雅由	O-221		P-197	柿添 豊	O-049		P-016*
	P-307	小野 慶介	O-071		O-171	柏 真紀	P-052*
	P-319	小野 晋司	P-434		O-280	柏木 明	O-200
奥村 利矢	O-134	小野澄比佐	P-256		P-023	糟野 健司	O-036
	O-201	小野 広幸	O-168	柿添 裕	O-003		O-184
奥山あゆみ	P-220		P-198	垣田 浩子	P-090*		P-170
奥山 慎	P-068	小野 真	O-280		P-341		P-277
奥山 由加	P-447		P-023*		P-392	悴田 亮平	O-252*
小倉早奈恵	P-090	小野 雅史	O-008	垣谷 隆介	O-268		P-185
	P-341	小野 弓絵	O-167	郭 義胤	P-381*		P-369
小倉 彰太	O-060	小野 美澄	O-282	角田 洋一	P-319	かせ谷純子	O-310*
	P-048	小野木健司	P-251	角谷 佳則	P-110	片岡 浩史	S7-4
	P-289	小野木智加朗	P-128	角間 辰之	O-055		O-242
小倉 央行	O-028	小野澤 慧	P-408	掛下 幸太	O-246*		O-248
	O-129	小野田 翔	O-107		P-002		P-085
	P-049		P-077		P-083		P-327
	P-053*		P-200		P-134		P-339
小椋 雅夫	O-112	小野寺千夏	P-222	加香孝一郎	O-273	片岡 裕貴	P-208
小倉 裕司	P-183	小畑 陽子	P-009	葛西 貴広	P-347*	片川まゆみ	O-043
小倉 吉保	P-275		P-025	笠置 俊希	O-235	片渕 律子	O-062
	P-421*		P-210	笠原 正登	O-148		O-115
小此木英男	P-426*		P-429		P-230		O-315*
尾崎 誠	P-354		P-445	笠間 江莉	O-311		P-051

片山 鑑	P-284		P-119		P-185		O-023
片山美津子	O-317		P-167		P-369	河島 孟史	P-272
片山 裕子	P-161*	門脇 孝	P-435	樺山 繁	P-177	川嶋 萌	P-085*
	P-184	金井 英俊	O-216	釜江智佳子	O-112	河瀬 健吾	O-250*
勝野 敬之	S3-3*		O-217	鎌口美穂子	P-323	川副 智宏	P-212
	O-220	金井 有吾	O-177	上條 浩司	P-415	河添 悦昌	教育講演6*
	P-256	金井 亮	O-031	上條 祐司	O-140*	川田 尚人	O-070
	P-295	金崎 啓造	S17-2		P-203		P-020
	P-297	金澤 伸洋	O-005		P-313	川田 真宏	O-093
	P-298		O-086	上村 寛和	O-113		O-095
	P-401		P-035		P-304		O-239
勝馬 愛	P-310	要 伸也	S21-1*		P-385		O-240
勝間 勇介	O-259		O-071	上村 博輝	O-045		O-244
	O-264		O-085	神谷由紀子	P-040	河田隆太郎	O-144
	P-034	金森 晃	P-386	上山 和子	O-184	河内 裕	O-021
	P-168	金森 透	O-112		P-170		P-015
勝俣 陽貴	P-310	金森 弘志	S16-2*		P-232*	川手 由香	P-382
勝見 英正	S6-3*		P-433*	亀井 宏一	S3-5*	川浪 大治	S17-3*
門 浩志	P-135	金森 寛充	P-340		S7-3	川西 邦夫	O-001
加藤 彰寿	P-128	嘉糠 洋陸	W1-5*		O-112*		O-238
加藤 明彦	P-095	金子 一成	O-075	亀崎 通嗣	P-135	川西 秀樹	P-295
	P-233		O-108	亀山 元信	O-210	川西 昌弘	P-432
	P-303		O-196	加茂紗耶香	P-421	川西未波留	P-400
	P-352	金子 玄樹	P-129	蒲生 直幸	O-316	河野 春奈	O-247*
	P-365	金子 修三	S3-1	茅山加奈江	S2-2*	川野 充弘	LBA-2*
加藤 紗香	P-280		O-273	唐澤 一徳	O-060		O-096
	P-438*		P-063		P-048	川端 知晶	P-146
加藤佐和子	O-067		P-105		P-084		P-312
	O-104		P-287	刈部 博	P-289	川端 雅彦	P-053
	P-130		P-345	軽部 美穂	O-210		P-377
	P-380	金子 昌平	P-296*	河合 雄	O-085*	川原 和彦	O-215
加藤 志帆	P-400	金子 直人	P-018	川合 徹	P-389		P-330
加藤 周司	O-289	金子 明夏	P-249	河合 秀亮	O-219		P-335
	P-268	金子 祐子	S3-2*		O-103*	河原 克雅	P-041
	P-269	金子 洋子	O-211		P-070		P-360
加藤 健志	P-137	金子 佳賢	O-007		P-080	川邊万佑子	O-221*
加藤 季子	P-373		O-082		P-126		P-310
加藤 規利	O-067	金子 和光	O-011	河合悠里子	P-100*	川村 公平	P-109
	P-026		O-013	河内 瑠李	P-283*	河村 涼花	P-338
	P-040	金田 篤志	O-043	川岡孝一郎	P-272	河村 毅	O-222
加藤 雅典	P-418	金田 幸司	P-344	川上 貴久	O-085		P-314
加藤 将	O-039	金光 祥臣	O-130	河上 良	P-332		P-317
加藤 幸夫	O-031		P-169	川口 隆久	O-172*	河村 哲也	S3-1
加藤有希子	O-279		P-253	川口 武彦	O-064	川村 哲也	O-062
	P-230	金本 勝義	O-233		O-115*		O-114
加藤 曜子	O-230	狩野 俊樹	P-011		O-233		O-293
加藤 瑠惟	P-032*	叶澤 孝一	O-057	川口 祐司	P-355		P-051
門澤 啓太	O-058		O-241	河口 裕	P-129		P-426
	O-059		O-278	川口 良人	O-153	川村 知央	P-106
首村 守俊	O-064		P-078	川越 一男	P-117		P-149
	O-233		P-104*	河島 聖仁	O-123	川村万里子	P-062*
角谷 裕之	O-026*		P-411	川嶋 聡子	O-071*		P-103
	P-082	蒲澤 秀門	S11-2	川島 永子	O-022		P-363

川本 峻輔	P-202	岸 誠司	O-195	北原 和樹	P-328*		P-227
川本 進也	O-144*		P-198	北村 明彦	P-390	木下 秀文	S18-5
河原崎和歌子	O-166	岸 史	P-198	北村 敦	P-207	木下 雅人	O-011
	O-186	岸川 英史	S18-6	北村 和雄	S13-5		O-013
	O-272*		P-308	北村 謙	O-056	木下 学	O-174
	P-371	岸田 千晶	O-188	北村健一郎	P-279		O-205
神吉 智子	O-003	岸田 真嗣	O-224		P-281		P-188
	O-049	木島 佑	P-319	喜多村真治	O-050	木野村 賢	O-316
	O-171	岸本 啓志	P-164*		O-099		P-416
神崎 剛	S22-5*	岸本 暢将	O-085		O-163*		P-417
	W2-1*	岸本 暢将	O-071		O-212*		P-448
	O-114	北 愛里紗	O-032		O-316	木脇 圭一	P-108
	O-136	喜多 洋平	P-131*		P-010	紀平 裕美	P-091
	P-055	木田 有利	O-069		P-261		P-092
	P-064	木田可奈子	O-207		P-262		P-375
神崎 資子	P-212	北井 啓己	P-026*		P-263	宜保 智樹	P-413
神澤 太一	P-307	北岡 太一	O-068		P-264*	木全 貴久	O-075*
	P-319	北形 綾一	O-235		P-265		O-108
神田英一郎	S10-4*	北川 清樹	O-134	北村 博司	S7-2*		O-196
	W8-2		P-049		O-064	耒海 美穂	O-208
	O-143*	北川 正史	P-416		O-115	金 俊達	O-001
	O-146		P-417		O-233		O-273
	O-314		P-447	北村 洋	P-001	金 孝成	P-446
	P-119		P-448	北村 峰昭	O-224	木村健二郎	O-167
	P-451	北川 雄光	P-147		O-308		P-183
	P-459	北島 信治	O-028		P-301		P-234
神田 武志	O-159		O-129		P-354		P-238
	P-147		O-185	北本 貴弥	P-323	木村 貴英	O-254
神田 洋紀	AM1-4*		O-198	北本 康則	P-001*	木村 寿宏	P-279
菅野 厚博	O-285		P-049	吉川 大和	P-334		P-281
菅野 真理	O-151		P-053	木戸口周平	P-271*	木村 知子	O-270
	P-257		P-098	城所 研吾	O-274*	木村 友美	P-408
	P-407		P-139*		P-082	木村 朋由	P-311
菅野 義彦	W5-1*		P-302		P-119	木村 秀樹	O-036
		北園 孝成	O-142		P-167		O-184
【き】			O-149		P-178		P-232
菊地 栄次	教育講演9*		O-162		P-179		P-271
菊地 勘	SPS-2*		O-261	鬼無 洋	P-295		P-277
菊地 晃一	O-130*		O-288		P-297	木村 縁	O-309
	O-137		P-162		P-298	木村 行宏	P-338*
	O-190		P-164		P-401	木村 穰	S18-5
	O-286		P-410	衣笠えり子	P-386	木村 良紀	O-037
	P-169		P-420		P-440		O-147
菊池 寛昭	O-180		P-457	衣笠 哲史	P-373		O-298
	O-238	北田 研人	W3-3	絹川弘一郎	O-246		P-137
菊池 正雄	O-206		O-271*		P-002		P-326
菊池 調	O-281*		O-275		P-083	木本 利幸	O-268
	O-319	北田 宗弘	W5-5*		P-134	木本美由起	P-076
菊地 良介	O-290	木谷 昂志	O-192*	木野 仁郎	O-075		P-300
	P-148	北野 泰佑	P-132		O-108	京田 尚子	O-219
菊野 朗	O-306		P-296		O-196	清澤 泰午	O-246
菊谷 昌浩	O-285	北林千津子	O-058	木下 晃	P-009		P-002
岸 智	P-275		O-059	木下 浩二	P-120		P-083

P-134
 清瀬 俊樹 O-123
 桐田 雄平 O-192
 金 徳男 P-258
 金口 翔 O-128*
 P-160
 P-362
 P-372
 金城 一志 P-393
 金城 孝典 P-054*
 【く】
 九鬼 隆家 P-091
 釘田 雅則 O-173
 P-368
 釘宮 愛子 O-208
 草生真規雄 P-250
 日下 隆 P-332
 草野 英司 P-096
 草野 真琴 P-272
 草場 哲郎 O-131
 O-192
 P-003
 櫛田 隆久 P-353
 葛川 美世 P-136
 楠田 梨沙 O-303
 楠野 優衣 O-074
 楠 康生 P-073
 楠本 托生 P-387
 楠本 拓生 O-318
 O-320
 工藤 明子 O-052
 P-165*
 工藤 喬 O-295
 O-298
 國澤 進 O-306
 久納美蓉子 P-338
 久保 英二 O-208
 久保慎一郎 P-259
 窪田 拓生 O-068
 久保田真通 P-442
 久間 昭寛 P-159*
 熊谷 天哲 O-141
 熊谷 直憲 O-079
 熊谷 裕生 O-174
 O-205
 P-188
 熊谷 文昭 P-353
 熊谷 知博 P-172*
 熊倉 慧 P-158*
 熊田 千晶 P-440
 熊野 奨 O-074
 O-223*

熊本海生航 O-173
 P-368
 久米 真司 S21-3*
 O-156
 久米 春喜 O-256
 O-276
 久米田靖郎 P-355*
 久山 環 P-081
 倉賀野隆裕 O-270
 P-404
 倉賀野隆行 O-069
 倉川 佳世 P-435
 倉沢 史門 O-067
 倉澤 幸史 P-415
 鞍田 京 P-141
 倉橋 基祥 O-216
 O-217*
 倉脇 壮 O-031
 久力 権 P-201
 栗田 豊 O-249
 栗原 勲 W3-5*
 栗山廉二郎 O-146
 黒尾 誠 O-262
 黒川 麻理 P-381
 黒川 佑佳 P-423
 黒木 昌寿 P-456
 黒木 裕介 O-142*
 黒河内 新 O-159
 黒澤 明 P-069
 P-290*
 P-411
 黒澤 寛之 O-052
 O-184
 黒田 豊 P-456
 鋤田 伸好 P-249
 桑原 郁子 O-216
 O-217
 桑原 孝成 W7-3
 O-003
 O-049
 O-171
 O-177
 O-280
 P-023
 P-235
 桑村 幸伸 O-268*
 郡田 菜緒 P-024*
 P-166
 【け】
 慶 元箕 P-349
 剣持 敬 AM2-5*

【こ】
 小池健太郎 O-106
 O-293
 P-055
 P-064
 P-426
 小池 淳樹 W6-1*
 小池 勤 O-246
 P-002
 P-083
 P-134
 小泉信太郎 O-037
 O-147
 P-137
 P-326
 P-324
 小泉 誠 O-001
 小泉 賢洋 P-205*
 小泉 三輝 P-377*
 小泉 洋子 O-305
 小坂橋賢一郎 O-305
 小出 滋久 P-089
 P-121
 P-255
 P-298
 P-424
 小糸 悠也 S18-5
 小岩 文彦 O-070
 高 桂華 P-251*
 康 徳東 P-020*
 P-035
 香坂 俊 S10-5*
 小路 武彦 P-009
 P-025
 神田 芳郎 P-343
 合田 朋仁 O-188
 合田 亘人 S20-1*
 合田 光寛 O-195
 合田 良政 P-211
 上月 正博 O-277
 河野恵美子 O-052
 河野 圭志 O-056
 O-089
 P-150
 P-157
 河野真優美 P-022
 郡 健二郎 P-348
 古賀 俊充 O-229
 古賀 靖敏 S4-3*
 小門 善正 P-129
 國分麻依子 O-127
 P-163*
 小暮 裕太 O-057

O-241*
 P-078
 P-104
 小崎健次郎 W4-1
 小里 大基 P-109
 小澤 栄人 P-197
 越川 佳樹 O-152
 越坂 純也 O-066
 O-105
 越田 剛生 O-188*
 越野 瑛久 P-049*
 越野 慶隆 O-134
 越野 僚太 P-187
 小島 茂樹 O-305
 小島智亜里 O-312
 P-419*
 小島 博 P-297
 P-298
 小島 昌泰 O-152*
 小杉将太郎 O-158
 孤杉 公啓 O-100
 O-124
 P-244
 小杉 智規 O-067
 P-026
 小助川英之 P-072*
 小谷 祐子 P-334
 児玉 豪 P-189
 P-241
 児玉 美緒 O-311
 後町 結 S22-3
 O-053
 O-297
 P-012
 コップジェフリー
 P-016
 後藤 千慶 O-067
 P-130
 後藤 孔郎 P-165
 後藤佐和子 P-185
 P-369*
 後藤 俊介 O-089
 P-150
 P-157
 後藤 眞 S21-2*
 O-007
 後藤 大樹 P-352
 後藤 憲彦 S18-4
 後藤 博道 O-213
 O-225
 後藤 瑞恵 P-220
 後藤 善和 O-213
 後藤 芳充 O-299

坂田 智子	O-125	佐藤 晃一	O-028		P-200	志賀 俊彦	P-227
坂田 美和	P-368		O-129	真川 昌大	O-113*	四方 賢一	S17-6*
坂田 侑子	O-058		P-049		P-385		O-122
	O-059	佐藤紗映子	P-411	真田 賢哉	O-218*		O-135
坂巻 裕介	S6-4	佐藤 滋則	O-249	真田 覚	O-090*	志貴 知彦	O-152
坂本 和雄	O-001*	佐藤 太一	P-233	真田 覚	P-072	志熊 聡美	O-269
	P-019		P-303		P-311	茂木 孝友	O-037
坂本 和也	P-353*		P-352*	真田 文博	P-192		O-147
坂本 信一	教育講演2*		P-365	佐野 晃司	P-285		P-137*
坂本 直樹	P-051	佐藤 崇雄	P-231	佐野 達郎	P-078		P-326
坂本 祐伽	P-323	佐藤 貴志	P-109	佐野真理子	P-020	重本憲一郎	O-226
相良 明宏	P-302	佐藤 隆	P-251	佐野 宗孝	P-201		O-230
作佐部太也	O-138		P-256	佐野 元昭	P-117		O-294
作間 宏子	O-188	佐藤 哲彦	P-042*	座間味 亮	O-154*	宍戸 寛治	P-440
	P-152	佐藤 壽伸	O-090		P-005	宍戸清一郎	P-314
佐久間寛史	O-323*		P-072	鮫島 謙一	O-100		P-317
作村 直人	P-074		P-311		P-244	宍戸 洋	P-266
櫻井 則之	P-267	佐藤 直幸	O-319	皿井 伸明	P-446		P-276
桜井 寛	P-256	佐藤 信夫	P-122	サリームモイン		七條 聖	P-186
櫻井真由美	O-228*	佐藤 信彦	O-256		O-025	篠崎 康之	O-185
櫻木 実	P-090		O-276	澤 絢	P-355		P-377
	P-341	佐藤 弘恵	O-082*	澤 直樹	S15-6*	篠田 和伸	O-222*
櫻田 勉	O-305*	佐藤 絃子	P-444		O-093		P-314
	P-131	佐藤 博	S22-1		O-095		P-317
	P-140		S22-5		O-111	篠田 昌宏	P-147
	P-153		O-104		O-239	斯波真理子	P-250
櫻庭 均	P-335		O-178		O-240	柴垣 有吾	O-148
櫻林 啓	P-317		O-182		O-244		O-167
迫 恵輔	O-201*	佐藤 陽隆	P-140*		P-108		O-267
佐々木 修	O-115	佐藤 文俊	O-282*		P-154		O-305
佐々木一代	P-093*	佐藤 舞	S7-3*		P-329		P-131
佐々木 進	O-252		O-112	澤井 俊宏	O-299		P-140
佐々木峻也	O-114	佐藤 尚代	O-248		P-056*		P-153
	O-125*		P-085	澤木 了	P-212		P-183
	O-136		P-327*	澤崎真由美	P-323		P-234
	P-064		P-339	澤瀬 篤志	P-210		P-238
佐々木 環	O-026	佐藤 倫広	O-285	沢田かほり	P-384		P-446
	O-274	佐藤 元美	P-250	澤田 知洋	P-206	柴崎 跡也	P-376*
	P-082*	佐藤 雄一	P-041		P-221	柴田恵理子	O-168
	P-119	佐藤 有紀	O-045	澤田真理子	P-442*		P-198*
	P-167		O-160	沢登 智子	O-122	柴田 克晃	O-152
	P-178		P-047		O-135	柴田 茂	S13-2*
	P-179		P-214*	澤村 昌人	P-068		O-065
	P-451	佐藤 祐二	O-206				O-253
佐々木 慎	P-222	佐藤 悠佑	O-256	【し】			P-171
佐々木真理	O-042		O-276	椎貝 達夫	O-146*		P-361
佐々木裕子	P-360*	佐藤 由香	P-297	椎崎 和弘	O-262*		P-378
佐々本 格	P-399		P-298		O-267	柴田 祥吾	O-266
佐藤 敦久	O-312	佐藤 芳憲	O-070*	椎名美智子	P-132		P-403*
佐藤恵美子	O-178	佐藤 隆太	P-068	塩竈 和也	O-173	柴田 大河	O-123
	O-182	佐藤 涉	P-039	塩田遼太郎	O-012*	柴田 剛志	P-042
	P-158	里中 弘志	O-107	塩津 弥生	O-131	柴田 孝則	P-020
佐藤啓太郎	O-311		P-077		P-003	柴田 典子	P-130*

柴田 洋孝	P-148 ES-1* O-052 P-061 P-076 P-165 P-300 P-344	清水 英子	O-246 P-002 P-083 P-134	勝二 達也	P-281 P-106 P-149	杉浦 秀和	P-289 P-248*
柴田 幹子	O-058* O-059	清水 和幸	O-243	小路 哲生	P-402*	杉江 伸夫	O-227
柴田 了	P-343 P-379* P-395	清水 論	P-202 P-437*	庄司 哲雄	P-110 P-331	杉岡 清香	O-279*
渋谷 祐子	P-062 P-103 P-363	清水 翔一	O-043*	正田 若菜	P-081*	杉野 輝明	O-250
島 久登	O-215 P-253* P-330* P-335	清水辰一郎	P-122	城野 博史	P-024 P-166 P-235	杉原 裕基	P-412*
嶋 英昭	S16-3*	清水 泰輔	O-241 P-078 P-086 P-288 P-411	全 孝静	O-016	杉本 俊郎	S23-2*
島 友子	P-046*	清水 朋一	O-311 P-319	白井 敦	O-056	杉本 真里	P-187
島田 果林	O-259 O-264* P-034 P-168	清水 英樹	P-122*	白井小百合	P-131	杉本 幸彦	P-231
島田佐登志	O-164	清水 洋富	O-317	白井陽子	P-018*	杉山 圭	P-197 P-215 P-273*
島田 直幸	O-103 P-070 P-080* P-126	清水 正樹	P-074*	白川 伊吹	O-046	杉山 齊	S22-1* S22-6 O-104 O-316 O-321 P-416 P-417 P-447 P-448
島田 典明	P-212	清水 麻那美	P-177	白川 智彦	O-074		
嶋田 博樹	P-208*	清水 美保	O-028 O-129 O-134 O-185 O-198 O-201 P-049 P-053 P-098* P-139 P-302	白木小百合	P-071*	杉山 昌史	P-120*
島田美智子	P-270 P-384	沈 載紀	P-205	白数 明彦	P-396	杉山 元紀	O-086
島田 陽介	P-431	志村 優	O-048	白鳥 孝俊	P-018	杉山 友貴	O-307
嶋津 啓二	O-303	下河 優奈	P-235	新開 省二	P-390	須佐紘一郎	O-180 O-181 P-359 P-430
島貫 栄弥	O-324	下澤 達雄	ES-3* P-419	新沢 真紀	O-295 O-298		
島袋 充生	O-151 P-407	下辻 常介	O-068	新城 響	P-404 P-057	鈴木 朗	P-127 P-280 P-438
島村 芳子	P-236	下古谷直子	P-123	新谷 歩	O-224		
嶋村昌之介	O-073 O-200 P-067*	下村 明弘	O-133	【す】			
島本真実子	O-039	下村 泰史	P-436	末永 達也	O-307	鈴木 敦詞	P-187
清水 昭博	P-426	下山 博史	P-278	末廣 珠里	P-272	鈴木 薫子	O-313
清水 章	S22-1 O-038 O-062 P-051 P-075 P-213 P-336	戎 栄	O-277	末廣 正	P-124	鈴木 清高	P-118*
		宿理 朋哉	O-261*	菅 憲広	P-033	鈴木 理志	O-066 O-105
		首藤 風	P-060*	菅波 孝祥	O-046	鈴木 俊嗣	P-289
		城 愛理	O-012	菅野 哲平	P-213	鈴木 進	P-130
		城 謙輔	O-062* P-051	菅野 直希	O-141 P-283	鈴木 泰平	O-005* O-086
		庄司 繁市	O-227 O-268 P-331 P-279	菅原 翔	YIA-2*	鈴木 高志	P-389
		東海林隆男		菅原 真衣	YIA-3*	鈴木 健弘	O-130 O-137 O-190 O-286 P-025 P-169
				須釜 淳	P-161 P-184*	鈴木 唯司	P-270
				菅谷 健	O-167 P-183 P-234 P-238	鈴木千登世	P-025 P-169 P-253
				菅原 典子	P-444*	鈴木 徹	P-362 P-372
				菅原 啓司	P-222		
				菅原 浩仁	P-239*		
				杉浦 寿央	P-116 P-125* P-252 P-305		
				杉浦 尚子	O-060 P-048		

鈴木 教郎	S20-2*	O-240	O-251	高田 大輔	O-306*
鈴木 仁	S3-4*	O-244	O-110		P-434
	O-009	P-108	藺村 和宏	高塚 泰輔	P-106
	O-010	P-329	傍島 裕司		P-149
	O-104		蘇原 映誠	高野 秀樹	P-336
	P-011			高橋 章仁	P-442
	P-013			高橋 篤史	P-190
	P-152*			高橋 和男	P-240
鈴木 博貴	O-213				O-094
	O-225				P-089
鈴木 洋通	P-325				P-121
鈴木 洋行	P-090				P-255
	P-341				P-424
	P-392*				P-277
鈴木 正志	O-256			高橋 和広	O-277
	O-276			高橋 和也	P-138
鈴木 美穂	O-052			高橋 佳苗	O-224
	P-165			高橋 今日子	O-319
鈴木 美也	P-436			高橋 謙作	O-050
鈴木 康弘	O-067				O-099*
	P-295				O-163
	P-297				O-212
	P-298				P-010
鈴木 祐介	O-009				P-261
	O-010				P-262*
	O-012				P-263
	O-054				P-264
	O-188				P-265
	P-011				O-296
	P-013				P-455
	P-152				O-297*
	O-257				O-016
鈴木 優也	O-008				O-219*
鈴木由美子	S11-2				O-043
鈴木 芳樹	O-112				W7-3
鈴木竜太郎	P-413*				O-164
須藤 友紀	O-082				P-373
須藤 真則	P-393*				O-036
砂川 博司	P-422				O-184*
	O-165				P-170
砂谷 優美	P-135				P-277
砂原 康人	P-206				O-081
春原 啓佑	P-221				O-102
	O-267				P-068
角 浩史	P-039*				O-180*
角谷あい子	教育講演8*				O-178
陶山 浩一	P-426				O-182
隅山 昌洋	O-011*				P-158
諏訪 絢也	P-138				P-062
諏訪 博史	O-093				P-103
諏訪部達也	O-095				P-363
	O-111				O-317
	O-239				高橋 博
					高橋 浩毅
					高橋 昌宏
					O-255

【世】

清家 正博	P-213
清治 和将	O-286
清島真理子	P-250
瀬川 博子	教育講演1
瀬川 由佳	O-110
関 修司	O-174
	O-205
	P-188
関 常司	O-256
	P-201
関 敬之	P-373
関 雅紀子	O-145
	O-251
関口 桃子	P-104
関島 光裕	P-304
関根 章成	O-093
	O-095
	O-239*
	O-240
	O-244
堰本 晃代	O-178
	P-158
関本 貢嗣	P-137
瀬崎 良三	P-282
瀬田 公一	P-205
瀬戸 拓也	O-301
瀬戸 健	P-197
瀬戸 建	O-072*
瀬戸口知央	O-243
千田 隆夫	P-017

【そ】

桑 藝禎	O-050
早福 莉那	P-185*
相馬 淳	P-079
相馬 友和	W2-2*
相馬 義郎	P-243
副島美貴子	P-343
曾我 朋義	O-083
十河 祥基	P-206*
園田 光佑	P-203
	P-313
園田 紘子	P-006
	P-242
	P-351
園田 裕隆	P-400
園田 有理	O-145

【た】

大門正一郎	P-323*
田尾 知浩	P-253
高井 真司	P-258
高石 巨澄	P-324
高市 憲明	O-093
	O-095
	O-239
	P-108
	P-329
高江 啓太	O-261
高枝知香子	P-398
高尾 信輝	P-202
高折 光司	W6-3
高垣 雄太	S17-2*
高木 孝士	P-020
	P-035*
高木 博人	P-210
高桑章太郎	P-091
高桑章太郎	P-092
	P-375
高桑麻衣子	P-074
高崎 京子	P-377
高澤 和也	O-134
	P-398*
高島 毅	O-309
	P-154
高島 弘至	P-102
	P-437
高島 康利	P-003*
	P-099*
	P-309*
高瀬 圭	O-286
高瀬健太郎	P-032
高園 貴弘	P-429
	P-445
高田 知朗	O-157*
高田 彰	P-222
	O-306*
	P-434
	P-106
	P-149
	P-336
	P-442
	P-190
	P-240
	O-094
	P-089
	P-121
	P-255
	P-424
	O-277
	P-138
	O-224
	O-319
	O-050
	O-099*
	O-163
	O-212
	P-010
	P-261
	P-262*
	P-263
	P-264
	P-265
高橋 宏治	O-296
	P-455
高橋 聖子	O-297*
高橋 智	O-016
高橋 俊介	O-219*
高橋 昌里	O-043
高橋知恵美	W7-3
高橋 知香	O-164
	P-373
高橋 直生	O-036
	O-184*
	P-170
	P-277
高橋 直人	O-081
	O-102
	P-068
高橋 直宏	O-180*
高橋 信行	O-178
	O-182
	P-158
高橋 紘子	P-062
	P-103
	P-363
高橋 博	O-317
高橋 浩毅	P-338
高橋 昌宏	O-255

	P-228*	竹内 由佳	O-058	田中 彩瑛	P-006*		P-443
高橋 実代	O-243		O-059		P-242	田邊 香	O-124
高橋 利奈	O-159*	竹内 陽一	O-210	田中 綾子	O-266	田邊 一成	O-221
高畠 義嗣	P-190	竹岡 浩也	P-208		P-403		P-307
	P-240	竹治 正展	P-073*	田中絵里子	O-078		P-319
高原 久嗣	P-196	竹島亜希子	O-287	田中 香	P-236	田邊 克幸	O-316
高部 朋	O-060		P-418	田中 一樹	O-235		P-416
	P-048	武田 朝美	S7-1*	田中 景子	O-204		P-417
	P-289		S18-4	田中 健一	O-151		P-448
高松 典通	P-330		P-057		O-322	田邊 淳	O-167*
	P-335	武田 泉	P-232		P-257		P-183
	O-243		P-271		P-407*	谷 淳一	P-373
高見 勝弘	P-423	竹田 徹朗	O-092	田中 茂	CSA*	谷 ちえり	O-311*
高嶺 朝広	O-257		O-144		O-142	谷垣 克哉	P-066*
高村紗由里	O-044	武田 尚子	S11-4*		O-149		P-219
高村 毅	P-032	竹中 恒夫	P-325*		O-261	谷川亜理紗	P-334
	O-197	竹中 悠人	P-275*		O-288	谷川 雅人	P-061
高谷 季穂	O-300		P-421		O-315	谷口 正智	P-164
	P-121*	竹村 元三	P-182		P-410	谷口 仁基	P-351*
多賀谷知輝	O-057	竹村 浩至	O-047		P-420	谷口 義典	O-096
高柳 佳織	O-241	武鐘 真司	O-068		P-457		P-236
	O-278	田崎 光	O-100	田中 翔	P-088	谷山 義明	P-192
	P-086	田崎 優子	P-074	田中翔一朗	P-436	谷山 佳弘	O-243
	P-288	田島 亮	P-373	田中 翔平	P-160	種池 学	O-295
高柳 俊亮	S19-2-1*	田尻 進	O-044		P-362		O-298
	P-219*		P-032		P-372*	種田 積子	P-085
	O-267	田尻 哲也	O-055	田中 翔馬	O-176		P-327
瀧 康洋	O-316	田代 恭子	P-189	田中 哲洋	S20-3*	種本 雅之	O-254
瀧上 慶一	O-053	田代 傑	P-352		O-183	田原 康玄	O-139
滝沢 英毅	O-073	田代 将人	P-429		O-187	田部井 薫	P-278
	O-200		P-445	田中 伸枝	P-289	玉井 亨	O-028
	P-012	田代 学	O-215*	田中 紀子	W1-4*	玉井 宏史	P-436
田北 貴子	P-285*		P-330	田中 宏明	O-066	玉江 末広	O-113
瀧原 圭子	O-295		P-335		O-105*	玉垣 圭一	O-131
	O-298	田代 善崇	O-202	田中 完	O-109		O-192
瀧本 雅文	P-020	多田 和弘	O-296	田中 洋澄	P-036		P-003
	P-035		P-455*	田中 啓之	P-459	玉懸 直人	P-079*
瀧本 裕基	O-207	多田 憲正	O-078	田中 文隆	O-281	玉置 俊晃	O-195
田口 惇美	O-236	多田 浩章	P-330		O-319	玉城 裕史	O-229
田口 和巳	O-250	橘 翔平	O-005	田中 文彦	P-130	田蒔 昌憲	O-168*
	P-348		O-086	田中 真生	O-045		P-198
田口 慎也	O-097	辰川 英樹	O-094	田中 雅嗣	S4-3	玉山 慶彦	P-079
	P-059	立川 理絵	O-103	田中 希尚	S22-3	田宮 元	O-042
田口 恵実	P-142		P-070		O-053*	田村 克彦	P-409
	P-143		P-080		O-297	田村 功一	SPS-1*
田熊 淑男	P-001		P-126		P-012		S13-3
	P-072	館野 朋子	O-258	田中 靖子	P-350		O-128
武井 卓	P-071	立松 覚	O-318	田中 侑	P-046		P-160
	P-097		O-320	田中勇太郎	O-250		P-172
	P-390		P-387*		P-348*		P-362
竹内 貴洋	P-232	田中 章仁	P-316	田中 裕也	P-394		P-372
竹内 英実	O-216		P-397*	田中百合子	P-209		P-386
	O-217	田中 敦雄	O-303	田中亮二郎	O-006	田村 禎一	P-279

田村 友美 P-281
 田村 幸大 O-291
 田村 好古 P-304
 O-065
 P-171
 P-378
 多留 賀功 O-211
 多和田光洋 P-295*
 田原 敬 P-345
 丹代 翼 P-129
 丹野 有道 P-310
 P-406
 P-426
 丹波嘉一郎 W8-5*

【ち】

千賀 宗子 O-237
 O-238
 千見寺貴子 O-032*
 千葉 恒 P-354
 茶谷 亮輔 O-250
 張 瑩 O-021
 P-015
 張 高正 O-082

【つ】

塚口 裕康 S18-5
 O-070
 塚田 弘之 O-256*
 O-276
 塚田三佐緒 P-289
 塚原 知樹 S23-5*
 O-211
 塚本 達雄 P-090
 P-341
 P-392
 塚本 雄介 P-063
 P-105
 P-287
 津川 浩二 O-109
 月村 考宏 P-335
 辻 清和 O-308
 P-354*
 辻 憲二 O-050
 O-099
 O-163
 O-212
 O-316
 P-010*
 P-261*
 P-262
 P-263
 P-264

P-265*
 P-416
 P-417
 P-448
 辻 章志 O-075
 O-108*
 O-196
 辻 誠士郎 P-205
 辻 隆裕 W6-2
 O-039*
 辻 裕之 P-133
 辻川 哲也 O-036
 辻川 浩明 O-217
 對馬 英雄 P-244*
 辻本 杏子 O-293*
 辻本 吉広 O-310
 津田 昌宏 O-268
 P-110
 P-331
 津田 晋 O-145*
 O-251
 薦谷知佳子 P-270
 土橋 卓也 ES-2*
 土谷 健 S7-4
 O-242
 O-248
 P-248
 P-289
 P-339
 土屋浩一郎 O-195
 土屋 尚之 S14-1*
 綱川 祐貴 O-016
 常住 淳 P-248
 常見 明子 O-034
 P-088
 P-181
 P-337
 P-208
 恒光 健史 P-208
 角田 亮也 P-345
 椿原 美治 P-141
 坪井 俊樹 P-040*
 坪井 直毅 S14-4*
 O-094
 P-089
 P-121
 P-255
 P-424
 坪井 伸夫 S22-5
 W2-1
 O-106
 O-114
 O-125
 O-136

O-293
 P-055
 P-064
 P-283
 P-426
 坪井 正人 P-251
 坪田 恵 O-285
 釣谷 大輔 P-095
 鶴岡 秀一 O-038
 O-292
 P-075
 P-213
 鶴田 宗久 P-395
 鶴屋 和彦 S22-3
 O-100
 O-127
 O-142
 O-148
 O-149
 O-261
 O-288
 P-163
 P-244
 P-259
 P-404
 P-410
 P-420
 P-457
 鶴山 祐子 O-074
 O-223

【て】

鄭 立晃 P-437
 手代木 紳 P-366
 手塚 雄太 O-282
 寺井健太郎 P-258
 寺井 崇二 O-045
 寺尾 政昭 P-288
 寺尾 美弥 P-210*
 寺川 真紀 P-324
 寺崎 紀子 O-066
 O-105
 寺嶋 謙 P-366
 寺嶋 貴史 P-436
 寺田 典生 P-236
 P-425
 寺野千香子 P-058
 寺見 直人 P-037
 寺元久美恵 P-073
 寺脇 博之 O-153
 P-266
 P-276

【と】

土井 研人 SPS-4*
 S9-1
 O-209
 土肥浩太郎 O-040
 土井 盛博 O-031
 O-226
 土井 俊夫 P-198
 P-330
 P-335
 土井 俊樹 O-031
 土井 洋平 O-133*
 P-127
 当金美智子 P-096
 藤乘 嗣泰 O-107
 P-017
 P-077
 P-200
 東梅 友美 P-216
 唐原 靖治 O-324
 遠山 直志 O-028
 O-129
 O-134
 O-185
 O-198
 P-049
 P-053
 P-098
 P-139
 P-302
 遠山 真弥 P-373
 富樫 良 S19-1-1*
 O-065*
 兎川 忠靖 P-335
 土岐 大介 P-319
 土岐 徳義 P-091
 P-092
 P-375
 時岡 孝平 P-442
 徳田 崇利 P-117
 徳田竹千代 O-266
 P-403
 徳留 健 O-279
 徳永 紳 P-454
 徳丸 碧海 P-231*
 徳本 直彦 P-304
 徳本 正憲 P-164
 徳山 敦之 O-143
 P-119*
 P-167
 P-178
 徳山 博文 O-159

	O-302		P-162	中川 昌之	P-304		P-178
	P-147		P-164	中川 幸恵	O-313		P-449
常世田智明	P-282	鳥光 拓人	P-101	中川 洋佑	P-229*	永瀬 秋彦	O-107
登坂 真依	P-413	鳥山 茜	P-196	永久保太士	P-141		P-077
戸田 晶子	P-133*			中倉 兵庫	P-396		P-200
戸田 尚宏	O-030	【な】		中里 毅	O-062	中世古知昭	S15-3*
	P-364*	内藤 順子	P-182		O-115	中園 和利	O-218
戸恒 和人	O-277		P-340	中里 玲	O-292*		P-159
鳥羽三佳代	P-430	内藤 正吉	O-022	中里見征央	O-011	中田 健	O-052
土肥 薫	P-284		O-023*	中澤 純	O-197*		P-061*
飛田 成史	O-183	内藤省太郎	P-430		O-300	中田 裕人	O-266
富 量平	O-295	内藤 隆	P-413	長澤 将	O-096		P-403
	O-298	内藤 隆之	O-230*	長澤 肇	O-010*	中田 真道	P-270
	P-453	内藤 毅郎	O-318		O-054		P-384
	O-084		O-320	長澤 正樹	P-409	中田 有未	P-314
富板美奈子	P-361		P-387	長澤 康行	O-008	中田 庸介	P-065
富岡 直子	O-312*		P-452		O-069*	中田 泰之	O-221
富岡 治美	O-130	内藤真規子	P-052		O-270		P-310
富岡 佳久	O-190	内藤 善隆	P-352		P-404	永田 絢子	O-309
	P-169	仲 周平	O-008	中路 重之	P-384	永田桂太郎	P-425
	P-253		O-069	中島 章雄	O-265	永田さやか	S13-5*
富田 一聖	O-156*	中井健太郎	O-261		P-406	永田総一朗	P-233*
富田 佳吾	O-162*	中井 滋	O-138	中島 歩	O-031		P-352
富田 茂樹	P-196*	中井 貴哉	P-109		O-219	長田 太助	O-051
富田 泰史	P-270	中井 雅史	P-065		P-272		O-199
	P-384	永井 恵	S10-2*	中島 衡	LBA-2		O-258
富永 辰也	O-168		P-286		O-096		P-439
富永 直人	O-267*	長井幸二郎	P-388*		O-296	永田 高信	O-123*
富永 喜寛	P-347		O-168	中島 弘幸	P-455	長田 道夫	O-001
友岡 知加	O-261		P-198		O-174		O-096
友斉 達也	P-342*		P-330		O-205		O-238
友成 雅大	P-310*	永井 貞之	O-006		P-188		P-019
友利 浩司	O-072		O-231	中島 正裕	O-174	中谷 英仁	O-139
	P-197		O-232		O-205	仲谷 慎也	P-110
戸谷 義幸	P-160	永井 将哲	O-061*		P-188		P-331*
	P-362		O-220	中島 豊	P-440	中谷 嘉寿	O-243*
	P-372	永井 義夫	P-183	中島 彩	O-151		P-193*
豊田麻理子	P-146	永井 玲子	P-141		O-322	仲地 健	P-393
	P-312*	中永士師明	P-250		P-257	中枝 武司	O-082
豊原 敬文	O-130	中尾 隆之	P-198	中島健太郎	P-407	中司 敦子	O-175*
	O-190	中尾 誠	P-380	中島光太郎	P-388	長辻 克史	O-058
	O-286	長尾 静子	O-173		P-333		O-059
鳥居 国雄	P-271		P-368	中嶋 貴	P-282*	中出 祐介	O-198*
鳥生 直哉	O-045*	長尾 知明	P-186	中嶋 章貴	O-207	中土井崇人	P-037
	P-047	長岡 俊陽	P-415	中嶋 雅美	P-333*	長門谷克之	O-103
鳥越 健太	O-308	中垣 仁博	O-307	長島 優佳	O-263		P-070
	P-009	中川 兼康	P-457*	長嶋 洋治	P-319		P-080
	P-025	中川 直樹	S22-2	長洲 一	S13-6*		P-126
	P-301*		O-076		O-026	中西 香織	O-295
鳥越 未来	P-009*		O-077		O-143		O-298
	P-025		O-104*		P-082	中西 浩一	P-046
鳥越 和雄	P-065*		O-323		P-119	中西 太一	P-279
鳥巢久美子	O-162	中川 裕美	P-451*		P-167*		P-281*

中西 宣太	W7-5	中村 博樹	P-454	奈川 大輝	P-270		O-276
仲野 和彦	O-008	中村 裕紀	P-409*		P-384		P-129*
	O-069	中村 真人	P-122	南雲 佑	P-035		P-141
中野 大介	O-179*	中村 雅将	O-213	奈倉 倫人	O-065		P-237
	O-271		O-225		P-378		P-435
	O-275	中村真梨子	P-389	那須 琢馬	O-113	難波 倫子	O-234
中野 武大	O-176*	中村 道郎	P-229	那須 誠	S22-2*		P-190
中野 敏昭	O-142	中村 元信	O-256	名取 千桂	P-379		P-240
	O-149*		O-276		P-395		P-334
	O-162	中村 元行	O-281	七松 東	O-181*	難波 真澄	P-022
	O-261	中村 祐貴	P-079	名波 正義	O-069		
	O-288	中村 裕也	O-213		P-404	【に】	
	P-162		O-225	並河 明雄	P-062	新美 香織	P-007
	P-164	中村裕美子	P-290		P-103*	新村 文男	P-190
	P-410		P-411*		P-363	西 健太郎	O-112
	P-420	中村 吉宏	P-088*	並木 佑子	O-283*	西 慎一	O-056
	P-457		P-391	柳澤 紀子	P-399		O-089
中野 正子	O-032		P-437	奈良 瑞穂	O-081		O-096
中野 雅信	P-355	長村 洋一	O-173		O-102		P-150
仲野 道代	O-008	中元 秀友	AM2-3*		P-068		P-157
	O-069		W8-4	成末まさみ	W7-4*		P-173
中野 志仁	O-243	長本 尚	P-123	成田 育代	P-270	西 裕志	O-002
	P-193	中森 綾	P-116		P-384		O-047
中野 穰	S19-3-1*		P-125	成田 一衛	S11-2	西尾 恭介	P-275
	P-057		P-252		O-007	西尾 妙織	S7-5*
中野 陽子	P-159		P-305		O-082		O-039
長野 智那	S4-5	中谷 明弘	O-234		O-148	西尾 真也	P-096
	O-006	中屋 来哉	P-079		O-150	西尾 康英	P-091
	O-018	中谷 裕子	P-084*		O-252		P-092
	O-231*	長屋 啓	P-206		O-257		P-375*
	O-232		P-221		P-185	西岡 祐一	P-259
永野 伸郎	O-214	中山 勲	O-317		P-369	西垣 愛奈	P-166*
中納 弘幸	P-037	仲山 賢一	O-023		P-409	西垣(岡本)莉奈	O-270
中林実輝絵	O-167	中山 晋吾	O-285*	成田 勇樹	P-024	西川 健太	O-222
永久 太一	O-158		P-373		P-166		P-314*
長堀 克弘	O-144	中山 堯振	P-180		P-235	西川 翔	O-036
永松 正	P-187*	中山 隆弘	P-068	成田 竜一	P-344		P-277
中道 蘭	O-191		P-220	成澤あゆみ	O-210	西川 千寛	P-148
中村亜輝子	P-036	中山 智祥	P-419	成瀬 友彦	P-128	西川 浩文	P-236
中村 篤司	P-311	中山麻衣子	O-010	名和真希子	O-027	西川 真那	P-212*
中村 慧竣	P-236*		P-011*	苗代 有鈴	O-084*	西川 雄大	O-036*
中村 隼	P-190	中山 勝	O-115	名和田 彩	W6-3		P-170
	P-240*		O-145		Web編者コーナー		P-277
中村 敬志	P-172		O-251	南学 正臣	SPS-5*	西口 佳彦	O-003
中村 貴裕	O-277		P-410		O-002		O-049*
中村 卓人	P-054	中山 裕史	O-280		O-047		O-171
中村 智洋	O-130		P-023		O-122	錦織 宏	P-397
中村 奈央	P-423	中山 陽介	P-189		O-135	西崎 祐史	SP1-2
中村 成男	P-423		P-241		O-183	西沢 蓉子	O-214
中村 典雄	P-270		P-343		O-187		O-291
	P-384*		P-423*		O-194	西澤 欣子	O-226
中村 はな	P-373	永山 泉	O-051		O-209		O-230
中村 秀和	P-093		O-199*		O-256		O-294*

平光 高久	S18-4*		P-423		P-076	藤田 雄	P-270*
平山 暁	O-211	深水 大天	O-055		P-165		P-384
平山 明由	O-083	深水 昭吉	O-001		P-300	藤田 敏郎	S13-1*
平山 吉朗	O-184		O-273		P-344		O-166
蛭川 和也	P-147	深谷 大地	P-237	福西 宗憲	P-051		O-186
廣岡 靖章	P-120	福井 明子	O-145	福間 真悟	P-047		O-272
廣坂 雄介	P-136		O-251	福山 隆	P-041		P-371
廣瀬 織江	P-327		P-410*	福家 吉伸	O-087*	藤田 直也	O-235
廣瀬 賢人	O-057	福井 健人	O-187	藤 秀義	O-035	藤田 浩樹	S17-5*
廣瀬 卓男	O-164	福井 道明	S11-3	藤井 愛	O-074	藤田 陽子	P-234*
	O-277	福岡 利仁	O-085		O-165*		P-238*
	O-285	福岡 晃輔	P-212	藤井 一聡	P-203	藤中 俊之	P-326
	P-373*	福島 和彦	O-050*		P-313	藤中 秀彦	O-304*
広田 知依	P-355		O-099	藤井 隆之	O-066*	藤野 隆弘	P-136
弘野 浩司	O-109		O-163		O-105	藤野 貴行	O-323
広浜大五郎	O-166		O-212	藤井 丈士	O-095	藤原 章雄	P-117
	O-186*		P-010		P-108	藤丸 拓也	W3-2
	O-272		P-261	藤井 徹郎	P-151		O-237
	P-371		P-262	藤井 直彦	S18-6*		O-238*
廣村 桂樹	O-011		P-263*		P-008		O-239
	O-013		P-264		P-427		O-240
	O-076		P-265	藤井 秀毅	S8-5*	藤丸 季可	P-050*
	O-077	福島 圭讓	O-195		O-056	伏見 清秀	P-430
	O-104	福島佐知子	O-036		O-089		P-435
洪本 加奈	W4-8*		P-277		P-150	藤宮 峯子	O-032
		福島 正樹	P-022		P-157	藤村 龍太	O-266*
【ふ】			P-212		P-173		P-403
深尾 勇輔	O-010	福住 好恭	O-021*	藤井 裕子	P-396	藤村 留衣	O-004*
	P-011		P-015	藤井 良幸	O-298	藤本 圭司	O-074*
深川 雅史	学会企画説明*	福田 亜純	O-064	藤井 航	O-256		O-165
	O-004		O-233		O-276		O-223
	O-155	福田 顕弘	O-052*	藤岡 勇人	O-246	藤元 昭一	S14-5*
	O-176		P-061		P-002*		O-104
	O-263		P-165		P-083		O-148
	O-284	福田 恵子	O-258		P-134		O-206
	O-287	福田佐登子	O-157	藤垣 嘉秀	O-065		P-404
	P-229	福田 俊悟	P-008*		P-171	藤本 新平	P-236
	P-386		P-427		P-378	藤本 大介	O-003
深澤 洋敬	P-207	福田 昇	O-034	藤木 珠美	P-359*		O-049
深澤雄一郎	O-039		O-043	藤倉 恵美	P-217		O-171*
深澤みゆき	O-034		P-031		P-223*	藤本 高大	O-268
	O-043		P-088		P-274	藤本 敬	P-366
	P-031		P-181	藤倉 知行	P-095	藤本 俊成	O-044
	P-181		P-245		P-233		P-032
深田 文裕	O-100*	福田 誠	P-337		P-303	藤谷 淳	O-123
	O-124		O-309*	藤澤 良秀	P-365	藤山 信弘	O-102
深水 圭	S8-3*		P-154*	藤嶋 千華	O-275	藤原 正子	P-266*
	S22-2	福田 泰彦	P-346	藤田 亜紀子	O-305		P-276
	P-189	福留裕一郎	P-279	藤田 久美	P-345	藤原 光史	O-303
	P-241		P-281	藤田 建次	O-091*	藤原 もも子	P-257*
	P-343	福永 昇平	P-400*	藤田 耕太郎	P-204		P-407
	P-379	福長 直也	O-052	藤田 崇史	P-220	藤原 康弘	AM1-1*
	P-395		P-061		P-418	二村 健太	S18-4

	O-223		P-390		P-339		P-075
松浦 佑樹	O-319*	松原 雄	O-088	眞野 成康	P-169	三浦 茜	O-064
	P-079		P-060	眞弓 健吾	P-275		O-233*
松尾 尚美	O-280		P-100	丸茂 丈史	O-166*	三浦健一郎	O-104
	P-023		P-219		O-186		P-018
松尾 七重	P-406		P-315		O-272	三浦 哲嗣	S22-3
松尾 秀徳	P-250	松原 史典	P-388		P-371		O-053
松尾 浩司	P-284	松久 忠史	P-353	丸本 裕和	O-114*		O-297
松岡 友美	P-394	松前 知治	P-291*		P-064		P-012
松岡 直也	P-297	松村 到	P-120	丸山 啓輔	O-316		P-239
	P-298*	松村 克典	P-106	丸山 彰一	W5-2	三浦 俊宏	O-173
松木 葵	O-059		P-149		O-046	三上 大輔	O-036
松木 絵理	P-216*	松村 聡一	P-308		O-067		O-184
松木 理浩	W7-2*	松村千恵子	O-233		O-083		P-170
松木 琢磨	O-164*	松村 英樹	P-396*		O-094		P-277
	P-373	松村満美子	S2-4*		O-101	三亀真理子	O-236
松木 孝樹	O-323	松村実美子	P-336*		O-104	三木 渉	P-366
松隈 祐太	O-145	松本 綾子	P-404*		O-290	操 佑樹	O-289*
	O-251*	松本あゆみ	O-259		P-026		P-182
	P-410		O-264		P-040		P-268
松倉 裕喜	P-209		P-034*		P-089		P-269
松倉 康夫	P-414		P-168		P-130	三崎 太郎	O-008*
松阪 泰二	O-001	松本 啓	O-005		P-148		O-069
	O-106		O-086		P-316	三澤 英央	O-144
	O-204	松本 啓	O-044		P-380	三島 英換	O-130
	O-279		O-293		P-397		O-137*
	P-014		P-032	丸山 高史	P-031		O-190
	P-019		P-426		P-102*		O-286
	P-190	松本 健	P-283		P-202*		P-169
松坂貫太郎	O-226	松本 惇	P-128*		P-394*		P-253
松崎 利行	P-351	松本 涼子	P-096		P-437	水入 苑生	O-226*
松下 和弘	P-124	松本 孝之	O-150	丸山 徹	O-004		O-230
松下 馨介	P-166		P-267		O-176		O-294
松下 泰祐	P-008	松本 竜季	P-236		P-231	水上 輝市	O-183
	P-427*		P-425	丸山 直樹	P-414*	水口 隆	P-124
松下 隆哉	P-094	松本 太郎	P-031	丸山 暢子	AM1-5*	水谷 年秀	P-317
松下 芳雄	O-324	松本 直人	O-044	丸山 弘樹	O-236*	水谷 南美	S19-3-2*
松田 公志	S18-5		P-032	丸山 博	P-101		P-342
松田 大輝	O-290*	松本 景史	P-280	丸山美帆子	P-348	水野 真一	S15-2*
松田 裕之	P-245	松本 祐嗣	O-079	丸山 之雄	O-141*	水野 聖哉	O-016
松田 正大	O-323	松本洋太郎	O-130		P-406*	水野 智仁	O-256
松田 麻耶	P-378	松山 貴司	P-095	萬代新太郎	O-180		O-276*
松田 百代	P-050		P-303		O-181	水野 裕基	O-093
松田 淑美	P-142		P-352		O-237		O-095
	P-143		P-365		O-238		O-111
松永 恒明	O-211	松山 哲也	O-123		O-269		O-239
松永 典子	P-144	松山 誠	P-022		P-359		O-240
	P-218	松山 桃子	P-199*		P-430		O-244*
松永優里恵	P-091	的場圭一郎	S17-4*				P-108
	P-092	眞鍋 康二	P-022	【み】		水野 正司	O-067
	P-375	眞部 俊	O-242	三井亜希子	W1-2*		O-104
松野 志歩	P-071		O-248		O-038		P-295
	P-097		P-085		O-292		P-297

	P-298		P-049	宮本 哲	O-218	村上 礼一	P-270
水野 理介	O-272		P-139		P-159		P-384
水本 綾	O-266	宮城 剛志	P-005	宮本 兼玄	P-376	村川 泰裕	O-160
	P-403		P-054	宮本 佳尚	S9-1*	村越 真紀	O-188
水本 輝彦	O-171	宮口 祐樹	P-033*	宮脇 仁朗	O-227	村越 未希	O-112
三瀬 広記	O-130	三宅 勝久	O-296	明神 大也	P-259	村越 美穂	P-132
三瀬 直文	P-275		P-455	三好 賢一	P-186	村田一知朗	P-182
	P-421	三宅 泰人	P-302*	三好 雅士	P-198		P-340
溝口 充志	P-241	三宅 正晃	P-346	三輪 尚史	P-251	村田 和也	P-109
溝手 彩	P-382*	三宅 由桂	P-373			村田 千春	P-323
溝渕 秀敏	O-317	宮崎 健一	W7-4	【む】		村田 智博	P-284
溝渕 正英	S12-2*	宮崎 泰可	P-429	向井 俊平	P-035	村田 悠輔	O-087
	O-155		P-445	向井 秀幸	P-347	村津 淳	P-192*
	O-284	宮崎 孝	P-325	向山 弘展	P-046		P-366*
三谷 知広	P-211	宮崎 渚	P-182*	麦谷 莊一	O-249*	村松 真樹	O-222
三谷 佑望	P-211*	宮崎 正信	O-318	向原 茂明	O-296		P-317*
道脇 なつみ	P-235*		O-320		P-455	村山 圭	S4-6*
道脇 宏行	P-253	宮崎真理子	P-387	向山 政志	S23-3		O-048
満生 浩司	O-261		O-017		W7-3	村山 慶樹	O-107
満武 巨裕	S10-3*		O-178		O-003		P-017
満屋 裕明	P-249		O-182		O-049		P-077
皆川 明大	O-206		P-158		O-055	武呂 幸治	P-219
水口 潤	AM2-4*		P-217		O-171	室町 直人	O-273
	O-215		P-223		O-177	室谷 嘉一	O-203*
	P-253		P-274		O-280		
	P-330	宮崎 陽一	P-444		P-023	【め】	
	P-335	宮崎 良一	P-426		P-041	目時 弘仁	O-285
水口 齊	O-159	宮里 紘太	P-271		P-230	メリクダンメイ	
	P-147*	宮里 均	P-394	武曾 恵理	P-235		O-017
湊 さおり	P-132		P-393	武曾 恵理	P-364		
	P-199	宮澤 晴久	P-422*		O-080*	【も】	
南 聡	P-190		P-132	陸好 祐子	P-090	毛利 淳	P-204
	P-240	宮下 和季	P-296		P-392	持田 泰寛	O-097
南 聡	P-415*	宮園 素明	O-158	武藤 智	P-405		P-004
南 昌江	S17-3		O-309		P-456		P-059*
南 征樹	P-442	宮田 昭	P-154		S7-6*	望月 俊雄	S7-4*
南 真人	P-304		P-146		O-247		O-242
南嶋 洋司	S20-4*	宮田 仁美	P-312		P-346		O-248
南野 哲男	P-332	宮田 匡大	P-382	武藤 重明	P-431		P-085
三原 悠	O-131*	宮田 博子	P-216	宗像 さやか	O-258		P-327
三村 維真理	S6-2*	宮地 博子	O-152		P-076*		P-339
三村 哲史	P-128	宮地 由佳	P-397	村井沙耶佳	P-300		P-346*
三村 俊英	P-016	宮地 良樹	O-139		O-246	望月 直樹	O-049
味村 泰幸	O-069	宮原 麻衣	O-004		P-002	望月 保志	P-301
三村 優樹	P-418	宮原 摩耶子	P-132		P-134	元吉 八重子	O-078
宮 恵子	O-215	宮部 陽永	O-060		P-083	茂庭 仁人	S22-3*
	P-330		P-048*	村井紗耶佳	P-272		O-053
宮川 博光	P-280		P-084	村上 史朗	P-389*		O-297
	P-438	宮丸 佳子	P-289	村上 太一	P-198		P-012
宮川 文	P-003	宮本 敢右	O-263	村上 任尚	O-285		P-239
	P-099	宮本 賢一	P-256*	村上 琢哉	P-439*	桃原 啓介	P-256
	P-309	宮本 祥子	教育講演1*	村上 円人	P-101	森 和美	P-093
宮川 太郎	O-028		P-355	村上 穰	P-399		

森 克仁	P-110*		P-132		P-334		O-067*
	P-331		P-199		P-404		O-290
森 潔	O-139		P-278		P-453		P-130
	P-230		P-296	森山 智文	P-343*		P-148
森 慶太	O-030		P-374	諸岡 瑞穂	O-064*		P-316
	O-049		P-405		O-233		P-380
	O-177		P-456	師田まりえ	O-097	安武 純一	P-013
	O-279	森下 竜一	P-192		P-059	安野 哲彦	O-296
	P-230	森島 淳之	P-192	諸橋 環	O-043		P-455
森 大輔	O-103		P-366	門川 俊明	S23-1*	安原みずほ	W7-5*
	P-070	森田 紗由	O-036		教育講演5-1*	安森 亮吉	P-076
	P-080		P-277		O-191		P-300
	P-126*	森田 元	P-090			八十田明宏	O-177
森 崇寧	O-180		P-341	【や】		矢内 克典	P-278
	O-181	森田 浩	O-317	矢尾板永信	O-040*		P-405*
	O-237*		P-095	八尾村多佳朗	O-115	楊川 堯基	O-211*
	O-238	森田 真正	P-408*	薬師寺優希	O-305	柳沢 裕美	P-248
	O-239	森田ゆかり	S2-3*	谷澤 雅彦	S18-2*	柳田 素子	O-024
	O-240	森田 善方	P-136*	矢島 綾子	O-037*		O-030
	P-359	森戸 直記	O-016		O-147		O-045
	P-430		P-345		P-137		O-088
森 建文	O-164	森藤 雄亮	P-161		P-326		O-096
	O-277		P-184	矢島 隆宏	P-254*		O-156
	O-285	森永 潤	O-055*	矢島 利高	P-446		O-160
	P-373		P-023	安井 孝周	O-250		O-177
森 龍彦	O-234	森永 貴理	P-436		P-348		O-202
森 俊子	P-096	森永 裕士	S22-6*	安岡有紀子	P-041*		O-255
森 直己	P-052		O-316	安田 格	S6-4		O-279
森 典子	O-139	森永友紀子	P-003		O-169*		P-060
森 穂波	P-456*		P-099		O-170*		P-066
森 勇介	P-348		P-309		O-189		P-100
森 雄太郎	O-238	森西 卓也	W6-3*	安田 和史	P-221*		P-214
森 佳子	P-206	森野勝太郎	S11-1*	安田 邦彦	P-078		P-219
	P-221	森本 勝彦	O-100		P-104		P-228
森内 則子	P-323		O-124		P-288*		P-230
守尾 一昭	P-117*	森本 聡	O-207	安田 聖一	O-259		P-315
森岡 一朗	O-043	森本 幾之	P-171		O-264	矢西 正明	S18-5*
森岡 茂	O-316	森本 靖久	P-459*		P-034	矢野 亨治	P-380
森岡 与明	P-110	森本 真有	O-066		P-168*	矢野 淳子	P-379
森岡 史行	P-280		O-105	安田 考志	P-458*		P-395*
	P-438	森本 玲	O-282	安田 隆	S16-1	矢野 彰三	O-267
森川 貴	O-009	守矢 英和	O-097		教育講演5-2*	矢野 俊之	P-012
	O-058		P-004	安田日出夫	S9-4	矢野裕一朗	P-449
	O-059	森山 能仁	O-060*		O-317	八幡 兼成	O-115
	P-191		P-048		P-095		P-205
森口 恭明	P-453		P-084		P-233	矢花 郁子	P-373
森貞 直哉	W4-4*		P-085		P-303	八尋 真名	O-270
	W4-6*		P-289		P-352	藪内 純子	O-054*
森澤 紀彦	O-271	守山 敏樹	教育講演4*		P-365	藪内 智朗	P-018
	O-275*		O-148	安田 英紀	O-021	山出 晶子	O-084
森下 将輝	S6-3		O-234		P-015*	山内明日香	P-400
森下 義幸	O-161		O-295	安田 美幸	P-323	山内 淳	O-103
	O-193		O-298	安田 宜成	W5-2*		P-070

P-080	山口 靖子	P-071	山下 真実	P-024	山村 智彦	O-006
P-126		P-097	山城雄一郎	O-188		O-018
山内 英治		P-390	山城 良真	O-317		O-231
山内健士朗	山口 安乃	P-138	山田 清文	P-380		P-324
山内 暁	山口 裕	O-096	山田 悟	W5-4*	山村 雄太	O-020*
山内 士具		P-108	山田 俊輔	P-164		O-185
山内 崇宏		P-306	山田 将平	P-183*		O-201
山内 伸章	山口 嘉土	P-116*	山田 斎毅	O-254		P-398
		P-125	山田 名美	P-017	山本 昌	S6-3
山岡 孝之		P-252	山田 望美	P-173*	山本 泉	O-136
山賀 亮祐		P-305	山田 博之	S9-2*		O-221
山陰 周	山口 良二	P-242		O-024*		P-310
山形 瑛	山越 聖子	O-277*	山田真由美	P-330	山本恵理子	O-123
	山崎 康平	P-013*	山田 保俊	P-304	山本 治	P-408
	山崎 知子	P-096	山田 有美	O-031	山本かずな	O-299
山縣 邦弘	山崎 浩子	P-037	山田 洋輔	O-140		P-056
	山崎 舞子	P-086		O-208	山本 和佳	P-014*
	山崎 義光	P-446		O-224	山本 祥代	O-243
	山崎 修	S19-1-2*		P-203	山本 聡子	P-073
		O-065		P-313	山本 恵則	O-255*
		O-253*	山谷 哲史	O-056*		P-228
		P-378	大和 修	P-242	山本修太郎	O-261
	山崎 恵大	O-074	大和 英之	O-263	山本 伸也	O-255
		O-223	倭 成史	O-037	山本 卓	O-007
	山崎 哲司	P-396		O-147		O-257
	山崎 大輔	O-009*		P-137	山本 多恵	O-210*
		O-058		P-326	山本 琢己	O-317
山川 貴史		O-059	山名 隼人	P-435	山本 毅士	P-190
		P-191*	山中 和明	S18-6		P-240
山川 智之	山崎 肇	O-257		P-308*	山本 威久	O-068*
山木謙太郎	山崎 秀憲	O-246	山中修一郎	W1-3*	山本 格	O-304
山岸 幸子		P-002		O-044	山本 龍夫	O-317*
山口 晃典		P-083*		P-032	山本 裕康	P-142*
		P-134	山中 宣昭	O-063*		P-143*
山口恵理香	山崎 祐子	P-110	山中 法子	P-071		P-310
山口 修	山里 正演	O-154		P-097	山本 真寛	O-287
山口かおり	山路 健	P-250		P-390*	山本 正道	O-255
山口 聡子	山地 孝拡	P-160	山永 成美	P-312		P-228
山口 慧		P-172	山野由紀子	W6-2	山本 雅之	O-042
		P-362	山内 壮作	O-075	山本真理絵	O-157
山口慎太郎		P-372		O-108	山本 三枝	W7-3*
山口太美雄	山路 安義	P-052		O-196*	山本 泰司	P-459
山口奈保美	山下 暁朗	P-362	山内 真之	O-093	山本 亮	O-057*
山口 和花	山下 鮎子	O-308		O-095	山本 陵平	O-076
山口 浩毅		P-301		O-111		O-077
山口 博	山下 和臣	O-226		O-166		O-295
山口 真		O-230		O-239		O-298
		O-294		O-240		P-404
	山下 匡	O-022		O-244		P-453
	山下 太郎	S15-5*		O-267	山脇 正裕	P-109
	山下 哲郎	P-041		P-108		
	山下 裕	P-210	山宮 麻里	P-074	【ゆ】	
	山下 真帆	O-253	山村 剛	O-115	油井 直史	O-027*

湯澤壯太郎 O-235
 湯澤由紀夫 AM2-5
 O-094
 P-089
 P-121
 P-255
 P-424
 湯村 和子 P-071
 P-097*
 P-390
 万木 孝富 O-207

【よ】

漸田 翔平 O-090
 横井 順平 P-128
 横井 靖二 O-036
 O-184
 P-170
 P-277
 横井 秀基 O-030
 O-049
 O-088
 O-177
 O-279
 P-060
 P-100
 P-230
 P-315
 横江 優貴 O-094
 横尾 慶紀 O-200
 横尾 隆 S6-5*
 S22-5
 W1-3
 O-044
 O-106
 O-114
 O-125
 O-136
 O-221
 O-265
 O-293
 P-014
 P-032
 P-055
 P-064
 P-283
 P-307
 P-310
 P-406
 P-426
 横田 和明 P-354
 横田祐之介 P-189
 P-241*

横田 理代 O-071
 横手 伸也 P-426
 横溝 岳彦 O-012
 横山啓太郎 P-406
 横山 翔平 O-107
 P-077
 P-200
 横山 健 O-254
 横山 忠史 O-017
 P-074
 横山 仁 O-074
 O-165
 O-223
 横山 陽子 P-250
 義岡 孝子 O-112
 吉岡 美穂 O-197
 O-300
 吉金かおり P-400
 吉川 和寛 P-079
 好川 貴久 O-160*
 P-214
 吉川 隆広 O-098*
 P-144
 P-218
 吉川 徳茂 P-046
 吉川美喜子 P-318*
 吉崎加奈子 P-442
 吉崎 重仁 P-260
 吉田 学郎 P-182
 P-340
 吉田 輝龍 P-418
 吉田 健 O-031
 吉田 理 O-253
 吉田 成孝 O-141
 吉田 駿 P-091*
 P-092
 P-375
 吉田 順一 P-036
 吉田 尚平 O-197
 O-300
 吉田 栄宏 P-308
 吉田 健 P-420*
 吉田 輝彦 O-209
 吉田 治義 O-184
 吉田 英昭 P-404
 吉田 弘明 O-150
 P-267
 吉田 浩之 P-255*
 吉田 舞 P-217
 P-223
 P-274*
 吉田 真貴 O-150*
 P-267*

吉田 賢司 P-416
 P-417
 P-448
 吉田 昌史 P-456
 吉田 雅幸 O-002
 吉田 豊 O-040
 P-369
 吉富 亮太 O-145
 O-251
 P-410
 吉野 篤範 O-092*
 O-144
 吉野 純 O-158
 吉原 利忠 O-183
 吉水 秋子 O-307
 吉峯 詩織 P-304
 吉嶺 朝陽 P-430
 吉村吾志夫 O-070
 吉村 文 O-173*
 P-368*
 吉村 潤子 P-036*
 芳村 大介 P-106
 P-149
 吉村 光弘 O-115
 P-049
 吉村 寧紘 O-312
 吉村 里枝 O-317
 芦村 龍一 O-295
 P-453*
 吉本 幸生 P-124
 吉本 憲史 O-191
 P-180
 四枝 龍佑 O-288*
 与那覇朝樹 O-267
 余西 洋明 P-190
 P-240
 米倉 尚志 O-222
 P-314
 P-317
 米田 傑 P-366
 米田 操 O-173
 米本佐代子 S18-6
 P-008
 P-427
 【ら】
 頼 建光 O-180
 O-181
 O-237
 O-238
 P-359
 P-430
 樂木 宏実 P-192

【り】

李 紀廉 O-064
 O-233
 李 進海 P-227
 李 金萍 O-253
 李 明峰 P-011
 力武 修一 O-309
 P-154
 林野 久紀 P-196

【れ】

霊園 良恵 P-249

【わ】

若狭 幹雄 P-440*
 若島 健志 O-187
 若杉三奈子 O-148*
 若林 啓一 O-054
 若林 慶子 P-073
 若林 良則 O-301
 若松 彩子 O-082
 若村友太郎 P-429
 P-445
 脇野 修 S6-4
 O-159
 O-169
 O-170
 O-172
 O-189
 O-302
 P-147
 P-243
 涌井 秀樹 O-102
 涌井 広道 S13-3*
 O-128
 P-160
 P-172
 P-362
 P-372
 鷺田 直輝 P-347
 鷺野 将也 P-057
 和田 篤志 P-250
 和田 淳 O-050
 O-099
 O-130
 O-163
 O-175
 O-212
 O-316
 O-321
 P-010
 P-261

	P-262		P-053	渡辺 秀平	O-151		O-013*
	P-263		P-098		P-257	渡邊 南	O-258
	P-264		P-139		P-407	渡辺 裕	P-057
	P-265		P-302	渡邊 駿	O-093*	渡辺 裕輔	P-197
	P-416		P-409		P-108*		P-215*
	P-417	和田 健彦	W5-3*	渡邊祥二郎	O-109*		P-273
	P-447		P-229	渡辺 勝太	O-200	渡邊 裕輔	O-072
	P-448	和田 憲嗣	P-355	渡辺 毅	S10-1		P-197
和田 隆志	O-020	和田 幸寛	O-005		O-148	渡邊 有三	P-128
	O-028		O-086*		O-151	渡部 統	P-101*
	O-122	和田 佳久	P-082		P-404	渡部 晋一	P-442
	O-129		P-119		P-407	渡井 至彦	S18-4
	O-134		P-167	渡邊 博志	O-004	和唐 薰子	O-008
	O-135		P-178		O-176		O-069
	O-150		P-179*		P-231	藁田 明希	O-103
	O-185	渡瀬 謙仁	P-258*	渡部 正教	P-161		P-070
	O-198	渡邊健太郎	O-056		P-184		P-080
	O-201		P-157	渡辺 昌文	P-216		P-126
	P-049	渡邊 収司	O-319	渡辺 光治	O-011		

役員

理事長：柏原直樹
 副理事長：内田啓子
 理事：猪阪善章
 清水敏樹
 守山敏樹
 監事：香美祥二

南学正臣
 内田信介
 鈴木素子
 柳田素子
 成田一衛

乳原善文
 寺田典生
 湯澤由紀夫
 横山仁

大家基嗣
 西慎一
 横尾隆

岡田浩一
 服部元史
 和田隆志

要伸也
 深川雅史

委員会

(◎は委員長, ○は副委員長)

編集委員会：要伸也◎ 清水章◎ 守山敏樹◎ 猪阪善隆 内田信一 大家基嗣
 岡田浩一 寺田典生 南学正臣 西慎一 深川雅史 柳田素子
 横尾隆 和田隆志 南金子一成 小林修三 古家大祐 重松隆
 杉山政志 竹村司 山屋和彦 小長田道夫 廣村桂 宮崎真理子
 向山政志 武藤智 山龍夫 楊國昌 長田太助 宮崎真理子
 財務委員会：湯澤由紀夫◎ 横尾隆◎ 乳原善文 長田太助 宮崎真理子
 学会あり方委員会：内田啓子◎ 鈴木祐介◎ 清水章 伊藤孝史 笠原正登 杉山 斉
 田村功一
 教育・専門医制度委員会：深川雅史◎ 南学正臣◎ 服部元史◎ 大家基嗣 清水章 伊藤孝史
 小川哲史 小原まみ子 菅野義彦 小松康宏 佐藤滋 柴垣有吾
 中山昌明 西野友哉 長谷川みどり 平和伸仁 福岡利仁 藤枝幹也
 藤垣嘉正 古市賢吾 森龍彦 安田隆史 和田健彦 和田隆志
 国際委員会：南学正臣◎ 丸山彰一 深川雅史 西慎一 和田隆志 中島 衡
 上田誠二 清水章◎ 猪阪善隆 西慎一 和田隆志 中島 衡
 企画・渉外委員会：乳原善文◎ 安田隆◎ 大家基嗣◎ 栗原孝成 小松康宏 後藤 眞
 安田隆◎ 猪阪善文◎ 大横尾隆◎ 清水章 小守山敏樹 田村功一
 長田太助
 広報委員会：猪阪善文◎ 寺田典生◎ 守山敏樹◎ 大家基嗣 飯島一誠 杉山 斉
 総務委員会：和田隆志◎ 山本裕康 (外部委員) 健 素子 松村満美子
 倫理委員会：平和伸仁◎ 内田信一◎ 西学正臣 柳山成 横尾隆 福井亮
 学術委員会：岡田浩一◎ 佐藤啓造◎ 鈴木芳樹 和田隆志◎ 西安藤康宏 石倉健司
 腎臓病対策委員会：西斎藤知 栄 清水美保 中山昌明 丸山彰一 安田宜成

査読委員

東部：浅野友彦 石倉健司 石光俊彦 伊藤秀一 白井丈一 宇都宮保典
 上條祐司 川崎幸彦 河内裕裕 熊谷裕生 小松康宏 今田恒夫
 佐藤滋 竹田徹朗 田中哲洋 長田太助 野々口博史 長谷部直幸
 花房規男 平和伸仁 藤垣嘉秀 望月俊雄 森 潔 森 建文
 浦井秀樹
 西部：有馬秀二 飯島一誠 伊藤孝史 伊藤恭彦 岩野正之 漆原真樹
 倉賀野隆裕 斎藤能彦 佐藤稔 庄司哲雄 田中元子 田村雅仁
 坪井直毅 友雅司 中西浩一 西野友哉 西山成介 深水圭
 福永 惠 藤元昭一 古市賢吾 正木崇生 升谷耕介 山本 陵平

幹事

宮崎真理子：幹事長, 学会あり方委員会, 学術集会有り方検討委員会
 西山成：副幹事長, 国際委員会, JSN 5ヵ年計画委員会
 浅沼克彦：編集委員会 旭 浩一：腎臓病対策委員会
 伊藤孝史：広報委員会 稲城玲子：国際委員会
 井上勉：総務委員会 神田英一郎：学術委員会
 菅野義彦：倫理委員会 久米真司：編集委員会, JSN Next Frontiers 2028 委員会
 栗原孝成：国際委員会 後藤 眞：編集委員会, 腎臓病バイオバンク構築委員会
 斎藤知栄：企画・渉外委員会 田中哲洋：教育・専門医制度委員会, JSN 5ヵ年計画委員会
 田村功一：学術研究企画戦略委員会 西尾妙織：企画・渉外委員会
 深水圭：腎臓病対策委員会, 糖尿病対策委員会 藤枝幹也：腎臓病対策委員会
 丸山彰一：学術委員会 門川俊明：教育・専門医制度委員会
 和田健彦：財務委員会

事務局

事務局長：石橋秀昭 顧問：中川利文 会計：斎藤良美 編集係：福田喜美子・矢崎和歌子 専門医制係：西村明子
 学術集係：白根麻由美 国際係：丸山秀顕

日本腎臓学会誌 第62巻・第4号 学術総会号

令和2年7月20日発行

〒113-0033 東京都文京区本郷三丁目28番8号 日内会館6階
 電話 03-5842-4131 FAX 03-5802-5570

編集兼発行者 柏原直樹
 発行 一般社団法人 日本腎臓学会

e-mail: office@jsn.or.jp homepage: http://www.jsn.or.jp
 制作 東京医学社

複写される方へ：本誌に掲載された著作物を複写したい方は、(社)日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外、図書館も著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。著作物の転載・翻訳のような複写以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 学術著作権協会
 TEL: 03-3475-5618 FAX: 03-3475-5619 E-mail: naka-atsu@muji.biglobe.ne.jp

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。
 Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA. Phone: (978) 750-8400 FAX: (978) 750-4744